BUNDESÄRZTEKAMMER

Bekanntmachungen

Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen

aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz sowie Transplantationsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung seines Wissenschaftlichen Beirats am 17.01.2014 verabschiedeten Fassung. Das Einvernehmen des Paul-Ehrlich-Instituts wurde am 03.03.2014 hergestellt.

Vorwort

Durch die mit dem Gewebegesetz eingeführten Änderungen im Arzneimittelgesetz (AMG) und Transplantationsgesetz (TPG) werden derzeit hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut und Nabelschnurblut einerseits und hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus Knochenmark andererseits in verschiedenen Rechtskreisen geregelt: Erstere werden unter dem Begriff „Blutstammzellzubereitungen" mit Regelungen im Transfusionsgesetz zusammengefasst, letztere werden als Gewebe gemäß Transplantationsgesetz eingeordnet.

Unabhängig von der Art der Gewinnung sind diese Stammzellen biologisch gleich. In der vorliegenden Richtlinie wird daher der Begriff „hämatopoetische Stammzellzubereitungen" als Oberbegriff für alle hämatopoetischen Stammzellen, unabhängig von ihrem Entnahmeort, verwendet.

Die Richtlinie berücksichtigt die Besonderheiten der unterschiedlichen Gewinnung und Herstellung von Stammzellzubereitungen und führt dabei die verschiedenen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen über hämatopoetische Stammzellzubereitungen zusammen. Sie beschreibt die fachlichen und rechtlichen Anforderungen einschließlich des Qualitätsmanagements und ersetzt die Richtlinien der Bundesärztekammer für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern, die Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen sowie die Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut aus den 1990er Jahren.

Nicht nur Ärztinnen und Ärzten werden mit dieser Richtlinie Regeln an die Hand gegeben, die eine hochwertige, qualitätsgesicherte Patientenversorgung ermöglichen. Sie wurde vom Arbeitskreis „Hämatopoetische Stammzellen" des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz sowie § 16b Transplantationsgesetz unter Beteiligung und Anhörung u. a. von Sachverständigen der betroffenen Fach- und Verkehrskreise und der zuständigen Behörden von Bund und Ländern sowie im Einvernehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde erstellt und vom Vorstand der Bundesärztekammer im Januar 2014 verabschiedet. Die interdisziplinäre Beteiligung spiegelt das besondere Interesse am Schutz und der optimalen Versorgung der Patientinnen und Patienten sowie der Spenderinnen und Spender wider. Allen Beteiligten sei an dieser Stelle besonderer Dank für ihr vielfach ehrenamtliches Engagement sowie die zahlreichen konstruktiven Anregungen, die wesentlich zur Entwicklung dieser Richtlinie beigetragen haben, ausgesprochen. Die freiwillige Blutstammzellspende trägt dazu bei, schwer oder lebensbedrohlich erkrankten Menschen zu helfen. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen ist ein etabliertes, gut erprobtes Behandlungsverfahren. Weltweit wurden bisher mehr als 50 000 Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantationen durchgeführt und jährlich kommen über 5 000 hinzu. Die erfolgreiche Behandlung wäre nicht möglich ohne das Engagement derer, die sich als potentielle Stammzellspender untersuchen und registrieren lassen, um im Falle der Identifizierung eines passenden Empfängers Stammzellen zu spenden und somit einen wesentlichen Beitrag zur Behandlung zu leisten. Diesen freiwilligen Blutstammzellspenderinnen und -spendern, die auch körperliche Belastungen auf sich nehmen, gebührt der besondere Dank.

Nicht zuletzt diese Anerkennung der uneigennützigen Hilfeleistung verpflichtet die Ärzteschaft zu einer sorgfältigen Betreuung der Spenderinnen und Spender und einem verantwortungsvollen Umgang mit den Stammzellzubereitungen.

Prof. Dr. med. F. U. Montgomery
Präsident der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetages

Prof. Dr. rer. nat. K. Cichutek
Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts

Prof. Dr. med. Dr. h. c. P. C. Scriba
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer

Prof. Dr. med. G. Ehninger
Federführender des Arbeitskreises

1. Gegenstand und rechtliche Grundlagen

Gegenstand der Richtlinie

Diese Richtlinie regelt die Gewinnung, Herstellung, Be- oder Verarbeitung, Prüfung, Lagerung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellen unabhängig von der Art der Entnahme (Knochenmark, Nabelschnurblut, peripheres Blut).

1.1. Rechtliche Grundlagen

Hämatopoetische Stammzellzubereitungen (HSZZ) 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 Abs. 30 AMG). Die Gewinnung dieser Zellen kann aus Knochenmark oder Blut (peripherem Blut oder Nabelschnurblut) erfolgen und unterliegt insbesondere den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG), des Transplantationsgesetzes (TPG), des Transfusionsgesetzes (TFG) und den entsprechenden Verordnungen.

Die Herstellung einschließlich Gewinnung ist gemäß § 67 AMG der zuständigen Behörde vor Aufnahme der Tätigkeit anzuzeigen. Wer gewerbs- oder berufsmäßig HSZZ herstellen will, bedarf grundsätzlich einer Erlaubnis der zuständigen Behörde nach dem AMG *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 1.1., Ziff. 1)*. Die erlaubnisfreie Gewinnung ist nur zulässig, wenn Stammzellen aus Blut unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des persönlich anwendenden Arztes gewonnen werden (§ 13 Abs. 2b AMG). Werden hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark (KMSZ) gewonnen, ist die erlaubnisfreie Gewinnung nur möglich, wenn der entnehmende Arzt mit dem anwendenden Arzt personenidentisch ist (§ 20d AMG) *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 1.1., Ziff. 2)*. Auch bei einer erlaubnisfreien Gewinnung (im Rahmen der §§ 13 Abs. 2b, 20d AMG) sind die fachlichen Anforderungen dieser Richtlinie einzuhalten.

Werden die hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut (PBSZ) entnommen, sind zusätzlich die Vorschriften des Zweiten Abschnitts des TFG zu beachten. Werden die hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark (KMSZ) gewonnen, gelten die Vorschriften der Abschnitte 3 und 3a des TPG. Bei der Herstellung von HSZZ ist die Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis (GMP) bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) zu beachten *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 1.1., Ziff. 3)*.

Werden die HSZZ an andere abgegeben, ist eine Zulassung oder eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) erforderlich (§§ 21, 21a oder 4b AMG) *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 1.1., Ziff. 4)*.

Die für die Gewinnung von PBSZ erforderliche Vorbehandlung des Spenders ist nach § 9 Abs. 1 S. 2 i. V. m. § 8 Abs. 2 S. 1 TFG u. a. nur zulässig, wenn und solange das zustimmende Votum einer nach Landesrecht gebildeten, für den die Vorbehandlung leitenden Arzt zuständigen Ethik-Kommission vorliegt.

Betriebe und Einrichtungen, die hämatopoetische Stammzellen gewinnen oder HSZZ herstellen, unterliegen der Überwachung durch die zuständige Behörde (§ 64 AMG). Die Anwendung der HSZZ hat nach dem Dritten Abschnitt des TFG zu erfolgen.

Diese Richtlinie stellt gemäß §§ 12a und 18 TFG und § 16b TPG den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik fest *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 1, Ziff. 5)*. Die Einhaltung des allgemein anerkannten Standes wird vermutet, wenn diese Richtlinie beachtet wird.

Eine tabellarische Zusammenstellung zum Rechtsrahmen HSZZ findet sich im Anhang 10.2.

1.2. Geltungsbereich der Richtlinie

Diese Richtlinie gilt für alle Ärzte[1], die mit

- der Gewinnung, dem Herstellen, Be- oder Verarbeiten, Konservieren, Prüfen, Lagern oder in den Verkehr bringen von Knochenmark oder Stammzellen 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, gilt diese Richtlinie auch für diese Personen.

1.3. Verantwortung und Zuständigkeit

Alle beteiligten Personen müssen über die einschlägigen Rechtsvorschriften und deren Änderungen zeitnah informiert sein.

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

Für die Durchführung der erforderlichen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, die Gewinnung, die Be- oder Verarbeitung, die Prüfung und die Freigabe der Zubereitungen sind Personen mit der erforderlichen Sachkenntnis und Erfahrung zu benennen *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 1.4., Ziff. 6)*. 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 (§ 4 Abs. 2 S. 1–4 AMWHV). Weiterhin sind diesen Personen ausreichende Befugnisse einzuräumen, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können (§ 4 Abs. 2 S. 5 AMWHV).

Die Anwendung von HSZZ hat im Rahmen eines Qualitätssicherungssystems zu erfolgen, in dem die Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten festgelegt sind. Die Systeme der Qualitätssicherung gemäß dieser Richtlinie sind in das bestehende QM-System der Einrichtung der Krankenversorgung zu integrieren. *(Verweis auf ergänzende Erläuterungen zu Haftung und Versicherung, Ziff. 7)*

1.4. Rechtliche Grundlagen der Einfuhr aus Drittstaaten

Wer HSZZ aus Staaten, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum[2] sind, einführen will, bedarf

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

[2] Andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind derzeit Liechtenstein, Island und Norwegen.

einer Erlaubnis seiner zuständigen Landesbehörde (§§ 72 bzw. 72b AMG). Die Anforderungen an die Erteilung einer Erlaubnis ergeben sich aus den §§ 72a bzw. 72b Abs. 2 AMG in Verbindung mit der AMWHV. Eine Erlaubnis zur Einfuhr von HSZZ aus diesen Staaten ist auch erforderlich, wenn die HSZZ zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind (§§ 72 Abs. 2 bzw. 72b Abs. 1 S. 3 AMG) *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 1.5., Ziff. 8)*.

1.5. Rechtliche Grundlagen für das Verbringen aus EU-Mitgliedstaaten

KMSZZ, die in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum verkehrsfähig sind, bedürfen beim erstmaligen Verbringen einer Bescheinigung der zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut; gemäß § 21a Abs. 9 AMG).

Zulassungs- oder genehmigungspflichtige HSZZ dürfen aus einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum nur nach Deutschland verbracht werden, wenn sie von der Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) zugelassen oder genehmigt sind und der Empfänger pharmazeutischer Unternehmer oder Großhändler ist, eine Apotheke betreibt oder als Träger eines Krankenhauses nach dem Apothekengesetz von einer Apotheke eines Mitgliedstaates der Europäischen Union oder eines anderen Vertragsstaates des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum mit Arzneimitteln versorgt wird (§ 73 Abs. 1 AMG).

Für die Ausfuhr gibt es keine zusätzlichen spezifischen rechtlichen Anforderungen.

2. Gewinnung und Herstellung hämatopoetischer Stammzellzubereitungen

2.1. Anforderung an ein Entnahmezentrum

Einrichtungen zur Gewinnung und Herstellung von HSZZ (hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark [KMSZ], Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus Knochenmark [KMSZZ], hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut [NSBZ], Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus Nabelschnurblut [NSBZZ], hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut [PBSZ], Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus peripherem Blut [PBSZZ]) unterliegen den geltenden rechtlichen Bestimmungen *(s. Kapitel 1.1)*.

Die Träger der Einrichtungen sind für eine angemessene personelle, räumliche und technische Ausstattung verantwortlich.

Die verantwortliche Person (i. S. § 4 Nr. 2 TFG und § 8d Abs. 1 S. 1 TPG) des Entnahmezentrums 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 (KMSZZ, PBSZZ, NSBZZ) nachweisen *(vgl. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 2, Ziffer 1)*. 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 Bestimmung der Prüfparameter, wie z. B. Zellzahl, CD34-Bestimmung, mikrobiologische Kontrolle und Vitalitätsnachweis, müssen durch die personellen sowie gerätetechnischen Voraussetzungen ermöglicht werden. Dies kann auch durch entsprechende Vereinbarungen mit externen Labors sichergestellt werden.

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 Spender[3] gewährleisten.

Die Einrichtung hat sicherzustellen, dass im Rahmen der Aufklärung des Spenders die in Abschnitt 2.4 aufgeführten Aufklärungsinhalte berücksichtigt werden und eine schriftliche Einwilligung des Spenders vorliegt.

Die ordnungsgemäße Herstellung ist zu dokumentieren. Die Unterlagen sind gemäß § 20 AMWHV (PBSZZ, NSBZZ) bzw. § 41 AMWHV (KMSZZ) aufzubewahren.

Das Entnahmezentrum hat ein Qualitätsmanagementsystem zu betreiben *(s. Kapitel 4)*.

2.2. Allgemeine Erläuterungen zu verschiedenen Blutstammzellzubereitungen

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 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 nach Mobilisation mit einer geeigneten Vorbehandlung durch Leukapherese (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.

Das Inverkehrbringen von autologen und gerichteten allogenen HSZZ erfordert eine Genehmigung nach § 21a AMG. Lediglich hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus Nabelschnurblut, die im Voraus hergestellt und vorrätig gehalten werden zur späteren Verwendung bei einem geeigneten Empfänger, unterliegen der Pflicht zur Zulassung nach § 21 AMG.

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.

2.3. Spenderauswahl und -vorbereitung

2.3.1. 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 Transplantationseinheit veranlasst. Steht in der Kernfamilie kein geeigneter Spender zur Verfügung, so wird die Suche auch auf nicht-verwandte Spender bzw. auf HSZZ aus Nabelschnurblut aus-

[3] Bei einer autologen Transplantation ist der Spender auch Patient bzw. Empfänger.

gedehnt. Dabei ist durch die Abfrage nationaler und internationaler Register sicherzustellen, dass die Auswahl des bestmöglichen Präparates auf der Basis umfassender Informationen getroffen wird.

Die ausreichende Übereinstimmung der Gewebemerkmale sowie die Identität des Spenders wird durch geeignete Wiederholungsuntersuchungen im Transplantationszentrum oder einer beauftragten Einrichtung verifiziert.

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

2.3.2. 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 auch eine Anamnese entsprechend der (Tauglichkeits-)Kriterien der Hämotherapie-Richtlinien in der aktuell gültigen Fassung und eine ausführliche körperliche Untersuchung durchzuführen. Bei der Spende von Knochenmark sind die Vorgaben der TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) zu berücksichtigen.

Bei der Eignungsuntersuchung ist auch zu klären, ob die Voraussetzungen für eine periphere Stammzellentnahme bestehen. Hierbei sind u. a. der periphere Venenstatus, Kontraindikationen für die Gabe von Wachstumsfaktoren sowie Autoimmunkrankheiten zu berücksichtigen.

Zusätzlich sind bei den laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen Infektionsmarker und Blutgruppenserologie gemäß *Tabellen 1 und 2* zu bestimmen.

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

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

Zusätzlich ist bei Frauen das Vorliegen einer Schwangerschaft vor einer Stammzellentnahme durch eine ß-HCG-Bestimmung auszuschließen. Darüber hinaus ist zum Schutz vor etwaigen schädigenden Wirkungen von Stammzell- und Leukozytenentnahmen auf die Notwendigkeit einer adäquaten sicheren Verhütung im Zeitraum zwischen Eignungsuntersuchung und Entnahme hinzuweisen.

Aufgrund ärztlicher Entscheidung kann nach individueller Risikoabwägung von einzelnen Voraussetzungen der Spendereignung gemäß den Hämotherapie-Richtlinien und der TPG-GewV abgewichen werden. Im Gegensatz zur Blutspende, bei der i. d. R. auf einen großen Pool an potentiellen Spendern zurückgegriffen werden kann, ist bei der Entscheidung über die Eignung eines Spenders 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 des Transplantationszentrums mitgeteilt werden.

Tabelle 1: Prüfparameter für allogene KMSZ, PBSZ

Prüfparameter	Spezifikation
AB0 und Rh-Formel, Kell	bestimmt und deklariert
irreguläre erythrozytäre Antikörper	bestimmt und deklariert
HBs-Antigen[1]	Negativ
Anti-HBc-Antikörper[1]	Negativ[2]
HBV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 50 IU/ml)[1]	Negativ
Anti-HCV-Antikörper[1]	Negativ
HCV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 5 000 IU/ml)[1]	Negativ
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	Anamnese negativ bzw. Testergebnis negativ bei positiver Anamnese

[1]Bei erneuter Testung anlässlich der Spende werden Ergebnisse bei nicht-kryokonservierten Präparaten, die erst nach Freigabe des Präparats vorliegen, dem Anwender unverzüglich nachgereicht.
[2]Das Transplantat kann trotz wiederholt reaktiven spezifischen Anti-HBc-Ergebnisses freigegeben werden, wenn virologische Kriterien (Anti-HBs Titer) für eine ausgeheilte HBV-Infektion sprechen.

Unmittelbar vor Stammzellentnahme wird das Fortbestehen der Spendereignung erneut überprüft. 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 dem Transplantationszentrum unter Berücksichtigung von Spender- und Empfängerinteressen abzustimmen. Spender und ggf. Patient sind darüber in geeigneter Weise zu informieren. Eine entsprechend erweiterte Einverständniserklärung ist einzuholen.

2.3.2.1. Besonderheiten der autologe Spende (KMSZ, PBSZ)

Bei der autologen Transplantation kann die Spendeeignung 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 nur die folgenden Prüfparameter erforderlich *(vgl. Tabelle 2)*:

2.3.3. Spender von NSBZ

Allogene Spende von NSBZ

Die Entnahme führt das Geburtshelferteam nach Einwilligung der Mutter durch. Entsprechend der anamnestischen Angaben der Mutter und ggf. zusätzlich des biologischen Vaters trifft die NSB-Bank die Entscheidung über die Verwendbarkeit der Stammzellen. Probennahmen zur Bestimmung der Infektionsparameter *(s. Tabelle 3)* erfolgen direkt aus dem Nabelschnurblut oder aus dem mütterlichen Blut innerhalb von 7 Tagen vor bzw. nach der Gewinnung des NSB.

Tabelle 2: Prüfparameter für autologe KMSZ, PBSZ

Prüfparameter	Spezifikation
AB0 und Rh-(D)Faktor	bestimmt und deklariert
HBs-Antigen	bestimmt und deklariert
Anti-HCV-Antikörper	bestimmt und deklariert
Anti-HBc-Antikörper[1]	bestimmt und deklariert
Anti-HIV-1/2-Antikörper	bestimmt und deklariert
Anti-Treponema pallidum-Antikörper	bestimmt und deklariert

[1]Bei wiederholt reaktivem spezifischem Anti-HBc-Ergebnis ist ggf. der Infektionsstatus (Anti-HBs Titer) abzuklären.

Grundsätzlich gelten auch für NSBZ die Angaben zur allgemeinen Spenderauswahl aus den Hämotherapie-Richtlinien in der jeweils aktuellen Fassung.

Für allogene 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, immunologische, infektiologische Erkrankung des Neugeborenen;
- Geburtsgewicht unter 1 500 g.

Die folgenden Ausschlussgründe nach Hämotherapie-Richtlinien können **entfallen:**

- Ausschluss wegen Schwangerschaft bzw. bis zum Abstillen;
- Ausschluss bei Kontakt mit und Verdacht auf transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE) kann entfallen, da die Erreger nach heutiger Erkenntnis nicht transplazentar übertragen werden;
- Ausschluss wegen Gabe von Anti-D.

Die Entscheidung zur gerichteten NSBZ-Auswahl bei abweichenden Befunden ist gemeinsam mit dem Transplantationszentrum zu treffen. Die Entscheidung ist hinreichend zu dokumentieren.

Bei einer Antibiose der Mutter ist ein entsprechender Vermerk im Entnahmeprotokoll erforderlich *(s. Tabelle 3)*.

Autologe Entnahme von NSBZ

Die Entnahme führt das Geburtshelferteam auf erklärten Wunsch der Mutter bzw. der Eltern durch. Der aktuelle Stand des anerkannten Wissens über die spätere Nutzungsmöglichkeit dieser Zellen muss den Eltern mitgeteilt werden.

Entsprechend der aktuellen anamnestischen Angaben der Mutter und ggf. zusätzlich des biologischen Vaters trifft die

Tabelle 3: Prüfparameter für allogene 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)[4]	Negativ
Anti-HCV-Antikörper	Negativ
HCV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 5 000 IU/ml)	Negativ
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	Anamnese negativ bzw. Testergebnis negativ bei positiver Anamnese
HLA-Klasse I und II mindestens molekularbiologische Bestimmung der Genorte HLA-A, -B und -DRB1 mit hoher 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 niedriger Auflösung (erste beiden Felder)	vor Abgabe zur klinischen Anwendung
Ggf. Anti-CMV-IgG und -IgM	bestimmt und deklariert[2]
CMV-Genom[2] (Mindestsensitivität 500 IU/ml)	Negativ[3]
Parvovirus B19-Genom (NAT, Mindestsensitivität 500 IU/ml)	Negativ[3]
Ausschluss einer Hämoglobinopathie mittels Hb-Elektrophorese oder anderer geeigneter Verfahren	Anamnese negativ oder Testergebnis negativ bei positiver Anamnese
Blutgruppen, HLA-Typisierung und Test auf Hämoglobinopathie: ● aus Nabelschnurvollblut	
NAT: ● CMV-Genom aus Nabelschnurvollblut ● Parvovirus B19-Genom aus Nabelschnurplasma ● HBV-, HCV- und HIV-1-Genom aus Nabelschnurplasma oder aus mütterlichem Blut möglich; serologische Testung immer aus mütterlichem Blut	
Infektionsserologie: ● immer aus mütterlichem Blut	
Bei Testung aus mütterlichem Blut erfolgt die Probenentnahme bei Entbindung ± 7 Tage.	

[1]Das Transplantat kann trotz wiederholt reaktiven spezifischen Anti-HBc-Ergebnisses freigegeben werden, wenn virologische Kriterien (Anti-HBs Titer) für eine ausgeheilte HBV-Infektion der Muttersprechen.

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

[3]Nicht freigaberelevant für gerichtete NSBZ.

[4]Die Testung kann entfallen, wenn 180 Tage nach der Geburt eine erneute serologische Testung der Mutter ein negatives Resultat ergibt.

NSB-Bank die Entscheidung über die Verwendbarkeit der Stammzellen. Es gelten grundsätzlich die Auswahlkriterien nach den Hämotherapie-Richtlinien in der jeweils gültigen Fassung.

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

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

Tabelle 4: Prüfparameter für autologe 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)[4]	bestimmt und deklariert
Anti-HCV-Antikörper	bestimmt und deklariert
HCV-Genom[2] (NAT, Mindestsensitivität 5 000 IU/ml)	bestimmt und deklariert
Anti-HIV-1/2-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	Anamnese negativ bzw. Testergebnis negativ bei positiver Anamnese
Blutgruppen: ● aus Nabelschnurvollblut	
NAT: ● HBV-, HCV- und HIV-1-Genom-Tests aus Nabelschnurplasma oder auch aus mütterlichem Blut ● Infektionsserologie immer aus mütterlichem Blut	
Bei Testung aus mütterlichem Blut erfolgt die Probenentnahme bei Entbindung ± 7 Tage.	

[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.

2.4. Aufklärung und Einwilligung des Spenders

Die grundlegenden rechtlichen Anforderungen an die Information, 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). Daneben sind insbesondere § 6 TFG und § 8a TPG zu beachten. Diese gesetzlichen Regelungen werden im Folgenden spezifiziert:

2.4.1. Allgemeine Aufklärungsinhalte

Die Aufklärung über die Blutstammzellspende, 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 informiert werden über

- den therapeutischen Zweck der Transplantation und möglichen Nutzen des Stammzelltransplantats;
- die Methoden der Blutstammzellspende (Knochenmarkspende und periphere Blutstammzellspende) und die unterschiedlichen, damit verbundenen Risiken;
- die Präferenz des Transplantationszentrums, 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 Untersuchung vor und nach der Spende sowie die Pflicht der Einrichtung, den Spender über positive Infektionsbefunde zu informieren;
- den zu erwartenden Zeitaufwand für die Stammzellentnahme bzw. Vorbehandlung und Entnahme;
- die Möglichkeit, dass eine hämatopoetische Stammzellzubereitung (HSZZ) unter Umständen nicht verwendet werden kann und vernichtet werden muss;
- 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 Blutstammzell-Transplantation;
- die Gabe von Fremdblut bei einem unerwartet hohen Blutverlust;
- allgemeine therapeutische/medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung von Zwischenfällen.

Auf der Grundlage einer gesonderten Einwilligungserklärung kann der Spender für den Fall, dass ein unter Verwendung von ihm gespendeter Stammzellen hergestelltes Präparat nicht zur Anwendung kommen kann, darin einwilligen, dass dieses Präparat zu Zwecken der Qualitätssicherung verwendet wird. Der Spender ist darüber zu informieren, dass seine Entscheidung gegen eine solche Einwilligung für ihn keine nachteiligen Folgen hat.

2.4.1.1. Spezifische Aufklärungsinhalte vor der Spende von PBSZ

Die Aufklärung vor der Spende von peripheren Blutstammzellen umfasst insbesondere

- das Verhalten während der Mobilisations-Behandlung und Information über die Erreichbarkeit der diensthabenden Ärzte;
- den Ablauf der Vorbereitung und die Durchführung der Blutstammzellspende;
- die damit verbundenen Risiken bzw. Nebenwirkungen bei Voruntersuchung und Entnahme von peripheren Blutstammzellen bzw. anderen Blutbestandteilen sowie der Mobilisationsbehandlung;
- die evtl. Notwendigkeit eines zentral-venösen Zugangs (ZVK) und der damit verbundenen Risiken, wenn der Zugang oder die Entnahme über die Armvenen nicht möglich ist;
- eine evtl. erforderliche Fremdblutübertragung (z. B. Thrombozyten) in Notfällen nach der Entnahme von peripheren Blutstammzellen;

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

2.4.1.2. Spezifische Aufklärungsinhalte vor der Spende von KMSZ

Die Aufklärung umfasst insbesondere

- die Risiken bzw. Nebenwirkungen der Narkose, Knochenmark-Entnahme, ggf. Analgesie;
- die Möglichkeit der Fremdblutübertragung in Notfällen bei Knochenmark-Entnahme.

2.4.1.3. Aufklärungsinhalte bei allogener Spende

Der **allogene** Spender muss darüber hinaus informiert werden über

- Anonymität bei unverwandten Spendern, die nur bei Zustimmung beider Seiten aufgehoben werden kann (vgl. § 11 Abs. 3 TPG);
- die Unentgeltlichkeit der Spende;
- die Aufwandsentschädigung bei unverwandten Spendern durch die Spenderdatei;
- die Maßnahmen, die zum Schutz des Spenders getroffen werden;
- die Risiken für den Patienten, wenn er sein Einverständnis zur Spende (nach Beginn der Konditionierung des Patienten) zurückziehen sollte;
- die Möglichkeit, dass nach der ersten Entnahme weitere Blutstammzellen oder Blutpräparate (z. B. DLI [Donor Lymphocyte Infusion]) für denselben Patienten angefordert werden könnten, z. B. bei Rezidiv oder bei Transplantatabstoßung oder wenn das Behandlungsprotokoll dies vorsieht;
- die Wichtigkeit der Meldung von nachträglich eintretenden unerwünschten Reaktionen oder späteren Erkrankungen des Spenders, da diese auch für die Sicherheit von Patienten von Relevanz sein können;
- die Relevanz von Erkrankungen des Spenders, die zwischen Eignungsuntersuchung und geplanter Entnahme auftreten und die Notwendigkeit der Mitteilung an die entsprechenden Stellen *(s. 7. Meldeverpflichtungen)*.
- Es soll ein Hinweis auf die Absicherung über die gesetzliche Unfallversicherung erfolgen.

2.4.1.4. Aufklärungsinhalte bei autologer Entnahme/Spende

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

2.4.1.5. Besonderheiten bei der Spende von NSBZ

Wünschenswert ist eine Aufklärung mit schriftlichem Einverständnis der Schwangeren bereits in der Schwangerenvorsorge. Vor Weitergabe des Nabelschnurblutes an das Verarbeitungszentrum muss das schriftliche Einverständnis der Schwangeren vorliegen. Das Einverständnis des biologischen Vaters ist wünschenswert.

Bei **autologen oder gerichteten allogenen** Nabelschnurblut-Spenden wird die Schwangere aufgeklärt über

- die zeitlich begrenzte bzw. noch unbekannte Lagerfähigkeit von NSBZ und ggf. den geplanten Zeitpunkt der Vernichtung;
- die Dokumentation der Entnahmedaten/Krankengeschichte der Gebärenden und der qualitätsbestimmenden Untersuchungen des NSB-Präparates unter Beachtung des Datenschutzes;
- die Risiken der Übertragung von viralen oder bakteriellen Infektionen und genetischen Erkrankungen auf den Patienten durch eine Blutstammzell-Transplantation, insbesondere wenn Präparate mit von den Prüfparametern abweichender Qualität eingelagert werden;
- die Tatsache, dass die im Stammzellpräparat enthaltene Menge an Stammzellen relativ gering sein kann und somit das Risiko besteht, dass es zur Anwendung ungeeignet sein kann;
- die 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 *(s. auch Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 5, Ziffer 2)*.

Bei **ungerichteten allogenen** Nabelschnurblut-Spenden wird die Schwangere aufgeklärt über

- die Tatsache, dass das gesammelte Nabelschnurblut der Nabelschnurblut-Bank übereignet wird und seitens des Kindes oder dessen gesetzlichen Vertretern keine eigenen Ansprüche darauf erhoben werden können;
- die anonymisierte Dokumentation der Entnahmedaten/Krankengeschichte der Gebärenden (s. u.) und der qualitätsbestimmenden Untersuchungen des NSB-Präparates unter Beachtung des Datenschutzes sowie über die Entnahme von Blut der Entbindenden (innerhalb von 7 Tagen vor oder nach der Geburt) zur Bestimmung der Gewebemerkmale (HLA-Testung) sowie der notwendigen Infektionsmarker einschließlich der HIV-Testung;
- die Verwerfung des Präparats bei nicht ausreichender Qualität oder die Verwendung mit Einwilligung für wissenschaftliche Zwecke;
- die Risiken der Übertragung von Infektionen und genetischen Erkrankungen auf den Patienten durch eine Blutstammzell-Transplantation;
- die Tatsache, dass es sich bei der Untersuchung zum Ausschluss einer Hämoglobinopathie mittels proteinchemischer Methoden um eine genetische Untersuchung im Sinne des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) handelt[4];
- die Weitergabe der anonymisierten transplantationsrelevanten Daten an nationale und internationale Register und Transplantationszentren;
- die Erlaubnis der Nabelschnurblut-Bank zur Rückfrage bei Abgabe des Präparates und die Möglichkeit der Rückmeldung des Arztes, der die Vorsorgeuntersuchungen des entbundenen Kindes vornimmt, an die Nabelschnurblut-Bank über den Gesundheitszustand des Kindes.

2.4.2. Einverständniserklärung des Spenders

Die Einwilligung ist nur wirksam, wenn sie auf der freien Entscheidung des Spenders beruht. Der Spender ist insbesondere auf

[4]Bei der Aufklärung sind die Anforderungen des GenDG einzuhalten.

den vorgesehenen Zweck der Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der Daten, auch für die Forschung, hinzuweisen.

Die Einwilligung muss schriftlich erfolgen. Soll sie zusammen mit anderen Erklärungen schriftlich erteilt werden, ist sie gem. § 4a Abs. 1 S. 4 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) besonders hervorzuheben. Soweit personenbezogene Gesundheitsdaten erhoben, verarbeitet oder genutzt werden, muss sich die Einwilligung darüber hinaus ausdrücklich auf diese Daten beziehen (vgl. §§ 4a Abs. 3 i. V. m. 3 Abs. 9 BDSG). Dies gilt auch für die Nutzung pseudonymisierter Daten im Rahmen der Forschung.

Der Spender bestätigt, dass er über den Ablauf und die Risiken der Vorbereitung und Durchführung der Blutstammzellspende informiert und aufgeklärt wurde.

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

Bei autologen Präparaten sollten die Voraussetzungen, Bedingungen und die Lagerzeit mit dem Patienten als Eigentümer sowie die Haftung bei Beschädigung oder Verlust der Präparate vertraglich geregelt werden.

2.4.3. Besondere Bedingungen bei der Spende von Minderjährigen

§ 8a TPG erlaubt die Knochenmarkentnahme bei minderjährigen Personen unter bestimmten Voraussetzungen:

1. Die Verwendung des Knochenmarks ist für Verwandte ersten Grades oder Geschwister der minderjährigen Person vorgesehen.
2. Die Übertragung des Knochenmarks auf den vorgesehenen Empfänger ist nach ärztlicher Beurteilung geeignet, bei ihm eine lebensbedrohende Krankheit zu heilen.
3. Ein geeigneter Spender nach § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG steht im Zeitpunkt der Entnahme des Knochenmarks nicht zur Verfügung.
4. Der gesetzliche Vertreter ist entsprechend § 8 Abs. 2 TPG aufgeklärt worden und hat in die Entnahme und die Verwendung des Knochenmarks eingewilligt. § 1627 BGB ist anzuwenden. Die minderjährige Person ist durch einen Arzt entsprechend § 8 Abs. 2 TPG aufzuklären, soweit dies im Hinblick auf ihr Alter und ihre geistige Reife möglich ist. Lehnt die minderjährige Person die beabsichtigte Entnahme oder Verwendung ab oder bringt sie dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so ist dies zu beachten.
5. Ist die minderjährige Person in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Entnahme zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, so ist auch ihre Einwilligung erforderlich.

Soll das Knochenmark der minderjährigen Person für Verwandte ersten Grades verwendet werden, hat der gesetzliche Vertreter dies dem Familiengericht unverzüglich anzuzeigen, um eine Entscheidung nach § 1629 Abs. 2 S. 3 BGB in Verbindung mit § 1796 BGB herbeizuführen.

§ 8a TPG erfasst nicht Blut und Blutbestandteile, somit auch nicht die periphere Blutstammzell-(PBSZ-)Spende. Sie unterliegt §§ 6, 9 Abs. 1 S. 2 i. V. m. 8 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 TFG. Hiernach sind die Blutspende durch einwilligungsunfähige Personen und deren Vorbehandlung zur Separation ausgeschlossen. Somit ist eine periphere Blutstammzellentnahme ausschließlich bei einwilligungsfähigen Minderjährigen möglich. Daneben ist eine Aufklärung und Einwilligung der Sorgeberechtigten notwendig. Eine Einwilligungsfähigkeit kann ab einem Alter von 14 Jahren bei entsprechender geistiger Reife bestehen, wobei es stets einer Beurteilung des Einzelfalls bedarf *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 2, Ziff. 2)*.

2.5. Aspekte bei der Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen können durch eine direkte Aspiration aus dem Knochenmarkraum entnommen oder mit Hilfe von Apheresegeräten nach Anstieg der Konzentration im peripheren Blut durch die Gabe von G-CSF oder anderen mobilisierenden Medikamenten abgesammelt werden.

2.5.1. Knochenmark (KMSZ)

Das Entnahmevolumen bei Erwachsenen sollte maximal 20 ml/kg Körpergewicht des Spenders, aber nicht mehr als insgesamt 1,5 l, bei Kindern max. 25 % des Körperblutvolumens betragen.

Die Art und die Menge der zugegebenen Antikoagulanzien (ACD, Heparin) sollten mit dem Transplantationszentrum abgestimmt werden unter Beachtung des in der Genehmigung hinterlegten Modells.

2.5.2. Periphere Blutstammzellen (PBSZ)

Es werden ausschließlich Zellseparatoren 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 Blutvolumens nicht überschreiten. Die Separationsdauer für ein Verfahren sollte nicht mehr als 5 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 autologe Retransfusion von Thrombozyten aus dem Apheresat oder die Gabe eines allogenen Thrombozytenkonzentrats nach einer Stammzellapherese sind nach Möglichkeit zu vermeiden.

Es ist auf eine ausreichende, ggf. nachträglich zugeführte Antikoagulation des Apheresats 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 beabsichtigt, eine allogene Stammzellapherese bei Jugendlichen *(s. Abschnitt 2.4.6)* durchzuführen, so ist darauf zu

achten, dass ausschließlich solche Jugendliche zur Spende zugelassen werden, deren Körperblutvolumen ausreichend ist, um ein Vorfüllen des Apheresesets mit Fremdblut (EK + GFP) zu vermeiden.

Die Durchführung und Nachbetreuung hat nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zu erfolgen.

2.5.3. Nabelschnurblut (NSBZ)

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

Die Verpflichtungen der Herstellungseinheit und der Entnahmeeinheit („Kreißsaal") müssen vertraglich geregelt sein.

Die Gewinnung des Nabelschnurblutes durch geschulte Ärzte oder Hebammen/Entbindungspfleger erfolgt gemäß der schriftlichen Arbeitsanweisung des Verarbeitungszentrums im Kreißsaal oder nach Entwicklung der Plazenta in einem eigens hierzu bestimmten Raum unter Beachtung der sterilen Kautelen.

2.6. Be- und Verarbeitung von hämatopoetischen Stammzellen

2.6.1. Allgemeines

Die Verfahren zur Be- und 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 zu vermeiden. Bei der Be- und 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.

Einrichtungen, die HSZZ herstellen, sollten die Möglichkeit haben, auch die für die Transplantation ggf. zusätzlich erforderlichen Präparate zur gerichteten zellulären Therapie wie z. B. sog. „Spenderlymphozyten" oder andere Zellsubpopulationen bereitzustellen. Neben der Herstellungserlaubnis für die Stammzellzubereitungen und die zellulären Therapieprodukte sollte zudem die Einfuhrerlaubnis für diese Präparate zur unmittelbaren bzw. gerichteten Anwendung vorliegen.

Stammzellpräparate dürfen nicht bestrahlt werden.

2.6.2. Konzentrieren und Zentrifugieren

Mit sog. „nicht substanziellen Bearbeitungsverfahren" *(vgl. Auszug Verordnung [EG] Nr. 1394/2007)* 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 Präparate aus Knochenmark kann u. U. die Anzahl an kernhaltigen Zellen nach dem Waschvorgang 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).

2.6.3. 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.

2.6.4. Kryokonservieren

HSZZ können unter validierten Bedingungen (z. B. bei +2 bis +6 °C max. 72 h nach Abschluss der Entnahme, bei Raumtemperatur max. 48 h) gelagert bzw. nach Zugabe einer geeigneten Gefrierschutzlösung für einen längeren Zeitraum kryokonserviert gelagert werden. Sowohl bei der Flüssiglagerung als auch bei der Kryokonservierung nach Zugabe einer Gefrierschutzlösung 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 5–10 Vol.-% Dimethylsulfoxid (DMSO), autologes Plasma, ggf. Humanalbumin. Der Einfriervorgang sollte mit einem kontrollierten Einfrierprogramm durchgeführt werden, wobei die optimale Einfrierrate bei einer Temperatursenkung von 1–2 °C/min liegt. Die Lagerung erfolgt bei Temperaturen ≤ −140 °C *(Zitat Europäisches Arzneibuch)*. 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 Potentials der HSZZ entsteht (Ph. Eur. in der jeweils 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 sowie der kompletten Aufarbeitung 48 Stunden nicht überschreiten.

2.6.5. Sonstige Bearbeitungsverfahren

Die unter 2.6.2 bis 2.6.4 beschriebenen Standardverfahren wie Zentrifugieren, Separieren, Filtern, Konzentrieren, Reinigen oder Kryokonservieren von HSZZ ohne Veränderung der Zellfunktion gelten als sog. „nicht substanzielle Bearbeitungsverfahren" nach Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 *(s. Anhang 10.3)*. Für weiterführende Manipulationen wie die ex vivo Expansion oder Kultivierung sowie für die Herstellung von „Arzneimitteln für neuartige Therapien", zu denen z. B. somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika oder biotechnologisch bearbeitete Zellen gehören, sind spezielle Vorschriften zu beachten *(s. Verordnung [EG] Nr. 1394/2007)*.

2.6.6. Material und Substanzen

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

2.7. Prüfung der Präparatequalität

2.7.1. Prüfparameter und Spezifikation

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

Ziel ist, die in der *Tabelle 5* angegebenen Spezifikationen mit dem angewandten Herstellungsverfahren zu erreichen. Diese Spezifikationen stellen jedoch keine absoluten Voraussetzungen zur Freigabe dar, so dass bei Abweichungen eine Abgabe möglich ist. Abweichungen von der Spezifikation sind dem Anwender vor Abgabe mitzuteilen. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Kontrolle und ggf. weitere Parameter wie z. B. der Nachweis koloniebildender Zellen können nachgereicht werden.

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*	Angabe des angestrebten Ziels obligat bei AB0-major-Inkompatibilität
Dosis vitaler CD34+/CD45+-Zellen pro kg KG Empfänger	Angestrebte Zellzahl*: PBSZ allogen ≥ 4×10^6 PBSZ autolog ≥ 2×10^6 Für Erythrozyten-depletierte Transplantate: KMSZ ≥ $1{,}5 \times 10^6$ NSBZ ≥ $2{,}0 \times 10^5$	für alle selektionierten PBSZ: ggf. höhere Mindestdosis
ggf. Vitalität CD34+/CD45+-Zellen	angestrebte Vitalität*: PBSZ ≥ 95 %	
Dosis vitaler kernhaltiger bzw. CD45+-Zellen pro kg KG Empfänger	Angestrebte Zellzahl*: KMSZ allogen ≥ 2×10^8 KMSZ autolog ≥ 2×10^8 NSBZ allogen ≥ 3×10^7 NSBZ autolog ≥ $1{,}5 \times 10^7$	
Vitalität kernhaltiger bzw. CD45+-Zellen	angestrebte Vitalität*: PBSZ und NSBZ ≥ 90 % KMSZ ≥ 80 %	bei kryokonservierten Präparaten zusätzliche Bestimmung der Vitalitäten einer Präparateprobe nach Auftauen
Kernhaltige Zellen pro ml	≤ 3×10^8/ml	nur für frische PBSZ, die länger als 24 h gelagert werden
Erythroblastenanteil an kernhaltigen Zellen	NSBZ*: bestimmt und deklariert	nur für NSBZ, sofern keine Angaben zu CD34+/CD45+-Zellen
Anzahl CD3+-Zellen pro kg KG Empfänger	bestimmt und deklariert*	allogene PBSZ ohne Selektionsverfahren
Reinheit CD34+-Zellen in % bezogen auf CD45+-Zellen Anzahl CD3+-Zellen pro kg KG Empfänger	bestimmt und deklariert* Angestrebte Reinheit für allogene Transplantate: ≤ 1×10^5 CD3+-Zellen/kg KG	für autologe und allogene Präparate mit CD34+-Selektion
Anzahl CD19+/CD20+-Zellen pro kg KG Empfänger	bestimmt und deklariert * Angestrebte Reinheit: ≤ 1×10^5 CD19+/CD20+-Zellen/kg KG	für allogene Präparate mit B-Zell-Depletion
Mikrobiologische Kontrolle**	Angestrebtes Ziel*: anaerobe und aerobe Kultur negativ; 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
ggf. koloniebildende Zellen als CFU pro 10^3 CD34+-Zellen oder pro kg KG Empfänger	bestimmt und deklariert*	obligat bei Prozessvalidierung und Revalidierung

*Nach Herstellung bzw. bei kryokonservierten Präparaten vor DMSO-Zugabe und Kryokonservierung
**NSBZ: Hat die Mutter prophylaktisch Antibiotika erhalten, muss zur mikrobiologischen Kontrolle ein dafür validiertes System verwendet werden (z. B. Kulturflaschen mit Absorberharz).

2.7.2. Nachuntersuchungsproben zur Testung auf Infektionsparameter

Alle HSZZ sind mit geeigneten Methoden auf Infektionsparameter gemäß der *Tabellen 1 bis 4* zu testen.

Die Abklärung des Infektionsstatus ist gemäß den aktuellen Voten des Arbeitskreises Blut nach § 24 TFG „Verfahren zur Rückverfolgung“ (Look Back entsprechend der aktualisierten Voten) durchzuführen.

Für die Nachuntersuchung auf Infektionsparameter sind bei allogenen Zubereitungen geeignete Nachuntersuchungsproben des Spenderblutes mindestens 1 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 *(s. Tabelle 3 u. 4)*. Die Lagerbedingungen und die Probenvolumina müssen Wiederholungen von Testverfahren und weiterführende Tests erlauben.

2.7.3. Präparateproben

Präparateproben sind Proben des Präparates für Qualitätskontrollen des Herstellungsprozesses (auch Kryokonservierung) bzw. des Endprodukts. Die Proben müssen unter gleichen Bedingungen wie die Transplantate gelagert werden und dienen stellvertretend dem Nachweis der Qualität und Funktionalität des Präparates, wie z. B. der Sterilität, Reinheit und Vitalität.

Es sind ausreichend Präparateproben zur Überprüfung der biologischen Aktivität des Wirkstoffs für 1 Jahr (§ 18 Abs. 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 NSBZ sollten Präparateproben aus dem identischen Herstellungsgang wie das NSB-Präparat hergestellt und gelagert werden. Zusätzlich müssen für allogene NSBZ Proben mit mononukleären Zellen oder DNA des Kindes für die erneute HLA-Bestimmung („confirmatory typing“) vor endgültiger Anforderung eines Transplantates aufbewahrt werden.

2.8. Kennzeichnung der hämatopoetischen Stammzellzubereitungen und Begleitdokumente

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

Nach § 15 Abs. 5 AMWHV sind Produkte menschlicher Herkunft auf ihren Behältnissen und, soweit verwendet, ihren äußeren Umhüllungen in gut lesbarer Schrift in deutscher oder englischer Sprache und auf dauerhafte Weise mindestens wie folgt zu kennzeichnen:

1. Name oder Firma und Anschrift des Herstellers des Produkts und, soweit unterschiedlich, des Herstellers, der das Produkt abgefüllt, umgefüllt, umgepackt oder umgekennzeichnet hat,
2. Bezeichnung oder Identifizierungscode des Produkts, verbunden mit dem Hinweis „menschlicher Herkunft“ und, soweit möglich und zutreffend, seines Reinheitsgrades, der Referenz zu einem Arzneibuch sowie die internationale Kurzbezeichnung der Weltgesundheitsorganisation,
3. soweit zutreffend, Inhalt nach Gewicht oder Rauminhalt; sind biologische Einheiten oder andere Angaben zur Wertigkeit wissenschaftlich gebräuchlich, so sind diese zu verwenden,
4. Chargenbezeichnung des Fertigprodukts oder, soweit das Produkt nicht in Chargen hergestellt wird, das Herstellungsdatum und, soweit zutreffend, zusätzlich auch des abgefüllten, umgefüllten, umgepackten oder umgekennzeichneten Produkts,
5. Verfalldatum oder Nachtestdatum und
6. besondere Transport- oder Lagerbedingungen, soweit für die Aufrechterhaltung der Qualität des Produkts erforderlich.

In begründeten Fällen kann die zuständige Behörde Ausnahmen über die Kennzeichnung zulassen.

Das Etikett für HSZZ muss folglich insbesondere Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers, die Produktbezeichnung, die Präparatenummer (möglichst zusätzlich als Barcode) einschließlich der eindeutigen Kennung bei Transplantaten aus mehreren Endproduktbeuteln, das Entnahmedatum (mit Zeitangabe), die Verwendbarkeitsdauer und die Lagerbedingungen sowie bei gerichteten allogenen und autologen Präparaten zusätzlich einen Hinweis auf den Empfänger aufweisen. Bei fehlendem Testergebnis oder nachgewiesener Infektiosität hat eine besondere Kennzeichnung zu erfolgen. Bei kryokonservierten Präparaten kann die Verwendbarkeitsdauer auch auf der Umverpackung angegeben werden. In den Begleitdokumenten mit der Gebrauchs- und Fachinformation sind auch die Präparate-spezifischen Ergebnisse der Qualitätskontrollen und Infektionsmarkertestung sowie die Produktzusammensetzung *(s. Abschnitt 2.7.1.)* aufzuführen. Neben allgemeinen Hinweisen zur Anwendung und Wirkungsweise müssen ggf. spezielle Angaben des Herstellers für die Handhabung, die Rekonstitution, das Auftauen und die Applikation der Stammzellpräparate aufgeführt sein.

3. Lagerung, Freigabe, Inverkehrbringen und Transport von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen

3.1. Lagerung

HSZZ werden in CE-zertfizierten, sterilen und 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 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 vorzuhalten. Infektiöse Präparate müssen entsprechend gekennzeichnet und so gelagert werden, dass eine Kreuzkontamination verhindert wird. Während der Lagerung und des Transports 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, so dass beidseitige Rückverfolgungsverfahren, d. h. sowohl für

Spender als auch für Empfänger von Stammzellen, gewährleistet sind.

3.2. Freigabe und Inverkehrbringen

Für das Inverkehrbringen von ungerichteten allogenen Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus Nabelschnurblut (NSBZZ) ist eine Zulassung, für autologe und gerichtete allogene HSZZ ist eine Genehmigung der Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) erforderlich. Zu hämatopoetischen Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut (PBSZZ) oder Nabelschnurblut (NSBZZ), die nach § 4 Abs. 2 AMG Blutzubereitungen sind, ist ein Herstellungsprotokoll gemäß § 13 Abs. 8 AMWHV und ein Prüfprotokoll gemäß § 14 Abs. 4 AMWHV zu erstellen. Für die Freigabe und das Inverkehrbringen muss die sachkundige Person nach §§ 14 und 19 Abs. 2 AMG ein Register freigegebener Präparate gemäß § 17 Abs. 5 AMWHV anfertigen.

Die sachkundige Person hat sich vor Freigabe 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. Die Qualitätskontrollen zum Gehalt und zur Zusammensetzung der Präparate sollten zeitnah nach Herstellung erfolgen, so dass die Prüfergebnisse für die Kennzeichnung und die Produktinformation zur Abgabe vorliegen *(s. Kapitel 2.8.)*. Die Prüfergebnisse der Infektionsparameter können nachgereicht werden, sofern die Eignungsuntersuchung beim allogenen Spender nicht mehr als 30 Tage zurückliegt. Ebenso werden die Ergebnisse der mikrobiologischen Kontrollen nachgereicht.

Für Stammzellzubereitungen aus Knochenmark (KMSZZ), die nach § 4 Abs. 30 AMG Gewebezubereitungen sind, hat die verantwortliche Person nach § 20c AMG zu gewährleisten, dass die Herstellung, Be- und Verarbeitung sowie die Prüfung und Freigabe für das Inverkehrbringen den geltenden Rechtsvorschriften einschließlich der §§ 36 bis 38 AMWHV entsprechen. Es wird empfohlen, die ordnungsgemäße Herstellung, Prüfung und die Freigabe der Stammzellzubereitungen aus Knochenmark in Analogie zu den Vorgaben für Blutstammzellzubereitungen und somit einheitlich zu dokumentieren.

3.3. Transport

Der Transport von nicht kryokonservierten HSZZ ist in einer dichten Umverpackung und in einem geeigneten und entsprechend beschrifteten Behältnis durchzuführen, das den deutlichen Hinweis *„Menschliche Zellen zur Transplantation. Nicht bestrahlen!“* trägt. Die hämatopoetische Stammzellzubereitung ist entsprechend der individuellen Herstellungserlaubnis 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 Transports durch den Hersteller endet die Verantwortung für das Produkt erst im Transplantationszentrum mit dem ordnungsgemäß abgeschlossenen Transport. Bei Veranlassung des Transports durch die Einrichtung der Krankenversorgung liegt die Verantwortung für den Transport bei dieser Einrichtung und ist im jeweiligen Qualitätssicherungssystem schriftlich festzulegen.

3.4. Auftauen der Präparate

Das Auftauen von kryokonservierten HSZZ wird im Transplantationszentrum gemäß Begleitdokumentation (Gebrauchs- und Fachinformation) des pharmazeutischen Unternehmers 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 weiter zu entwickeln und umfasst insbesondere ein Qualitätsmanagementhandbuch, ein Organigramm mit den verantwortlichen Personen, Verfahrensanweisungen, standardisierte Arbeitsanweisungen und Arbeitsplatzbeschreibungen sowie regelmäßige interne Audits und Produktqualitätsberichte. 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 sicher zu stellen.

Zu den Meldeverpflichtungen siehe Abschnitt 7.

5. Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen

5.1. Anforderungen an die Transplantationseinrichtung

5.1.1. Allgemein

Die Transplantation von HSZZ muss in dafür qualifizierten klinischen Einheiten erfolgen. Eine klinische Einheit besteht aus geeigneten speziellen Räumlichkeiten und einem qualifizierten in der Transplantation von HSZZ erfahrenen Team, welches regelmäßig und nach festgelegten Standards und Programmen Stammzelltransplantationen durchführt.

Regelmäßigkeit und Kontinuität sind nach dem Stand der Wissenschaft Voraussetzung für eine Betreuung von stammzelltransplantierten Patienten auf medizinisch und pflegerisch erforderlichem Erfahrungsniveau. Diese Voraussetzung ist in der Regel gewährleistet, wenn in der klinischen Einheit mindestens ein allogen transplantierter (im Falle eines allogenen Transplantationsprogrammes) bzw. ein autolog transplantierter (im Falle eines ausschließlich autologen Programmes) Patient zu jedem Zeitpunkt stationär behandelt wird *(s. Ergänzende*

Erläuterungen zu Kapitel 5, Ziff. 1). Längere zeitliche Unterbrechungen der entsprechenden Belegung sollten medizinisch begründet sein.

Da die Verfahren der Stammzelltransplantation einer ständigen Weiterentwicklung unterliegen, erscheint es wünschenswert, dass die Behandlungsergebnisse publiziert werden.

Im Team des klinischen Bereichs arbeiten verschiedene Berufsgruppen eng zusammen. Der ärztliche Leiter und der Stellvertreter sind im Besonderen für die Behandlungspläne, die Einhaltung der rechtlichen Vorgaben und das Qualitätsmanagementsystem sowie für die Schulung der Mitarbeiter verantwortlich. *(s. §§ 4 und 12 AMWHV)*.

5.1.2. Räumliche Bedingungen

Der stationäre Bereich muss räumlich umschrieben sein und Maßnahmen zur Reduktion von Infektionen durch Luft- und Wasserkeime müssen im Rahmen des aktuellen Wissenstandes gemäß §§ 5 und 6 AMWHV umgesetzt sein.

In diesem Zusammenhang wird insbesondere auf die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ in der jeweils aktuellen Fassung hingewiesen (http://www.pei.de).

Allogen transplantierte Patienten sollten in Einzelzimmern untergebracht werden.

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

Auf eine ausreichende Bettenkapazität für die Wiederaufnahme von Patienten mit transplantationsspezifischen 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.

5.1.3. Personal

Die grundlegenden Anforderungen an das Personal regelt § 4 AMWHV sowie an das Personal in leitender Stellung § 12 AMWHV.

Der Leiter der Einrichtung und sein 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 dieser Einheit muss über eine mindestens 2-jährige 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 die Stellvertreter müssen immer (24 Stunden, 365 Tage im Jahr) verfügbar sein für die Behandlung stationärer transplantierter Patienten und für medizinische Probleme in der ambulanten Nachsorge der Patienten.

Im Team des klinischen Bereichs arbeiten verschiedene Berufsgruppen eng zusammen. Der ärztliche Leiter ist für alle klinischen und organisatorischen Aktivitäten und im Besonderen für die Programme, die Festlegung und Einhaltung der Standards, die Behandlungspläne, die Einhaltung der rechtlichen Vorgaben und das Qualitätsmanagementsystem verantwortlich. Standards und Programme sind in schriftlichem oder elektronischem Format den Mitarbeitern jederzeit verfügbar vorzuhalten und nach Erfordernis zu aktualisieren.

In seinen Verantwortungsbereich gehören u. a. Indikationsstellung, Qualitätsmanagement, Auswertung der Hygienebefunde mit jährlichem Monitoring, Abstimmung mit anderen Arbeitsbereichen wie HLA-Labor, Blutstammzellgewinnung, Stammzelllabor, Koordination von Vor- und Nachbehandlung, Konditionierungstherapie, Transfusionstherapie und aller bei Therapie und Diagnostik beteiligter Disziplinen.

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

Für die Pflege entspricht die personelle Ausstattung mindestens der einer Intermediate-Care-Station. Ein Intensivbettenschlüssel 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. Die Aufgaben der Mitarbeiter in leitender oder verantwortlicher Stellung, die für die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis in den Fällen des § 3 Abs. 2 oder in den Fällen des § 3 Abs. 3 der Guten fachlichen Praxis zuständig sind, 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. Organisationsschemata und Arbeitsplatzbeschreibungen sind nach betriebsinternen Verfahren zu genehmigen. Den Mitarbeitern in leitender oder verantwortlicher Stellung sind ausreichende Befugnisse einzuräumen, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können (s. § 4 Abs. 2 AMWHV).

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 in (direkter) räumlicher Nähe*;
- Kardiologie*;
- Mikrobiologie;
- Nephrologie und Dialyse*;

- Neurochirurgie;
- Neurologie;
- Ophthalmologie;
- Otolaryngologie;
- Pathologie;
- Psychiatrischer Konsiliardienst*;
- Pulmonologie mit Bronchoskopie*;
- Radiologie*;
- Strahlentherapie (mit Erfahrung in Ganzkörperbestrahlung);
- Transfusionsmedizin mit 24h Bereitschaft zur Bestrahlungsmöglichkeit von Blutprodukten;
- Urologie.

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

Die Nachbetreuung allogen transplantierter Patienten erfordert spezielle Kenntnisse und Erfahrungen und muss im Transplantationszentrum durch den Leiter bzw. die Stellvertreter mit mindestens zweijähriger Erfahrung im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation erfolgen.

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

5.2. Indikationsstellung

Die autologe und allogene Transplantation von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen (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. Autoimmunkrankheiten 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-Wirkungsrelation 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 Knochenmark (KMSZ), peripheres Blut (PBSZ) oder Nabelschnurblut (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.

Für die Bevorratung von autologen NSBZ ist zurzeit keine medizinische Indikation bekannt *(s. Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 5, Ziff. 2)*.

Indikationen für eine gerichtete familiäre NSBZ-Spende sind gegeben für Patienten mit hereditären Immundefekten, metabolischen Erkrankungen sowie mit malignen und nicht-malignen hämatologischen Systemerkrankungen. Auch bei großem Verständnis für die Nöte von Familien mit einem erkrankten Angehörigen darf von ärztlicher Seite hinsichtlich der Induktion einer Schwangerschaft zu Transplantationszwecken kein Vorschub geleistet werden, um das Neugeborene nicht auf die Funktion als Organspender zu reduzieren.

Somit verbietet sich auch die Veranlassung einer vorgeburtlichen Testung des Ungeborenen bezüglich einer Spendereignung.

Für hämatopoetische Stammzellzubereitungen (HSZZ), die zu anderen Zwecken als der Hämatopoese bestimmt sind, sind die Wirkungen und Nebenwirkungen nicht aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich.

5.3. Dokumentation

Allgemeine Anforderungen an die Dokumentation regeln § 10 AMWHV, § 14 TFG und § 13a TPG.

Betriebe und Einrichtungen müssen gemäß § 10 Abs. 1 AMWHV 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 Prüfpräparats vorgenommenen Änderungen müssen nachvollziehbar sein. Die Unterlagen dürfen nur dafür autorisierten Personen zugänglich sein.

6. Qualitätsmanagement bei der Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen

6.1. Allgemein

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

Ein einrichtungsinternes Qualitätsmanagementsystem muss vorliegen und kontinuierlich weiterentwickelt werden. Grundlage für das einrichtungsinterne Qualitätsmanagementsystem 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.

6.2. 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:

- Spenderauswahl, Voruntersuchung und Behandlung;
- Spenderaufklärung und -einwilligung;
- Patientenaufklärung und -einwilligung;
- Konditionierungsprogramme und Bestrahlungskonzept;
- Verabreichung der Blutstammzellprodukte;

- Prophylaktische oder interventionelle Spenderlymphozytengabe;
- Prophylaxen von häufigen Komplikationen;
- Erkennung und Therapie von häufigen Komplikationen;
- Aplasiemanagement;
- Hygienevorschriften, Infektionsprophylaxe und -therapie;
- Transfusionskonzept.

6.3. Überwachung des Qualitätssicherungssystems der Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen

Der Ärzteschaft obliegt gemäß § 18 Abs. 1 TFG die Überwachung des Qualitätssicherungssystems der Anwendung von Blutprodukten.[5]

Entsprechend den Vorgaben des Abschnitts 1.6 der Hämotherapie-Richtlinien nach §§ 12a und 18 TFG ist vom Träger der Einrichtung im Benehmen mit der zuständigen Ärztekammer ein Qualitätsbeauftragter zu benennen.

Der Qualitätsbeauftragte, der die Qualitätsvoraussetzungen nach Abschnitt 1.6.3 der Hämotherapie-Richtlinien nach §§ 12a und 18 TFG erfüllt, sendet jährlich bis zum 01. März einen Bericht über die Ergebnisse seiner Überprüfung für den Zeitraum des jeweils vorausgegangenen Kalenderjahrs zeitgleich an die zuständige Ärztekammer und den Träger der Einrichtung.

Die Inhalte der Überprüfung haben dem Anhang 7.1 der Hämotherapie-Richtlinien nach §§ 12a und 18 TFG zu entsprechen.

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

- Bestätigung der Regelmäßigkeit und Kontinuität der durchgeführten Transplantationen bzw. fachliche Begründung für längere zeitliche Unterbrechungen;
- Bestätigung der ausreichenden räumlichen und personellen Ausstattung entsprechend dieser Richtlinie;
- Bestätigung der 2-jährigen Berufserfahrung des Leiters der Transplantationseinheit nach Abschluss der Facharzt- bzw. Schwerpunkt-Weiterbildung;
- Bestätigung der Durchführung eines Hygienemonitorings im vorausgegangenen Kalenderjahr;
- Bestätigung der Meldung aller durchgeführten Transplantationen an ein Register (z. B. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen). Die Gesamtzahl der Transplantationen eines Kalenderjahrs (aufgeschlüsselt nach allogenen und autologen Transplantationen) sollte jährlich bis zum 01. März der zuständigen Ärztekammer übermittelt werden.

7. Meldeverpflichtungen

7.1. Jahresmeldungen

Die Träger der Einrichtungen haben nach § 21 Abs. 1 TFG und nach § 8d Abs. 3 TPG jährlich die Zahlen zum Umfang der Gewinnung, der Herstellung, des Imports und des Exports von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen (HSZZ) spätestens zum 01. März des folgenden Jahres der zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) zu melden. Für KMSZ sind die abnehmenden Einrichtungen an die Landesbehörde zu melden. Der Landesbehörde sind die Einrichtungen zu benennen, an die KMSZ abgegeben wurden.

[5]Vom Begriff „Blutprodukte“ werden ausschließlich peripher gewonnene Blutstammzellen und Nabelschnurblutzellen erfasst. Aus Praktikabilitätsgründen soll die Überwachung der Anwendung von Knochenmark in das Überwachungssystem nach § 18 Abs. 1 TFG integriert werden.

Tabelle 7.1.: Meldepflichten der Einrichtungen der Krankenversorgung

Bei Stammzellen aus peripherem Blut und Nabelschnurblut (PBSZ, NSBZ) Meldung nach § 16 TFG	
Ereignis	**unverzüglich zu melden**
unerwünschte Ereignisse (auch Fehltransfusionen)	Einrichtungsintern: an im Qualitätssicherungssystem festgelegte Personen (§ 16 Abs. 1 TFG)
Verdacht einer unerwünschten Reaktion	an pharmazeutischen Unternehmer (§ 16 Abs. 2 TFG) an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (§ 16 Abs. 3 TFG)
Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion	zusätzlich an das PEI als der zuständigen Bundesoberbehörde (§ 16 Abs. 2 TFG)
Bei Stammzellen aus Knochenmark (KMSZ) Meldung nach § 13b TPG i. V. m. §§ 8, 9 TPG-GewV	
Ereignis	**unverzüglich zu melden**
schwerwiegende Zwischenfälle, die auf Entnahme, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe zurückgeführt werden können	an die Gewebeliefernde Gewebeeinrichtung (§ 8 TPG-GewV)
schwerwiegende unerwünschte Reaktionen bei oder nach Anwendung, die mit Qualität und Sicherheit der Präparate in Zusammenhang stehen können	an die Gewebeliefernde Gewebeeinrichtung (§ 9 TPG-GewV)

Tabelle 7.2.: Meldepflichten der Entnahmezentren

Bei Stammzellen aus peripherem Blut und Nabelschnurblut (PBSZ, NSBZ) Meldung nach § 31 Abs. 12 und 13 AMWHV i. V. m. § 63i Abs. 2 oder 3 AMG	
Ereignis	**unverzüglich zu melden**
schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (§ 63i Abs. 7 AMG) und Verdachtsfälle solcher Reaktionen	bei genehmigungspflichtigen PBSZ und NSBZ durch Stufenplanbeauftragten spätestens innerhalb von 15 Tagen an PEI als der zuständigen Bundesoberbehörde (§ 63i Abs. 2 AMG, § 31 Abs. 12 AMWHV) bei nicht genehmigungspflichtigen PBSZ und NSBZ durch Stufenplanbeauftragten an zuständige Behörde (§ 63i Abs. 3 AMG, § 31 Abs. 12 AMWHV)
schwerwiegende Zwischenfälle (§ 63i Abs. 6 AMG) und Verdachtsfälle schwerwiegender Zwischenfälle	bei genehmigungspflichtigen PBSZ und NSBZ durch Stufenplanbeauftragten spätestens innerhalb von 15 Tagen an PEI als der zuständigen Bundesoberbehörde (§ 63i Abs. 2 AMG, § 31 Abs. 13 AMWHV) bei nicht genehmigungspflichtigen PBSZ und NSBZ durch Stufenplanbeauftragten an zuständige Behörde (§ 63i Abs. 3 AMG, § 31 Abs. 13 AMWHV)

Bei Stammzellen aus Knochenmark (KMSZ) Meldung nach § 40 AMWHV i. V. m. § 63i Abs. 2 oder 3 AMG	
Ereignis	**unverzüglich zu melden**
schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (§ 63i Abs. 7 AMG) und Verdachtsfälle solcher Reaktionen	durch Person nach § 20b Abs. 1 S. 3 Nr. 1 AMG an betroffene (belieferte) Gewebeeinrichtung (§ 40 Abs. 1 AMWHV) bei genehmigungspflichtigen KMSZ durch verantwortliche Person nach § 20c AMG spätestens innerhalb von 15 Tagen an PEI als der zuständigen Bundesoberbehörde (§ 63i Abs. 2 AMG, § 40 Abs. 3 AMWHV) bei nicht genehmigungspflichtigen PBSZ und NSBZ durch verantwortliche Person nach § 20c an zuständige Behörde (§ 63i Abs. 3 AMG, § 40 Abs. 3 AMWHV)
schwerwiegende Zwischenfälle (§ 63i Abs. 6 AMG) und Verdachtsfälle schwerwiegender Zwischenfälle	durch Person nach § 20b Abs. 1 S. 3 Nr. 1 AMG an betroffene (belieferte) Gewebeeinrichtung (§ 40 Abs. 2 AMWHV) bei genehmigungspflichtigen KMSZ durch verantwortliche Person nach § 20c AMG spätestens innerhalb von 15 Tagen an PEI als der zuständigen Bundesoberbehörde (§ 63i Abs. 2 AMG, § 40 Abs. 4 AMWHV) bei nicht genehmigungspflichtigen PBSZ und NSBZ durch verantwortliche Person nach § 20c an zuständige Behörde (§ 63i Abs. 3 AMG, § 40 Abs. 4 AMWHV)

8. Glossar

Blutprodukte (gemäß § 2 Nr. 3 TFG)
Blutprodukte sind Blutzubereitungen im Sinne des § 4 Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG), Sera aus menschlichem Blut im Sinne des § 4 Abs. 3 AMG und Blutbestandteile, die zur Herstellung von Wirkstoffen oder Arzneimitteln bestimmt sind.

Blutzubereitungen (gemäß § 4 Abs. 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 sind gemäß § 14 Abs. 2 S. 3 TFG Krankenhäuser und andere ärztliche Einrichtungen, die Personen behandelt haben (z. B. Arztpraxis oder Medizinisches Versorgungszentrum). Unter einer Einrichtung der Krankenversorgung im Sinne dieser Richtlinie ist auch eine Einrichtung der medizinischen Versorgung gemäß § 1a Nr. 9 TPG zu verstehen.

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

Fertigarzneimittel (gemäß § 4 Abs. 1 AMG)
Fertigarzneimittel sind Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden oder andere zur Abgabe an Verbraucher bestimmte Arzneimittel, bei deren Zubereitung in sonstiger Weise ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder die, ausgenommen in Apotheken, gewerblich hergestellt werden. Fertigarzneimittel sind nicht Zwischenprodukte, die für eine weitere Verarbeitung durch einen Hersteller bestimmt sind.

Gerichtete Spende
Eine Spende, deren Zuordnung zum Empfänger bereits zum Zeitpunkt der Entnahme vom Spender bekannt ist.

Gewebezubereitungen (gemäß § 4 Abs. 30 AMG)
Gewebezubereitungen sind Arzneimittel, die Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 TPG sind oder aus solchen Geweben hergestellt worden sind. Hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark (KMSZ) werden als Gewebezubereitungen eingeordnet.

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)
Bei Übertragung von allogenen immunkompetenten Zellen auf einen Empfänger mit mangelnder Immunabwehr eintretende Immunreaktion der übertragenen Zellen gegen den Empfänger (Spender-gegen-Wirt-Reaktion).

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.

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 Abs. 30 AMG).
Unter dem Begriff „Hämatopoetische Stammzellzubereitungen" 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" synonym für die oben genannten medizinisch definierten Begriffe verwendet.

Inverkehrbringen (gemäß § 4 Abs. 17 AMG)
Inverkehrbringen ist das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere.

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

Nebenwirkung (vgl. Legaldefinition in § 4 Abs. 13 S. 1 AMG)
Nebenwirkungen sind schädliche, unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel.

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

Rückverfolgungsverfahren (Look-Back Verfahren)
Verfahren zur Aufdeckung möglicher weiterer infizierter Blutprodukte bzw. Empfänger, falls bei einem Spender oder bei einem Empfänger von HSZZ eine schwerwiegende Infektion festgestellt wird bzw. der begründete Verdacht einer Infektion besteht.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktion (gemäß § 63i Abs. 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 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 Abs. 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 machte oder verlängern könnte oder zu einer Erkrankung führte 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.

Validierung (gemäß § 2 Nr. 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.

Stammzelllabor
Eine Einrichtung zur Weiterverarbeitung von Stammzellpräparaten.

9. Ergänzende Erläuterungen

Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 1

Kapitel 1.1. Rechtliche Grundlagen

1.
Die Gewinnung von HSZZ aus Blut und deren weitere Herstellung zu Arzneimitteln unterliegt der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG. Die Gewinnung von Knochenmark fällt in den Anwendungsbereich des § 20b AMG, während die weitere nicht industrielle Be- und Verarbeitung von hinreichend bekannten oder mit diesen vergleichbaren Stammzellzubereitungen aus Knochenmark nach § 20c AMG erlaubnispflichtig ist.

2.
Die Herstellung einschließlich Gewinnung ist gemäß § 67 AMG der zuständigen Behörde vor Aufnahme der Tätigkeit auch dann anzuzeigen, wenn sie gemäß §§ 13 Abs. 2b oder 20d AMG erlaubnisfrei ist. Eine Anzeigepflicht besteht nur nicht für Hersteller, soweit sie über eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG verfügen (§ 67 Abs. 4 AMG). Die „unmittelbare fachliche Verantwortung" (§ 13 Abs. 2b AMG) lässt es zu, dass sich der das Arzneimittel persönlich anwendende Arzt bei der Herstellung vom eigenen Personal unterstützen lässt (vgl. Bundestags-Drucksache 16/12256, S. 45 f.). § 20d AMG ist auch dann anwendbar, wenn der Arzt sich bei der Be- oder Verarbeitung und Prüfung von seinem Personal helfen lässt, die Anwendung aber persönlich durchführt (vgl. Bundestags-Drucksache 16/12256, S. 47).

3.
Im Hinblick auf Knochenmark und von § 20c AMG erfasste Knochenmarkzubereitungen gelten die Sondervorschriften des

Abschnitts 5a der AMWHV, der Abschnitt 3 findet keine Anwendung (§ 1 Abs. 1a AMWHV).

4.

Werden die HSZZ in den Verkehr gebracht (§ 4 Abs. 17 AMG), insbesondere an andere abgegeben, ist eine Zulassung oder eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) erforderlich (§§ 21, 21a AMG). Handelt es sich um autologe oder zur gerichteten Anwendung bestimmte Blutstammzellzubereitungen („Blutstammzellzubereitungen" i. S. d. AMG sind solche aus peripherem Blut (PBSZ) oder Nabelschnurblut (NSBZ)) oder um KMSZ, fallen diese Arzneimittel in den Anwendungsbereich des § 21a AMG (Genehmigung durch Bundesoberbehörde [Paul-Ehrlich-Institut]) und unterliegen nicht der Zulassungspflicht nach § 21 AMG, wenn sie gemäß § 21a Abs. 1 AMG

- nicht mit industriellen Verfahren be- oder verarbeitet werden,
- ihre wesentlichen Be- oder Verarbeitungsverfahren in der EU hinreichend bekannt sind (oder diese Verfahren zwar neu, aber mit einem bekannten Verfahren vergleichbar sind) und
- ihre Wirkungen und Nebenwirkungen aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind.

Diesen Anforderungen genügen die klinisch etablierten, zur Hämatopoese indizierten KMSZ, PBSZ und NSBZ.

Für HSZZ, die zu anderen Zwecken als der Hämatopoese bestimmt sind, sind die Wirkungen und Nebenwirkungen nicht aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich. Solche Produkte unterliegen, sofern es sich um KMSZ handelt, der Zulassungspflicht nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder der Genehmigungspflicht nach § 4b AMG und, sofern es sich um PBSZ oder NSBZ handelt, der Zulassungspflicht nach § 21 AMG.

5.

Gemäß § 16b TPG kann die Bundesärztekammer ergänzend zu den Vorschriften der Rechtsverordnung nach § 16a in Richtlinien den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft im Einvernehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde zur Entnahme von Geweben und deren Übertragung feststellen, insbesondere zu den Anforderungen an

1. die ärztliche Beurteilung der medizinischen Eignung als Gewebespender,
2. die Untersuchung der Gewebespender und
3. die Entnahme, Übertragung und Anwendung von menschlichen Geweben.

Kapitel 1.4. Verantwortung und Zuständigkeit

6.

Der Hersteller von NSBZ und PBSZ benötigt eine sachkundige Person nach § 14 AMG, die über die Sachkenntnis gemäß § 15 Abs. 3 AMG verfügen muss. Handelt es sich bei KMSZ um solche, bei deren Herstellung nicht ausschließlich Standardverfahren *(vgl. Kapitel 2.6.2 bis 2.6.4)* zur Anwendung kommen und die deshalb nicht dem § 20c AMG, sondern der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG unterliegen, so muss die sachkundige Person nach § 14 AMG über die Sachkunde nach § 15 Abs. 3a AMG verfügen. Die sachkundige Person nach § 14 AMG ist gemäß § 19 AMG dafür verantwortlich, dass jede Charge des Arzneimittels entsprechend den Anforderungen des Arzneimittelrechts hergestellt und geprüft wurde und hat dies in einem Register zu bescheinigen. Die sachkundige Person nach § 14 AMG ist für die Freigabe der der Herstellungserlaubnis unterliegenden Stammzellzubereitungen gemäß § 16 AMWHV zuständig.

Zusätzlich zur sachkundigen Person nach § 14 AMG sind ein Leiter der Herstellung und ein Leiter der Qualitätskontrolle erforderlich; der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle müssen voneinander unabhängig sein (§ 12 Abs. 1 S. 5 AMWHV). Die Aufgaben des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle ergeben sich aus § 12 Abs. 1 AMWHV. Die sachkundige Person nach § 14 AMG kann wahlweise die Rolle des Leiters der Herstellung oder des Leiters der Qualitätskontrolle übernehmen (Kapitel 2.3 des EG-GMP-Leitfadens). Im Hinblick auf NSBZ und PBSZ kann die sachkundige Person nach § 14 AMG außerdem gemäß § 14 Abs. 2a AMG auch Funktionen der leitenden ärztlichen Person nach § 4 S. 1 Nr. 2 TFG übernehmen.

Für die Gewinnung von Knochenmark auf der Grundlage des § 20b AMG bedarf es gemäß § 20b Abs. 1 S. 3 Nr. 1 AMG einer angemessen ausgebildeten Person mit der erforderlichen Berufserfahrung, die zugleich die ärztliche Person i. S. d. § 8d Abs. 1 S. 1 TPG sein kann.

Derjenige, der KMSZ im Rahmen des § 20c AMG be- oder verarbeitet, konserviert etc., benötigt eine verantwortliche Person nach § 20c AMG mit der Sachkenntnis und Erfahrung nach § 20c Abs. 3 AMG. Die verantwortliche Person nach § 20c AMG ist nach § 20c Abs. 2 S. 1 Nr. 1 AMG dafür verantwortlich, dass die Gewebezubereitungen und Gewebe im Einklang mit den geltenden Rechtsvorschriften be- oder verarbeitet, konserviert, geprüft, gelagert oder in den Verkehr gebracht werden.

Werden Stammzellprodukte in den Verkehr gebracht, benötigt der pharmazeutische Unternehmer (vgl. § 4 Abs. 18 AMG) einen Stufenplanbeauftragten nach Maßgabe des § 63a AMG und einen Informationsbeauftragten nach Maßgabe des § 74a AMG. Die sachkundige Person nach § 14 AMG oder die verantwortliche Person nach § 20c AMG können zugleich Stufenplanbeauftragter und Informationsbeauftragter sein (§§ 63a Abs. 2, 74a Abs. 2 S. 2 AMG).

7.

HSZZ, die nach § 21a AMG genehmigungspflichtig sind oder im Rahmen des § 13 Abs. 2b AMG oder des § 20d AMG hergestellt bzw. gewonnen und prozessiert sowie angewendet werden, fallen in den Anwendungsbereich der Produkthaftung nach BGB und nach dem Produkthaftungsgesetz (§ 15 Abs. 1 ProdHaftG).

Auch wenn von den Ausnahmetatbeständen § 13 Abs. 2b AMG oder § 20 d AMG Gebrauch gemacht wird, kann das für die Haftung nach ProdHaftG erforderliche Inverkehrbringen (vgl. § 1 Abs. 2 Nr. 1 ProdHaftG) nicht verneint werden; eine Haftungsbefreiung mangels Inverkehrbringens kommt nicht in Betracht, wenn sich der Patient zur Anwendung des Produktes in den Herrschaftsbereich des Krankenhauses begibt (vgl. für den Fall einer Nierentransplantation EuGH, Urt. v. 10.05.2001, C-303/99, Rn. 17, NJW 2001, 2781 f.).

Sofern die HSZZ im Falle ihrer Abgabe nicht der Zulassungspflicht gemäß § 21 AMG unterliegen, besteht für sie keine Gefährdungshaftung nach § 84 AMG und keine Pflicht zur Erbringung einer Deckungsvorsorge gemäß § 94 AMG.

Für HSZZ, die nach § 21 Abs. 1 AMG der Zulassungspflicht unterliegen oder die als Arzneimittel für neuartige Therapien nur im Rahmen einer Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr.

1394/2007 i. V. m. der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in den Verkehr gebracht werden dürfen, besteht die Gefährdungshaftung nach § 84 AMG und es ist vom pharmazeutischen Unternehmer (vgl. § 4 Abs. 18 AMG) eine Deckungsvorsorge gemäß § 94 AMG zu erbringen.

Kapitel 1.5 Einfuhr aus Drittstaaten

8.

Im Hinblick auf die Einfuhr aus Drittstaaten (Staaten die nicht zur EU oder dem EWR zählen) sind folgende Fallkonstellationen zu unterscheiden:

a) Einfuhr von HSZZ zur unmittelbaren Anwendung

Personen und Einrichtungen, die berufs- oder gewerbsmäßig Arzneimittel menschlicher Herkunft (u. a. NSBZ oder PBSZ) zur unmittelbaren Anwendung bei Menschen einführen wollen, benötigen eine Einfuhrerlaubnis gemäß § 72 Abs. 2 AMG. Für Gewebezubereitungen i. S. d. § 20c AMG und damit für KMSZ, bei deren Herstellung Standardverfahren *(vgl. Kapitel 2.6.2 bis 2.6.4)* zur Anwendung kommen, bestimmt § 72b Abs. 1 S. 3 AMG, dass § 72 Abs. 2 AMG entsprechend gilt, wenn sie zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind. Für KMSZ, die zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind, bei deren Herstellung aber keine Standardverfahren *(vgl. Kapitel 2.6.2 bis 2.6.4)* zur Anwendung kommen, und die deshalb nicht dem Anwendungsbereich des § 20c AMG unterliegen, ist § 72 Abs. 2 AMG direkt anwendbar, denn der Ausnahmetatbestand des § 72 Abs. 3 Nr. 3 AMG ist nicht anwendbar.

Eine „unmittelbare Anwendung“ von HSZZ oder von Spenderlymphozyten i. S. d. § 72 Abs. 2 AMG ist auch dann gegeben, wenn an dem Arzneimittel noch geringfügige Arbeitsschritte vorgenommen werden, die für die Anwendungsfähigkeit des Arzneimittels erforderlich sind (vgl. Bundestags-Drucksache 16/12256, S. 55). Eine Bestimmung zur unmittelbaren Anwendung scheidet nicht dadurch aus, dass die HSZZ oder Spenderlymphozyten nur noch nicht substanziellen Bearbeitungsverfahren i. S. d. Anhangs I zur Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, insbesondere einer Kryokonservierung[6], unterzogen werden. Für die Frage, ob die HSZZ oder Spenderlymphozyten zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind, ist der Zeitraum zwischen Einfuhr und Anwendung des jeweiligen Arzneimittels nicht maßgeblich. Da die Erlaubnis auch Einrichtungen erteilt wird, steht eine Weitergabe innerhalb der einführenden Einrichtung einer Einfuhr von Arzneimitteln menschlicher Herkunft zur „unmittelbaren“ Anwendung nicht entgegen. Die Anforderungen an die Erteilung einer Einfuhrerlaubnis ergeben sich abschließend aus der Sonderregelung des § 72 Abs. 2 AMG. Die im Rahmen einer Einfuhrerlaubnis im Allgemeinen geltenden Anforderungen an eine Herstellungserlaubnis (vgl. § 72 Abs. 1 S. 2 AMG) sind nicht anwendbar.

Für die Einfuhr auf der Grundlage einer Erlaubnis nach § 72 Abs. 2 AMG ist kein GMP-Inspektionsbericht der für den Einführer zuständigen Behörde (bzw. kein gegenseitig anerkanntes GMP-Inspektionszertifikat der zuständigen Behörde des Ausfuhrstaates – solche GMP-Zertifikate sind für die von diesen Richtlinien erfassten Stammzellprodukte derzeit nicht existent) erforderlich (§ 72a Abs. 1a Nr. 2 AMG).

b) Einfuhr von NSBZ und PBSZ zur gerichteten Anwendung

Für NSBZ und PBSZ, die zur gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind (und nicht „zur unmittelbaren Anwendung“ bestimmt sind), ist eine Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG erforderlich. Es bedarf jedoch keines GMP-Inspektionsberichts der für den Einführer zuständigen Behörde (§ 72a Abs. 1a Nr. 2 AMG). Für den Einführer gelten entsprechend die Anforderungen, die an die Erteilung und Aufrechterhaltung einer Herstellungserlaubnis gestellt werden (§ 72 Abs. 1 S. 2 AMG).

c) Einfuhr von KMSZ, die Gewebezubereitungen i. S. d. § 20c AMG sind

Für KMSZ, bei deren Herstellung Standardverfahren *(vgl. Kapitel 2.6.2 bis 2.6.4)* zur Anwendung kommen und die daher Gewebezubereitungen i. S. d. § 20c AMG sind (und die nicht „zur unmittelbaren Anwendung“ bestimmt sind), ist eine Einfuhrerlaubnis nach § 72b Abs. 1 S. 1 AMG erforderlich.

Für die Einfuhr auf der Grundlage einer Erlaubnis nach § 72b Abs. 1 AMG ist ein Inspektionsbericht der für den Einführer zuständigen Behörde über die Einhaltung der Standards der guten fachlichen Praxis nach § 72b Abs. 2 S. 1 Nr. 2 AMG erforderlich, der erst aufgrund einer vorherigen Inspektion dieser Behörde in der Entnahmeeinrichtung im Herkunftsstaat erteilt wird. Von einer solchen Inspektion kann die Behörde auf der Grundlage des § 72b Abs. 2 S. 2 AMG absehen, wenn die vom Einführer vorgelegten Unterlagen zu keinen Beanstandungen Anlass geben oder die im Ausland befindliche Einrichtung und das QS-System des Gewinnenden der Behörde bekannt sind. Gegenseitig anerkannte Inspektionszertifikate über die Einhaltung der guten fachlichen Praxis nach § 72b Abs. 2 Nr. 1 AMG bestehen derzeit nicht.

d) Einfuhr von Stammzellprodukten die nicht von den Fallgruppen a) bis c) erfasst werden

HSZZ, die nicht zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind (Fallgruppe a), NSBZ oder PBSZ, die nicht zur gerichteten Anwendung bestimmt sind (Fallgruppe b) und KMSZ, die keine Gewebezubereitungen i. S. d. § 20c AMG sind (Fallgruppe c), unterliegen der Einfuhrerlaubnis gemäß § 72 Abs. 1 Nr. 1 AMG. Das ist z. B. bei allogenen NSBZ, die nicht zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind oder bei KMSZ, die mit Verfahren bearbeitet werden, die in der EU nicht hinreichend bekannt sind und die nicht zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind, der Fall.

Die Anforderungen an die Erteilung einer Einfuhrerlaubnis ergeben sich gemäß § 72 Abs. 1 S. 2 AMG aus § 13 Abs. 4, §§ 14 bis 20 AMG entsprechend.

Für die Einfuhr ist ein Inspektionsbericht der für den Einführer zuständigen Behörde über die Einhaltung des GMP-Standards nach § 72a Abs. 2 S. 1 Nr. 2 AMG erforderlich, der erst aufgrund einer vorherigen Inspektion dieser Behörde in der Entnahmeeinrichtung im Herkunftsstaat erteilt wird. Eine solche Inspektion ist nur dann nicht durchzuführen, wenn Inspektionszertifikate über die Einhaltung des GMP-Standards im Herstellungsland der dort

[6]Das BMG interpretiert § 72 Abs. 2 AMG dergestalt, dass es vertretbar ist, unter diese Vorschrift die Einfuhr einer Blutstammzell- oder Lymphozytenzubereitung zu fassen, die für eine bestimmte Person vorgesehen ist und die zur (ersten) unmittelbaren Anwendung bei dieser Person bestimmt ist, auch wenn diese Zubereitung vor ihrer ersten Gabe aufgeteilt wird und der nicht verwendete Anteil nach Kryokonservierung bei demselben Empfänger innerhalb eines Behandlungsvorgangs angewendet wird (z. B. Spenderlymphozytengabe nach allogener Blutstammzelltransplantation aufgrund einer Rezidivbildung). Sofern allerdings diese Arbeitsschritte außerhalb der Betriebsstätte, der die Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 2 AMG erteilt wurde, durchgeführt werden, ist die Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG erforderlich (vgl. BMG, Brief v. 02.03.2011 an die Obersten Landesgesundheitsbehörden, Az.: 116-40000-01 § 72).

zuständigen Behörde anerkannt sind und ein solches Zertifikat vorliegt (§ 72 Abs. 2 S. 1 Nr. 1, S. 2 Nr. 1 AMG). Ein Verzicht auf die GMP-Inspektion durch die für den Einführer zuständige Behörde oder auf ein anerkanntes GMP-Inspektionszertifikat der Behörde des Herstellungslandes gemäß § 72a Abs. 1 S. 1 Nr. 3 AMG wegen einer Einfuhr im öffentlichen Interesse kommt nach § 72a Abs. 1c AMG nicht in Betracht.

Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 2

1.

Entgegen den Ausführungen in den Hämotherapie-Richtlinien nach §§ 12a und 18 TFG [Abschnitt 1.4.2.1] ist die Facharztanerkennung für Transfusionsmedizin nicht die einzig mögliche Qualifikationsvoraussetzung zur Leitung einer diesbezüglichen Spendeeinrichtung.

2.

§ 8a Nr. 5 TPG verlangt für den Fall der Entnahmen von Knochenmark bei einer minderjährigen Person auch ihre Einwilligung, wenn sie in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Entnahme zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten. Zudem besteht bei der Verwendung des Knochenmarks der minderjährigen Person für Verwandte 1. Grades eine Anzeigepflicht des gesetzlichen Vertreters beim zuständigen Familiengericht, um eine Entscheidung über die Entziehung der Vertretungsmacht herbeizuführen. Diese gesetzliche Möglichkeit der teilweisen oder vollständigen Entziehung der Vertretungsmacht ist bei Vorliegen eines erheblichen Interessengegensatzes vorgesehen, der bei der Entnahme von Knochenmark bei einer minderjährigen Person zur Verwendung für Verwandte 1. Grades (Vater oder Mutter) vorliegen kann.

In Fällen der Entnahme von Knochenmark bei minderjährigen Personen nach § 8a TPG sind besondere Anforderungen an die Aufklärung der gesetzlichen Vertreter und der minderjährigen Person sowie der Einwilligung geregelt (§ 8a Nr. 4 TPG).

Für minderjährige Kinder und Jugendliche sind die Sorgeberechtigten, d. h. in der Regel die Eltern, kraft Gesetzes für alle Angelegenheiten einschließlich der ärztlichen Behandlung zuständig. Sie müssen deshalb den Behandlungsvertrag abschließen und als Sorgeberechtigte und gesetzliche Vertreter des Kindes über die ärztlichen Maßnahmen aufgeklärt werden und darin einwilligen. Daneben ist die minderjährige Person entsprechend ihrem Entwicklungsstand aufzuklären. Soweit der Minderjährige aufgrund seines Entwicklungsstandes selbst in der Lage ist, Bedeutung und Tragweite der ärztlichen Maßnahme zu verstehen und zu beurteilen, steht ihm nach der Rechtsprechung ein Vetorecht gegen ihre Durchführung zu, selbst wenn Sorgeberechtigte einwilligen. Davon wird ab einem Alter von 16 Jahren regelmäßig ausgegangen. § 8a Nr. 4 TPG regelt expressis verbis, dass bei einer beabsichtigten Entnahme oder Verwendung (von Knochenmark), die Ablehnung einer minderjährigen Person oder die in sonstiger Weise zum Ausdruck gebrachte Ablehnung, zu beachten ist.

Ergänzende Erläuterungen zu Kapitel 5

1.

Aus der wissenschaftlichen Literatur ergeben sich Hinweise, dass die Mortalität hämatopoetischer Stammzelltransplantationen in Einrichtungen mit einer sehr geringen Behandlungsfrequenz ansteigt [Horowitz 1992, Hows 1993, Frassoni 2000, Matsuo 2000, Loberiza 2005, Cohen 2011, Gratwohl 2011, Klingebiel 2010]. Das erforderliche Erfahrungsniveau kann dann angenommen werden, wenn in der Einrichtung eine regelmäßige und kontinuierliche Durchführung von hämatopoetischen Stammzelltransplantationen erfolgt. Längere zeitliche Unterbrechungen sind jedoch z. B. in Einrichtungen, die ausschließlich pädiatrische Patienten behandeln, nicht zu vermeiden. Auch z. B. Maßnahmen im Bereich der Krankenhaushygiene können eine längere Unterbrechung eines Transplantationsprogramms notwendig machen.

Für die allogene Stammzelltransplantation korreliert eine hohe Patientenzahl (> 20/Jahr) und eine 24-Stunden-Verfügbarkeit von in der Transplantation erfahrenen Ärzten mit einem besseren Überleben (Loberiza 2005).

2.

Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht wird eine Einlagerung von hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut (NSBZ) für eine eventuelle spätere autologe Verwendung aus folgenden Gründen nicht befürwortet:

In dem Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages finden sich weitere Aussagen zu diesem Thema (Bundestags-Drucksache Nr. 16/12000 vom 17.02.2009):

- „fehlende medizinische Indikationen für eine autologe Transplantation von Nabelschnurblut-Stammzellen: In Fällen, die auf diese Weise therapiert werden könnten, ist zudem eine fallbezogene Abwägung mit Alternativen (autologe Blutstammzellen aus peripherem Blut, allogene Blutstammzellen aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut) vorzunehmen;
- geringe Erkrankungswahrscheinlichkeit für Personen ohne bekannte familiäre Risiken für diejenigen Krankheiten, die mit Nabelschnurblut-Stammzellen therapierbar sind. Damit verbunden ist eine geringe Wahrscheinlichkeit, ein derartiges Transplantat jemals zu benötigen; therapeutischer Einsatz in der Regel nur für Kinder, für Erwachsene unsicher;
- in Aussicht gestelltes Potenzial für zukünftige breite therapeutische Einsatzmöglichkeiten bei einer Vielzahl von Krankheiten mit sehr großen Unsicherheiten bezüglich Eintrittswahrscheinlichkeit und Zeitraum der Realisierbarkeit behaftet;
- Dauer der Lagerfähigkeit des Stammzellpräparats in einem therapeutisch nutzbaren Zustand derzeit wegen noch fehlender Langzeitstudien nicht bekannt."

Auf das Urteil des Oberlandesgerichts Dresden vom 19.07.2011 im Rechtsstreit der Zentrale zur Bekämpfung unlauteren Wettbewerbs gegen eine Nabelschnurblut-Bank (Aktenzeichen 14 U 87/11) wird hingewiesen. Das Urteil ist rechtskräftig.

10. Anhang

10.1. Abkürzungsverzeichnis

ACD	Acid-Citrate-Dextrose
AMG	Arzneimittelgesetz
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch

DLI	Donor Lymphocyte Infusion
DMSO	Dimethylsulfoxid
GMP	Good Manufacturing Practice, Gute Herstellungspraxis
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HSZZ	Hämatopoetische Stammzellzubereitungen
KG	Körpergewicht
KM	Knochenmark
KMSZ	Hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark
KMSZZ	Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus Knochenmark
MPG	Medizinproduktegesetz
TFG	Transfusionsgesetz
TPG	Transplantationsgesetz
TPG-GewV	TPG-Gewebeverordnung
NSBZ	Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut
NSBZZ	Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus Nabelschnurblut
NSB	Nabelschnurblut
PB	Peripheres Blut
PBSZ	Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut
PBSZZ	Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus peripherem Blut
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea)

10.2. Tabelle Rechtsrahmen

Tabelle Rechtsrahmen

Rechtsrahmen für hämatopoetische Stammzellzubereitungen	Periphere Blutstammzellen	Nabelschnurzellen (ggf. Unterschiede bei gerichteter und nicht-gerichteter Spende beachten)	Knochenmark
Rechtssystematische Einordnung			
Somatische Zelltherapeutika (Art. 2 lit. a) VO (EG) Nr. 1394/2007 i. V. m. RL 2009/120/EG)	Nein für Zubereitungen, bei deren Herstellung Standardverfahren (vgl. Kapitel 2.5.2 bis 2.5.4) zur Anwendung kommen.	Nein für Zubereitungen, bei deren Herstellung Standardverfahren (vgl. Kapitel 2.5.2 bis 2.5.4) zur Anwendung kommen.	Nein für Zubereitungen, bei deren Herstellung Standardverfahren (vgl. Kapitel 2.5.2 bis 2.5.4) zur Anwendung kommen.
Gewebe (§ 1 a Nr. 4 TPG)	Nein	Nein	Ja
Gewebezubereitungen (§ 4 Abs. 30 AMG)	Nein	Nein	Ja[7]
Blutbestandteil (§ 9 Abs. 1 TFG)[8]	Ja	Ja	Nein
Blutzubereitungen (§ 4 Abs. 2 AMG)	Ja[7]	Ja[7]	Nein
Blutprodukte (§ 2 Nr. 3 TFG)	Ja	Ja	Nein
Stoff (§ 3 Nr. 3 AMG)	Ja	Ja	Ja
Produkte menschlicher Herkunft (§ 2 Nr. 1 AMWHV)	Nein	Nein	Ja
Zulassung			
Zulassung nach § 21 AMG	Nein für autologe oder zur gerichteten Anwendung vorgesehene Zubereitungen, die zur Hämatopoese bestimmt sind, da von § 21a Abs. 1 S. 3 AMG erfasst (vgl. § 21 Abs. 2 Nr. 1 a AMG). Für übrige allogene Zubereitungen ist Zulassung erforderlich.	Cord Blood (nicht gerichtete Spende)[9] benötigen Zulassung nach §§ 21, 25 AMG als Fertigarzneimittel.	Nein, sofern von § 21 a Abs. 1 S. 1 AMG erfasst (vgl. § 21 Abs. 2 Nr. 1 d AMG); dies ist der Fall bei Zubereitungen, bei deren Herstellung Standardverfahren (vgl. Kapitel 2.10.2 bis 2.10.4) zur Anwendung kommen und die zur Hämatopoese bestimmt sind. Wenn das Knochenmark nicht dazu bestimmt ist, im Empfänger im Wesentlichen dieselben Funktionen auszuüben, wie im Spender, Zulassung nach VO (EG) Nr. 726/2004 (Anhang Nr. 1a) oder Genehmigung nach § 4b AMG
Herstellungserlaubnis § 13 AMG	Ja	Ja	Nein für Zubereitungen, bei deren Herstellung Standardverfahren (vgl. Kapitel 2.10.2 bis 2.10.4) zur Anwendung kommen (vgl. § 13 Abs. 1 a Nr. 3 AMG)
Entnahmeerlaubnis nach § 20 b AMG	Nein	Nein	Ja
Erlaubnis nach § 20c AMG	Nein	Nein	Ja für Zubereitungen, bei deren Herstellung Standardverfahren (vgl. Kapitel 2.10.2 bis 2.10.4) zur Anwendung kommen.

Rechtsrahmen für hämatopoetische Stammzellzubereitungen	Periphere Blutstammzellen	Nabelschnurzellen (ggf. Unterschiede bei gerichteter und nicht-gerichteter Spende beachten)	Knochenmark
Genehmigung zum Inverkehrbringen nach § 21a AMG	Ja, sofern zur autologen oder gerichteten Anwendung und zur Hämatopoese bestimmt (§ 21a Abs. 1 S. 3 AMG).	Ja, sofern zur autologen oder gerichteten Anwendung und zur Hämatopoese bestimmt (§ 21a Abs. 1 S. 3 AMG).	Ja, sofern bei deren Herstellung Standardverfahren (vgl. Kap 2.10.2 bis 2.10.4) zur Anwendung kommen und Hämatopoese bestimmt (§ 21a Abs. 1 S. 1 AMG).
Einfuhrerlaubnis für Arzneimittel zur unmittelbaren Anwendung	Einfuhrerlaubnis nach §§ 72 Abs. 2, 72a Abs. 1a Nr. 2 AMG (kein GMP-Zertifikat und Inspektionsbericht erforderlich).	Einfuhrerlaubnis nach §§ 72 Abs. 2, 72a Abs. 1a Nr. 2 AMG (kein GMP-Zertifikat und Inspektionsbericht erforderlich).	Einfuhrerlaubnis nach §§ 72b Abs. 1 S. 3, 72 Abs. 2, 72a Abs. 1a Nr. 2 AMG (kein GMP-Zertifikat und Inspektionsbericht erforderlich).
Allgemeine Einfuhrerlaubnis	Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG und GMP-Inspektionsbericht nach § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG. Kein GMP-Zertifikat oder Inspektionsbericht erforderlich (§ 72a Abs. 1a Nr. 1 bzw. 2 AMG), sofern Zubereitung zur gerichteten Anwendung bestimmt (§ 72a Abs. 1a Nr. 2 AMG).	Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG und GMP-Inspektionsbericht nach § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG. Kein GMP-Zertifikat oder Inspektionsbericht erforderlich (§ 72a Abs. 1a Nr. 1 bzw. 2 AMG), sofern Zubereitung zur gerichteten Anwendung bestimmt (§ 72a Abs. 1a Nr. 2 AMG).	Keine Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG (vgl. § 72 Abs. 3 Nr. 3 AMG) und kein GMP-Inspektionsbericht nach § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG (vgl. § 72a Abs. 1a Nr. 7 AMG). Aber: Sofern bei der Herstellung Standardverfahren (vgl. Kapitel 2.10.2 bis 2.10.4) zur Anwendung kommen – Gewebezubereitungen i. S. d. § 20c AMG – Einfuhrerlaubnis nach § 72b Abs. 1 S. 1 AMG mit GFP-Inspektionsbericht nach § 72b Abs. 2 S. 1 Nr. 2 i. V. m. S. 2 AMG.
			Bei Stammzellpräparaten aus Knochenmark, die keine Gewebezubereitungen i. S. d. § 20c AMG sind: Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG mit GMP-Inspektionsbericht nach § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG oder anerkanntem GMP-Zertifikat des Herstellungslandes nach § 72a Abs. 1 Nr. 1 AMG.
Fachliche Standards			
GMP	Ja (§ 3 Abs. 2 AMWHV)	Ja (§ 3 Abs. 2 AMWHV)	Nein (§§ 3 Abs. 3 i. V. m. 2 Nr. 10 und Nr. 11 AMWHV)
GFP	Nein	Nein	Ja (§§ 3 Abs. 3 i. V. m. 2 Nr. 10 und Nr. 11 AMWHV)
Meldewesen und Rückverfolgung Richtung Patient			
Meldewesen	Nach § 31 Abs. 12 AMWHV i. V. m. § 63i AMG (schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und Verdachtsfälle solcher Reaktionen) bzw. § 31 Abs. 13 AMWHV (schwerwiegende Zwischenfälle) Meldung durch Stufenplanbeauftragten der Blutspendeeinrichtung i. S. d. § 2 Nr. 9 AMWHV an zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut).	Nach § 31 Abs. 12 AMWHV i. V. m. § 63i AMG (schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und Verdachtsfälle solcher Reaktionen) bzw. § 31 Abs. 13 AMWHV (schwerwiegende Zwischenfälle) Meldung durch Stufenplanbeauftragten der Blutspendeeinrichtung i. S. d. § 2 Nr. 9 AMWHV an zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut).	Nach § 40 Abs. 1 AMWHV (schwerwiegende unerwünschte Reaktionen i. S. d. § 63i Abs. 7 AMG) bzw. § 40 Abs. 2 AMWHV (schwerwiegende Zwischenfälle i. S. d. § 63i Abs. 6 AMG) Meldung durch Entnahmeeinrichtung i. S. d. § 20b Abs. 1 AMG an Gewebeeinrichtungen i. S. d. § 2 Nr. 10 AMWHV und an zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, § 40 Abs. 3 S. 2 AMWHV i. V. m. § 63i Abs. 2 AMG). Nach § 63i Abs. 2 AMG (Verdacht schwerwiegender Zwischenfälle i. S. d. § 63i Abs. 6 AMG oder Verdacht schwerwiegender unerwünschter Reaktionen i. S. d. § 63i Abs. 7 AMG) Meldung von Inhaber der Genehmigung nach § 21a AMG an zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut).
Rückverfolgung Richtung Patient	Nach § 19 Abs. 1 S. 1 bis 3 TFG durch Spendeeinrichtung i. S. d. § 2 Nr. 2 TFG und nach § 19 Abs. 1 S. 6 TFG ggü. Einrichtungen der Krankenversorgung.	Nach § 19 Abs. 1 S. 1 bis 3 TFG durch Spendeeinrichtung i. S. d. § 2 Nr. 2 TFG und nach § 19 Abs. 1 S. 6 TFG ggü. Einrichtungen der Krankenversorgung.	Nach § 13c Abs. 1 und 2 TPG durch Gewebeeinrichtung i. S. d. § 1a Nr. 8 TPG.
Anwendung			
Anwendung nach Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik	Ja (§ 13 Abs. 1 TFG)	Ja (§ 13 Abs. 1 TFG)	Nicht explizit gesetzlich geregelt (Richtlinienkompetenz der BÄK bzgl. Übertragung und Anwendung von menschlichem Gewebe nach § 16b Abs. 1 S. 1 Nr. 3 TPG).

Rechtsrahmen für hämatopoetische Stammzellzubereitungen	Periphere Blutstammzellen	Nabelschnurzellen (ggf. Unterschiede bei gerichteter und nicht-gerichteter Spende beachten)	Knochenmark
Dokumentation	Nach § 14 TFG	Nach § 14 TFG	Nach §§ 13a, 16a TPG i. V. m. § 7 TPG-GewV
Meldewesen	Nach § 16 Abs. 1 TFG (unerwünschte Ereignisse[10]) von behandelndem Arzt an Transfusionsverantwortlichen/QS-Verantwortlichen in der Einrichtung der Krankenversorgung. Nach § 16 Abs. 2 TFG von behandelndem Arzt an den pharmazeutischen Unternehmer (Verdacht unerwünschter Reaktionen[11] eines Blutproduktes) bzw. zusätzlich an Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, Verdacht schwerwiegender unerwünschter Reaktion).	Nach § 16 Abs. 1 TFG (unerwünschte Ereignisse) von behandelndem Arzt an Transfusionsverantwortlichen/QS-Verantwortlichen in der Einrichtung der Krankenversorgung. Nach § 16 Abs. 2 TFG von behandelndem Arzt an den pharmazeutischen Unternehmer (Verdacht unerwünschter Reaktionen eines Blutproduktes) bzw. zusätzlich an Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, Verdacht schwerwiegender unerwünschter Reaktion).	Nach §§ 13b, 16a TPG i. V. m. § 8 TPG-GewV (schwerwiegende Zwischenfälle i. S. d. § 1a Nr. 10 TPG) bzw. i. V. m. § 9 TPG-GewV (schwerwiegende unerwünschte Reaktionen i. S. d. § 1a Nr. 11 TPG) Meldung von Einrichtung der medizinischen Versorgung i. S. d. § 1a Nr. 9 TPG an Gewebeeinrichtung i. S. d. § 1a Nr. 8 TPG
Rückverfolgung Richtung Spender	Nach § 19 Abs. 2 S. 1 und 2 TFG durch Einrichtung der Krankenversorgung ggü. dem pharmazeutischen Unternehmer. Nach § 19 Abs. 2 S. 3 TFG weiter durch den pharmazeutischen Unternehmer.	Nach § 19 Abs. 2 S. 1 und 2 TFG durch Einrichtung der Krankenversorgung ggü. dem pharmazeutischen Unternehmer. Nach § 19 Abs. 2 S. 3 TFG weiter durch den pharmazeutischen Unternehmer.	Nach § 13c Abs. 2 TPG i. V. m. § 8 TPG-GewV durch Einrichtung der medizinischen Versorgung ggü. der Gewebeeinrichtung i. S. d. § 1a Nr. 8 TPG.

[7] Vgl. Bundestag Drucksache 16/3146, S. 37.

[8] Zur Definition „Blutbestandteil" im europäischen Kontext siehe „Rechtsrahmen für Blutstammzellen", Der Rote Ratgeber Band 4, S. 11.

[9] Für die Abgrenzung der gerichteten von der allogenen Anwendung ist die Zweckbestimmung z. Zt. der Gewinnung maßgeblich.

[10] Unerwünschte Ereignisse sind alle unerwarteten Komplikationen, auch wenn der Zusammenhang mit der Anwendung eines Blutproduktes zunächst nicht unmittelbar erkennbar ist, vgl. Bundestag Drucksache 13/9594, S. 23.

[11] Unerwünschte Reaktionen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch des Blutproduktes auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen, die noch keine scherwiegenden unerwünschten Reaktionen nach der Definition in § 63c Abs. 7 AMG sind, vgl. Bundestag Drucksache 16/3146, S. 43.

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

Minimale 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

10.4. 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. med. Wolfram Ebell
Leiter der Arbeitsgruppe Pädiatrische Knochenmarktransplantation
Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/KMT
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger
Direktor der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums
der Technischen Universität Dresden
(federführend)

Prof. Dr. med. Jürgen Finke
Vorsitzender der Dt. Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und
Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)
c/o Medizinische Klinik Innere Medizin I Hämatologie Onkologie
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. med. Johannes Fischer
Komm. Direktor des
Instituts für Transplantationsdiagnostik
und Zelltherapeutika, Düsseldorf

Frau Dr. rer. nat. Margarethe Heiden
Abt. Hämatologie und Transfusionsmedizin
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Dr. rer. nat. Reinhard Kasper
Ministerium für Gesundheit, Emanzipation
Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen,
Düsseldorf

Prof. Dr. med. Bernhard Kubanek
Gut Sprung, Neukirchen

Dr. med. Carlheinz Müller
Ärztlicher Leiter des Zentralen Knochenmarkspende-Registers
Deutschland, Ulm

Dr. jur. Arnd Pannenbecker
Rechtsanwalt, Stuttgart

Prof. Dr. med. Norbert Schmitz
Chefarzt der Abteilung Hämatologie,
Onkologie und Stammzelltransplantation
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Prof. Dr. med. Rainer Seitz
Leiter der Abteilung Hämatologie und Transfusionsmedizin
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Prof. Dr. med. Torsten Tonn
Ärztlicher Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes Ost
gemeinnützige GmbH, Dresden

Dr. med. Markus Wiesneth
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik
des Universitätsklinikums Ulm

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Axel Rolf Zander
Lübeck

beratend:
Dr. jur. Marlis Hübner
Leiterin der Rechtsabteilung
Bundesärztekammer

Geschäftsführung
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
E-Mail: dezernat6@baek.de

10.5. Angehörte Fachkreise

Neben den für den Bereich Qualitätssicherung in der Hämotherapie in den Landesärztekammern zuständigen Abteilungen wurden folgende Institutionen und Verbände angehört:

Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste e.V.
Arbeitsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste e.V.
Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG)
Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese e.V.
Arbeitsgemeinschaft Plasmaproteine herstellender Unternehmen
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie e.V.
Bundesverband der Belegärzte 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.
Bundesverband der Organtransplantierten 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 (BAGP)
Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE e.V.
Bundesministerium der Verteidigung
Bundesministerium für Gesundheit
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.
Bundeszahnärztekammer
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen e.V.
Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V.
Deutscher Behindertenrat (DBR)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation – Gemeinnützige Gesellschaft mbH
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 Onkologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V.
Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V.
Deutsche Knochenmarkspenderdatei (DKMS)
Deutsche Krankenhausgesellschaft
Deutsche Stiftung Organtransplantation
Deutsche Transplantationsgesellschaft
Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.
Deutscher Verband Technischer Assistentinnen/Assistenten in der Medizin e.V.
DRK-Generalsekretariat
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.
GKV-Spitzenverband
Instand e.V. – Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.
Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämotherapie e.V.
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Paritätischer Wohlfahrtverband
Paul-Ehrlich-Institut
Plasma Protein Therapeutics Association Deutschland e.V.
Robert Koch-Institut

Ständige Impfkommission (STIKO)
Ständige Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
Ständige Konferenz der ärztlichen Leiter transfusionsmedizinischer Institutionen an den Universitäten und Forschungseinrichtungen der Bundesrepublik Deutschland
Stiftung Europäische Gewebebanken
Stiftung Eurotransplant
Stiftung Knochenmark- und Stammzellspende Deutschland
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Verband unabhängiger Blutspendedienste
Verbraucherzentrale Bundesverband e.V.
Zahnärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung im Institut der Deutschen Zahnärzte
Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland

10.6. Literaturverzeichnis

10.6.1. Wissenschaftliche Literatur, Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen

1. 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.
2. 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.
3. Frassoni 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.
4. 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.
5. Horowitz MM, Przepiorka D, Champlin RE, et al.: Should HLA-identical sibling bone marrow transplant for leukemia be restricted to large centers. Blood 1992; 79(10): 2771–4.
6. Hows J, Bradley BA, Gore S, et al.: Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. The International Marrow Unrelated Search and Transplant (IMUST) Study. Bone Marrow Transplant 1993; 12(4): 371–80.
7. International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Accreditation Manual, Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT (JACIE), 5th edition 2012.
8. 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.
9. 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.
10. Matsuo K, Hamajima N, Morishima Y and 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.
11. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut in der jeweils gültigen Fassung.

10.6.2. Gesetze und Verordnungen

Die im Richtlinientext zitierten Rechtsgrundlagen entsprechen dem Stand 11.10.2013. Rechtsänderungen, die nach diesem Zeitpunkt erfolgten, sind zu beachten.