

# Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB = Cord Blood)

## Vorwort

Hämopoetische Stammzellen halten durch kontinuierliche Zellteilung ihre eigene Zahl konstant und liefern darüber hinaus Vorläuferzellen, die in die verschiedenen Blutzellen einschließlich der B- und T-Zellen des Immunsystems differenzieren. Sie besitzen die Fähigkeit, ein zum Beispiel durch Strahlung oder Hochdosis-Chemotherapie zerstörtes Knochenmark und Immunsystem neu zu besiedeln und eine vollständige und permanente Rekonstitution der Hämopoese herbeizuführen. Hämopoetische Stammzellen können derzeit aus drei Quellen gewonnen werden:

1. Aus dem Knochenmark (durch multiple Punktion),
2. aus dem peripheren Blut nach Mobilisation durch geeignete Zytokine (durch Leukapherese),
3. aus dem Plazentarestblut (durch Punktion der Nabelschnur nach vollendeter Geburt).

Zu den beiden erstgenannten therapeutischen Möglichkeiten sind die „Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern“ (1994) und die „Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen“ (1997) herausgegeben worden. Die nachstehende dritte Richtlinie wurde notwendig, da bei der Gewinnung und therapeutischen Anwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle eine Reihe von besonderen medizinischen, regulatorischen und ethischen Gesichtspunkten zu beachten sind.

Für den Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle werden derzeit verschiedene Vorteile und Einschränkungen diskutiert. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß das nach der Abnabelung in der Plazenta verbliebene und über die Nabelschnur gewinnbare kindliche Restblut (international bezeichnet als Cord Blood = CB) in aller Regel ausreichend Stammzellen enthält, um bei Kindern eine hämatologische und immunologische Rekonstitution zu erreichen. Die Verwendung von CB zur Stammzelltransplantation bei Erwachsenen ist jedoch wegen der häufig nicht ausreichenden Stammzellzahl limitiert. Als wichtiger Faktor wird die hohe Konzentration von „jungen“ Stammzellen mit einer

erhöhten Proliferationspotenz angesehen. Möglicherweise ist durch die relative Unreife der T-Zellen im CB eine größere immunologische Toleranz nach Transplantation zu erwarten. Mit zunehmenden Unterschieden im HLA-System von Spender und Empfänger nimmt allerdings auch bei CB-Transplantationen das Risiko einer verzögerten oder ausbleibenden hämopoetischen Rekonstitution zu. Aus den derzeit dokumentierten klinischen Daten ist noch nicht erkennbar, ob die Häufigkeit und der Schweregrad der akuten oder chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) geringer ist. Bisher ist nicht geklärt, ob eine Transplantat-gegen-Leukämie-Reaktion (GvLR), wie sie nach Transplantation von allogenen Stammzellen aus Knochenmark oder peripherem Blut nachgewiesen wurde, bei CB-Transplantationen in gleicher Weise als therapeutisches Konzept bei Leukämiepatienten nutzbar ist. Die unmittelbare Verfügbarkeit und die für den Spender risikolose Gewinnbarkeit des Präparates, die niedrige Prävalenz von übertragbaren Viren bei Neugeborenen sowie die Möglichkeit, Transplantate für ethnische Minderheiten mit seltenen HLA-Merkmalen zu lagern, werden als Vorteile der CB-Präparate diskutiert. Allerdings ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß eine nicht erkannte, familiär vererbte Erkrankung oder eine intrauterin erworbene Infektion beziehungsweise peripartal aufgetretene bakterielle Kontamination übertragen werden kann. Aufgrund der zum Teil noch offenen Fragen ist die CB-Transplantation gegenüber einer alternativ möglichen nicht verwandten Stammzellspende sorgfältig abzuwägen.

Die vorliegende Richtlinie berücksichtigt die bei der Gewinnung, Lagerung und Anwendung von CB als Stammzellquelle auftretenden Besonderheiten und beschreibt die fachlichen und rechtlichen Anforderungen einschließlich der Qualitätssicherung und der Zertifizierung der Arbeitsgruppen, die diese Therapie anwenden. Die rasche Entwicklung auf diesem speziellen Gebiet wird aufmerksam zu beobachten sein, um gegebenenfalls eine baldige Novellierung dieser Richtlinien im Interesse des Schutzes und der optimalen Behandlung unserer Patienten zu ermöglichen.



Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Vilmar  
Präsident der Bundesärztekammer  
und des Deutschen Ärztetages



Prof. Dr. med. R. Kurth  
Präsident des Paul-Ehrlich-Institutes



Prof. Dr. med. K.-D. Bachmann  
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates  
der Bundesärztekammer

## 1. Allgemeines

Im Blut von Neugeborenen zirkulieren hämopoetische Vorläuferzellen in größerer Zahl als bei Kindern und Erwachsenen. Diese zeichnen sich zusätzlich durch eine erhöhte Teilungsfähigkeit aus und sind deshalb für eine Stammzelltransplantation besonders geeignet. Sie können nach einer Geburt und Durchtrennung der Nabelschnur ohne Beeinträchtigung des Neugeborenen aus der Plazenta gewonnen werden.

Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand ist die Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut ausschließlich im Rahmen geplanter, von der zuständigen Ethik-Kommission geprüfter klinischer Studien durchzuführen.

Die Logistik der Gewinnung von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB) und ihrer Aufarbeitung sowie die Transplantation bei Patienten mit malignen und nicht malignen Erkrankungen unterscheiden sich so weit von dem Vorgehen bei der Transplantation von Stammzellen aus peripherem Blut oder Knochenmark, daß spezielle Richtlinien gemäß §§ 12 und 18 Transfusionsgesetz (TFG) erforderlich sind.

### 1.1 Aufgaben der Richtlinien

Diese Richtlinien sollen den für die Behandlung von Patienten mit Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB) und den bei der Gewinnung, Aufbereitung, Lagerung und Übertragung von aus Nabelschnurblut gewonnenen blutbildenden Zellen tätigen Ärzten die notwendigen Grundlagen geben, um

- die Entnahme, Aufbereitung, Lagerung und Transplantation von blutbildenden Zellen aus CB unter medizinisch-technischen und regulatorischen Aspekten so sicher wie möglich zu gestalten,
- die Indikation und Durchführung der Stammzelltransplantation aus CB nach wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Kriterien entsprechend dem jeweiligen Stand der medizinischen Erkenntnisse zu optimieren,
- die Transplantation von Zellen aus CB so wirksam und gefahrlos wie möglich durchzuführen und Rahmenbedingungen für die Weiterentwicklung der CB-Transplantation zu schaffen.

Sie ergänzen somit die „Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nicht-verwandten Spendern“ (1), die „Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen“ (12) und die „Richtlinien zur Blutgrup-

penbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)“ (2), die für die Transplantation von blutbildenden Zellen aus CB sinngemäß anzuwenden sind.

### 1.2 Geltungsbereich der Richtlinien

Diese Richtlinien gelten unter Beachtung des ärztlichen Berufsrechtes für alle Ärzte, die

- Schwangere zur CB-Entnahme untersuchen, aufklären und betreuen,
- bei der Entnahme von CB mitwirken,
- blutbildende Zellen aus CB aufbereiten, einfrieren, lagern und auftauen,
- blutbildende Zellen aus CB in Verkehr bringen,
- die Indikation zur Transplantation stellen und die Übertragung von blutbildenden Zellen aus CB durchführen,
- für die (Nach-)Betreuung der behandelten Patienten verantwortlich sind.

Soweit für die Durchführung einer oder mehrerer Verfahrensschritte andere Personen beauftragt werden, haben die verantwortlichen Ärzte die Einhaltung dieser Richtlinien sicherzustellen.

### 1.3 Verantwortung und Zuständigkeit

Transplantate aus Nabelschnurblut (CB) sind Arzneimittel und unterliegen den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG) (3). Die Entwicklung, Herstellung oder klinische Prüfung ist gemäß § 67 AMG vor Aufnahme der Tätigkeit der zuständigen Landesbehörde anzuzeigen. Werden Transplantate zum Zwecke der Abgabe an andere hergestellt, ist nach § 13 AMG eine Herstellungserlaubnis erforderlich\*. Die Herstellungserlaubnis muß bei der zuständigen Landesbehörde beantragt werden. Die Voraussetzungen für die Erteilung einer Herstellungserlaubnis sind in den §§ 14, 15 AMG geregelt. Personen mit der nach AMG erforderlichen Sachkenntnis müssen als Herstellungsleiter, Kontrolleur und Vertriebsleiter benannt werden. Bei der Präparation von Transplantaten aus CB sind die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) (8) und der Leitfadeneiner guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP) (7) zu berücksichtigen.

Wenn Transplantate aus CB nicht gezielt für eine bestimmte Person, sondern

\* Eine Abgabe an andere liegt vor, wenn die Person, die das Arzneimittel herstellt, eine andere ist als die, die es anwendet (§ 13 Abs. 1 Satz 3 AMG).

im voraus zur späteren Verwendung bei einem geeigneten Empfänger hergestellt und in Form einer Bank vorrätig gehalten werden, handelt es sich bei diesen Transplantaten um Fertigarzneimittel, für die eine Zulassung nach § 21 ff. AMG durch die zuständige Bundesbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, erforderlich ist. Die Präparate müssen gemäß § 10 AMG gekennzeichnet sein und benötigen eine Packungsbeilage nach § 11 und eine Fachinformation nach § 11a AMG.

Das AMG regelt ebenfalls die vor der Zulassung der Transplantate notwendige klinische Prüfung (§ 40 ff. AMG). Die klinische Prüfung darf nur unter der Verantwortung eines erfahrenen ärztlichen Leiters begonnen werden, wenn zuvor der Prüfplan von einer nach Landesrecht gebildeten unabhängigen Ethikkommission zustimmend bewertet wurde und eine entsprechende Versicherung besteht.

Für die Indikationsstellung, die Durchführung der Transplantation sowie ihre Vor- und Nachbehandlung ist der ärztliche Leiter der Transplantationseinheit verantwortlich.

## 2. Grundlagen und Definition

### 2.1 Gerichtete Spende

Wird das CB gezielt für einen erkrankten Familienangehörigen gewonnen, handelt es sich um eine gerichtete Spende.

Die Abnahme von CB setzt voraus, daß

- die Schwangere und das kranke Familienmitglied beziehungsweise dessen Erziehungsberechtigte vom behandelnden Arzt vor der Geburt über die freiwillige Spende des Nabelschnurblutes aufgeklärt wurden,
- die Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens von dem verantwortlichen Arzt, der diese CB-Transplantation beabsichtigt, bestätigt wurde,
- die Schwangere der Entnahme und den Untersuchungen auf Infektionsmarker zugestimmt hat (siehe 4.).

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. Die Veranlassung einer vorgeburtlichen Testung

des Ungeborenen bezüglich einer Spende verboten ist.

Für die Bevorratung von autologen CB-Präparaten ist zur Zeit keine medizinische Indikation bekannt, sie ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht notwendig.

## **2.2 Ungerichtete Spende**

Wird ein CB für die Behandlung Dritter zu einem Zeitpunkt gewonnen, zu dem der Empfänger nicht bekannt ist, spricht man von einer ungerichteten Spende (siehe 4.1.1).

## **2.3 Ablauf und Zuständigkeit**

Ziel der Aufarbeitung und Lagerung von CB ist es, diese Präparate für Stammzelltransplantationen zur Verfügung zu stellen. Dieses umfaßt folgende Punkte:

- Organisation der Entnahme des CB,
- Aufbereitung des CB,
- Qualitätssicherung des CB,
- Lagerung des CB,
- Datenverarbeitung und Speicherung,
- Abgabe des gelagerten CB-Transplantates an ein Transplantationszentrum,
- CB-Transplantation und Betreuung der transplantierten Patienten.

### **2.3.1 Entnahmezentrum**

Im Entnahmezentrum ist der Geburtshelfer verantwortlich für

- die Feststellung der Eignung der Schwangeren zur Spende von CB,
- die Aufklärung über die freiwillige Spende,
- die Einholung des schriftlichen Einverständnisses,
- die korrekte Entnahme des CB nach der schriftlichen Arbeitsanweisung des Verarbeitungszentrums.

Die sich aus dem Ablauf ergebenden Zuständigkeiten sind zwischen Entnahme- und Verarbeitungszentrum schriftlich zu regeln. In regelmäßigen gemeinsamen Arbeitsbesprechungen zwischen Entnahmezentrum und Verarbeitungszentrum werden die Qualitätsparameter gemeinsam festgelegt (siehe 4.).

### **2.3.2 Verarbeitungszentrum (CB-Bank)**

Das Verarbeitungszentrum stellt Produkte aus menschlichem Blut her und gibt diese an andere weiter. Die zur Weitergabe von CB-Transplantaten notwendigen Verfahrensschritte werden vom Verarbeitungszentrum veranlaßt

beziehungsweise durchgeführt. Neben den die eigentliche Aufarbeitung umfassenden Schritten (s. 4.2 bis 4.6) beinhaltet dies auch die Transplantatauswahl und -Zuordnung nach CB-spezifischen Kriterien (siehe 3.1). Das Verarbeitungszentrum hat sich regelmäßig zu vergewissern, daß das Entnahmezentrum gemäß den schriftlichen Arbeitsanweisungen verfährt (2.3.1). Die Gesamtverantwortung der Entnahme, Aufarbeitung und Lagerung des CB sowie dessen Qualitätssicherung obliegt dem ärztlichen Leiter des Verarbeitungszentrums (siehe 5.2.1).

### **2.3.3 Transplantationszentrum**

Das Transplantationszentrum muß für allogenenverwandte beziehungsweise allogenenunverwandte Stammzelltransplantationen bei der DAG-KBT akkreditiert sein. Es stellt die Indikation zur Transplantation, wählt das für den Patienten am besten geeignete Transplantat aus und führt die Transplantation durch. Dem Transplantationszentrum obliegt die (Nach-)Betreuung des transplantierten Patienten.

## **3. Indikation**

Für die Transplantation von CB gelten die gleichen Indikationen wie für allogene verwandte oder unverwandte Transplantationen mit Stammzellen aus Knochenmark beziehungsweise peripherem Blut. Die Chancen- und Risikoabwägungen ergeben sich aus der Schwere der malignen/nicht malignen Erkrankung einerseits und der Möglichkeit alternativer Therapieverfahren andererseits. Die Indikation ist regelmäßig dem Stand der Wissenschaft und Technik anzupassen. Derzeit bietet die Stellungnahme des Akkreditierungs-Subkomitees der Europäischen Gruppe für Blut- und Knochenmarkstransplantation (EBMT) eine ausreichende Basis (9). Grundsätzlich sind bei allen Erkrankungen, die durch allogene Transplantation behandelbar sind, die Indikationen für unverwandte Transplantationen wegen der höheren Therapierisiken strikter zu stellen als bei Transplantationen von HLA-kompatiblen Familienspendern. Ob dies für die CB-Transplantation in gleicher Weise wie für die Knochenmark- beziehungsweise periphere Blutstammzelltransplantation gilt, kann noch nicht endgültig beantwortet werden. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß bei Kindern nach der CB-Transplantation das GvHD-Risiko selbst bei 1 bis 2 HLA-Differenzen und das Übertragungsrisiko von infektiösen Erregern

generell vermindert sind. Die Indikation für ein CB-Transplantat ist kritisch zu stellen, da es nur eine beschränkte Anzahl von Stammzellen enthält und nur einmal verfügbar ist. Es ist anzustreben, daß das CB-Transplantat mindestens  $3 \times 10^7$  kernhaltige Zellen pro kg KG des Empfängers enthält (4). Die Indikation zur CB-Transplantation ist bei Erwachsenen nur in Ausnahmefällen zu stellen.

## **3.1 Indikation für gerichtete Spenden**

Die Indikation für eine gerichtete Spende ergibt sich vorwiegend in der Pädiatrie, wenn eine Entbindung in einer Familie mit einem transplantationsbedürftigen Kind die Möglichkeit eines CB-Transplantates bietet, vorausgesetzt, daß die Stammzellzahl ausreichend und die HLA-Kompatibilität akzeptabel ist.

Indikationen sind gegeben bei Kindern mit hereditären Immundefekten und metabolischen Erkrankungen sowie mit malignen und nicht malignen hämatologischen Systemerkrankungen (9). Bei Feststellung der Transplantationsindikation sollten in jedem Fall alternative Stammzellquellen beziehungsweise Spender bedacht werden.

## **3.2 Indikation für ungerichtete Spenden**

Hier gelten die gleichen, eher strenger zu stellenden Indikationen wie für die unverwandte Knochenmark-/periphere Blutstammzelltransplantation (1), da es sich noch um eine experimentelle Therapie handelt. Der Vorteil der unverwandten, bereits gelagerten Stammzellpräparate aus CB gegenüber der gerichteten CB-Gewinnung, aber auch der unverwandten Knochenmark-/peripheren Blutstammzelltransplantation ist die unmittelbare Verfügbarkeit.

## **4. Herstellung**

### **4.1 Entnahme**

Bei der Entnahme eines CB-Präparates muß das vordringlichste Ziel sein, daß für die Gebärende und für das Neugeborene kein zusätzliches Risiko entsteht; das Risiko für den potentiellen Transplantatempfänger ist zu minimieren.

#### 4.1.1 Voraussetzungen für die Entnahme

- Es muß eine sorgfältige Anamnese erhoben und körperliche Untersuchung der Gebärenden durchgeführt werden,
- es muß frühzeitig festgestellt und dokumentiert werden, ob sich die jeweilige Entbindung für eine CB-Spende eignet,
- der Verlauf der Entbindung darf nicht einer CB-Entnahme entgegenstehen,
- die CB-Entnahme darf nicht in den Entbindungsablauf eingreifen; die Nabelschnur darf nicht früher oder später als gewöhnlich abgeklemmt werden.

#### 4.1.2 Ausschlusskriterien

- Anamnestische Hinweise für genetische Erkrankungen in der Familie der Mutter oder des biologischen Vaters des Neugeborenen, die das lymphohämoepoetische System beeinflussen können.
- Anamnestische oder klinische Hinweise für erworbene akute oder chronische Erkrankungen der Schwangeren, die das lymphohämoepoetische System beeinflussen können.
- Infektionskrankheiten der Schwangeren, die zu einer perinatalen Infektion des Neugeborenen führen können.
- Ausschlusskriterien für Blutspender gemäß den „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)“ (2).
- Schwere Komplikationen der Spätschwangerschaft.
- Schwere perinatale Asphyxie des Neugeborenen.
- Frühgeburtlichkeit beziehungsweise pränatale Dystrophie mit einem Geburtsgewicht unter 1 500 g.
- Hinweise für eine schwere hämatologische, immunologische oder infektiologische Erkrankung des Neugeborenen.
- Relevante Fehlbildungen des Neugeborenen.
- Aufgrund ärztlicher Entscheidung kann nach individueller Risikoabwägung von einzelnen Voraussetzungen der Spendereignung gemäß den genannten Richtlinien abgewichen werden. Die Abweichung ist schriftlich zu begründen und zu dokumentieren.

#### 4.1.3 Aufklärung und Einverständniserklärung im Entnahmezentrum

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

Die Einverständniserklärung beinhaltet folgende Punkte:

- Die freiwillige und unentgeltliche Spende des CB nach routinemäßiger Geburt und Abnabelung zum Zweck der Transplantation von hämoepoetischen Stammzellen. Dabei sollte darauf hingewiesen werden, daß es sich bei der Blutentnahme um eine Restblutabnahme aus der Plazenta handelt und dieses Blut für das Kind nicht benötigt und normalerweise verworfen wird.
- Entnahme von 20 ml Blut der Entbindenden (innerhalb von 48 Stunden vor oder nach der Geburt) zur Bestimmung der Gewebemerkmale (HLA-Testung) sowie der notwendigen Infektionsmarker einschließlich der HIV-Testung.
- Einsicht der CB-Bank in die Schwangerschafts- und Entbindungsunterlagen.
- Anonymisierte Dokumentation der unter 4.1.4 aufgeführten Daten sowie der unter 4.2.1.2 beschriebenen Laboruntersuchungen des CB-Präparates unter Beachtung des Datenschutzes.
- Weitergabe der anonymisierten transplantationsrelevanten Daten an nationale und internationale Register und Transplantationszentren.
- Rückmeldung des Arztes, der die Vorsorgeuntersuchungen des entbundenen Kindes vornimmt, an die CB-Bank über den Gesundheitszustand des Kindes.
- Im Falle der ungerichteten Spende besteht kein Rechtsanspruch auf dieses CB zur Eigennutzung. Im Bedarfsfall ist ein Zugriff unter gleichen Bedingungen möglich, wie er für andere Patienten gilt.
- Bei der gerichteten Spende wird das Nabelschnurpräparat ordnungsgemäß entsorgt, sobald die Transplantationsindikation bei dem vorgesehenen Patienten entfällt beziehungsweise nach Rücksprache mit dem Spender beziehungsweise dessen Eltern in der Regel nach fünf Jahren, nachdem eine solche Indikation bestanden hat.

#### 4.1.4 Dokumentation im Entnahmezentrum

Folgende Daten sollten bei der CB-Gewinnung dokumentiert werden:

- Einverständniserklärung
- *Entbindende*: Alter, Zahl der Schwangerschaften, Blutgruppe (AB0, Rhesus), wichtige anamnestische Daten zu Erb-, Infektions- und chronischen Erkrankungen, Schwangerschaftskomplikationen, klinischer Status zum Zeitpunkt der Entbindung.
- *Neugeborenes*: Geburtstag und Zeitpunkt, errechneter Termin beziehungsweise Schwangerschaftswoche, Art der Entbindung, Komplikationen bei der Entbindung, Geschlecht, Geburtsgewicht, Geburtslänge, APGAR.

- *Biologischer Vater*: Alter, wichtige anamnestische Daten zu Erb-, Infektions- und chronischen Erkrankungen.

- Protokoll über die Entnahme des CB.

#### 4.1.5 Entnahme

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

Jeweils innerhalb von maximal 48 Stunden vor oder nach der Entbindung muß eine Blutabnahme (20 ml) bei der Mutter erfolgen, um die erforderlichen Gewebemerkmale sowie die notwendigen Infektionsmarker bestimmen zu können.

#### 4.1.6 Behältnisse und Beschriftung

Zur Entnahme von Nabelschnurblut (CB) werden sterile, pyrogenfreie und geschlossene Behältnisse mit einem geeigneten Antikoagulans verwendet. Die Behältnisse und Lösungen müssen den Bestimmungen des DAB 10 (5) und dem Medizinproduktegesetz (6) entsprechen. Die Beschriftung muß die eindeutige Zuordnung des CB sowie der abgenommenen Blutproben der Mutter gewährleisten. Mögliche Verwechslungen müssen ausgeschlossen werden. Eine Kodierung auf Grundlage des Barcode (z. B. ISBT128) ist anzustreben.

#### 4.1.7 Lagerung und Transport

Das gewonnene CB muß sachgerecht bei Raumtemperatur (22°C ± 4°C) gelagert und transportiert werden. Der Transport zum Verarbeitungszentrum sollte innerhalb von 24 Stunden erfolgen.

## 4.2 Aufarbeitung

#### 4.2.1 Voraussetzung für die Aufarbeitung

Die Aufarbeitung des CB kann nur erfolgen, wenn

- eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegt,
- der Zeitraum zwischen der Entnahme des CB sowie der kompletten Aufarbeitung 48 Stunden nicht überschritten hat,
- die Abnahme des Blutes der Schwangeren zur Bestimmung der In-

fektionsmarker innerhalb von 48 Stunden vor oder nach der Geburt erfolgte,

- mindestens 60 ml CB aufgearbeitet werden können sowie zusätzlich ausreichende Mengen für die notwendigen Qualitätskontrollen zur Verfügung stehen,

- die eindeutige Zuordnung des CB sowie der Blutproben der Mutter gewährleistet ist,

- der Transport vom Entnahme- zum Aufarbeitungszentrum sachgemäß verlief.

#### 4.2.1.1 Volumenreduktion

Auch nach Volumenreduktion sollte die Gesamtzahl mindestens  $5 \times 10^8$  kernhaltige Zellen betragen. Die Anzahl kernhaltiger Zellen einschließlich des Anteils an Erythroblasten im Ausgangspräparat sowie die genaue Angabe der Zellzahl im vorhandenen volumenreduzierten Präparat sind zu dokumentieren.

#### 4.2.1.2 Qualitätssicherung

Die Räumlichkeiten, Ausrüstung, Organisationsstrukturen und Ausbildung der verantwortlichen Personen müssen alle erforderlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) gewährleisten (siehe 5.). Die primäre Qualitätskontrolle des CB muß zeitgleich mit der Aufarbeitung und Kryokonservierung des Präparates erfolgen. Für alle Untersuchungen muß die regelmäßige Teilnahme an internen und externen Qualitätskontrollen (Ringversuche) nachgewiesen werden.

#### 4.2.1.2.1 Zellzählung

Neben der Zahl kernhaltiger Zellen muß ein Differentialblutbild unter Berücksichtigung der kernhaltigen Erythrozytenvorstufen von jedem Präparat erstellt werden. Die Anzahl der kernhaltigen Zellen und der Anteil an CD34-positiven Zellen sind neben der Viabilität (colonyassay) die wichtigsten Parameter für die Verwendbarkeit des Transplantats. Als unterer Grenzwert für CB-Transplantate sind 60 ml beziehungsweise  $\geq 5 \times 10^8$  kernhaltige Zellen anzustreben.

#### 4.2.1.2.2 Viabilitätstestung

Bei Anforderung eines Transplantates müssen aus einer eingefrorenen Referenzprobe die Zellzahl, die Anzahl der Vorläuferzellen (colonyassay, CD34-Messung) bestimmt und auf das gesamte Volumen des eingefrorenen Präparates bezogen und angegeben werden.

#### 4.2.1.2.3 Infektionsmarker

Vor der Kryokonservierung soll eine ausreichende Menge des mit Einfriermedium versehenen CB zur Testung auf anaerobe und aerobe Bakterien sowie Pilze entnommen werden. Im Falle einer

Kontamination soll erneut aus einer geeigneten Rückstellprobe eine Keimbestimmung erfolgen, um eine sekundäre Kontamination auszuschließen.

Vor der Freigabe des CB-Präparates sind folgende Untersuchungen durchzuführen: HBs-Ag, Anti-HBc-IgG, Anti-HCV, Anti-HIV 1/2, Anti-HTLV I/II, Anti-Treponema. Diese Befunde und die bakteriologischen Kontrollen müssen negativ sein. Außerdem ist die GPT zu untersuchen (2).

Darüber hinaus sollten aus dem mütterlichen Blut Anti-CMV-IgG und Anti-CMV-IgM bestimmt werden. Bei einem positiven Ergebnis ist beim CB-Präparat mittels einer PCR zu überprüfen, ob eine CMV-Virämie vorliegt.

#### 4.2.1.2.4 Blutgruppenbestimmung

Aus dem CB sollten AB0-Blutgruppenmerkmale und die Rhesusformel gemäß den geltenden Richtlinien (2) bestimmt werden.

#### 4.2.1.2.5 HLA-Bestimmung

Das Labor, das die Gewebetypisierungen durchführt, muß EFI oder ASHI akkreditiert sein.

Die Bestimmung der HLA-Klasse-I- und II-Merkmale des CB-Präparates soll entsprechend den Empfehlungen für immunogenetische Spenderauswahl von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen (10) durchgeführt werden.

Können die HLA-Klasse-I-Allele mittels serologischer Methoden nicht ausreichend bestimmt werden, sind Verfahren anzuwenden, die eine vollständige Typisierung erlauben.

Die HLA-Klasse-II-Typisierung des CB-Präparates für HLA-DR und -DQ muß molekulargenetisch erfolgen.

Zweifelhafte HLA-Befunde werden durch zusätzliche HLA-Bestimmung der Mutter und, falls möglich und erforderlich, des biologischen Vaters geklärt.

Bei Anforderung eines Transplantates erfolgt umgehend eine erneute HLA-Bestimmung (confirmatory typing). Eine Typisierung von HLA-DQ- und DR-Subtypisierung ist mit hochauflösenden Verfahren durchzuführen.

#### 4.2.1.3 Kryokonservierung und Lagerung

Folgende Präparate und Proben sollen kryokonserviert und eingelagert werden:

- das CB-Präparat,
- Referenzproben aus dem identischen Herstellungsgang wie das CB-Präparat,
- mononukleäre Zellen oder DNA des Kindes,
- mononukleäre Zellen oder DNA der Mutter,
- Plasma oder Serum der Mutter,
- Plasma oder Serum des Kindes.

Volumen und Anzahl der Rückstellproben müssen alle erforderlichen Testungen sicher ermöglichen. Die eindeutige Identifizierung und Zuordnung von Transplantat und Proben zur Nachuntersuchung muß gewährleistet sein.

Das Einfrieren des Präparates und der Pilotröhrchen hat mit einer geeigneten Einfrierlösung unter kontrollierten Bedingungen zu erfolgen.

Das CB-Präparat sowie alle Aliquots werden in GMP-gerechten Behältnissen gelagert. Einfrierbeutel beziehungsweise -röhrchen müssen dem jeweiligen Stand der Technik entsprechen und eine Kreuzkontamination zwischen unterschiedlichen Proben bei der Lagerung ausschließen.

Die CB-Präparate und Pilotröhrchen sollten in flüssigem Stickstoff gelagert werden. Die Temperatur und Überwachung der Lagerung ist regelmäßig zu dokumentieren.

Rückstellproben sind über einen Zeitraum von fünf Jahren nach allogener Transplantation aufzubewahren.

## 4.3 Kennzeichnung der Präparate

Auf dem CB-Präparat und/oder dem Begleitschein müssen die im § 10 AMG geforderten Angaben gemacht werden (siehe „Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen“, Kap. 3.2, 1997).

**Warnhinweis:** Menschliche Zellen für Transplantation. Nicht bestrahlen! Unverzüglich weitergeben!

## 4.4 Haftung

Die Verantwortung für die Herstellung von CB-Präparaten liegt beim pharmazeutischen Unternehmer als Träger des Verarbeitungszentrums (siehe 1.3). Der Hersteller von CB-Präparaten haftet unter anderem im Rahmen der Produkthaftung nach dem AMG und ist zur Ersatzpflicht und Deckungsvorsorge verpflichtet. Die Produkthaftung für das CB-Transplantat endet erst im Transplantationszentrum mit dem ordnungsgemäß abgeschlossenen Transport. Der Empfang ist schriftlich zu bestätigen.

## 4.5 Transport zum Transplantationszentrum

Der Transport des kryokonservierten CB-Präparates erfolgt in einem geeigneten Behältnis durch einen über das Transplantat und die Transportbedin-

gungen entsprechend instruierten Kurier, der von der CB-Bank oder vom Transplantationszentrum zu beauftragen ist. Die eindeutige Identifizierung von Transplantat und Pilotröhrchen muß gewährleistet sein.

Beim Transport ist sicherzustellen, daß jegliche Auftauprozesse des Transplantats und/oder der Proben abgeschlossen sind (11).

#### **4.6 Auftauen der Präparate**

Das Auftauen des kryokonservierten CB-Transplantats wird im Transplantationszentrum gemäß schriftlicher Arbeitsanleitung des pharmazeutischen Herstellers durchgeführt.

Vor Konditionierung des Patienten muß aus einer kryokonservierten Referenzprobe des endgültigen Präparates überprüft werden:

- die Zellzahl des Präparates und des jeweiligen Überstandes,
- die Sterilität der Überstände nach Präparationsschritten,
- Viabilitätstestung einschließlich hämopoetischer Vorläuferzelltests (zum Beispiel CFU-GEMM).

### **5. Entnahme- und Verarbeitungszentrum (CB-Bank)**

Das Zentrum zur Entnahme und Verarbeitung blutbildender Zellen aus CB stellt Produkte aus menschlichem Blut her und gibt diese an andere weiter. Die gerätetechnische und personelle Ausstattung des Zentrums richtet sich daher unter anderem nach der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV). Die Herstellung von Präparaten aus blutbildenden Zellen des CB ist nach § 67 AMG der zuständigen Behörde anzuzeigen. Die Gesamtverantwortung für die Entnahme und Aufarbeitung des CB sowie deren Qualitätssicherung obliegt dem ärztlichen Leiter der Einrichtung.

Die Abstimmung zwischen den Kooperationspartnern sowohl im Hinblick auf den organisatorischen Ablauf als auch auf das Vorgehen im einzelnen ist in einer von den Kooperationspartnern genehmigten Arbeitsanleitung gemäß den vorliegenden Richtlinien schriftlich zu vereinbaren.

#### **5.1 Gesetzliche Vorgaben**

(siehe 1.3)

### **5.2 Personal**

#### **5.2.1 Ärztliches Personal**

- Der Ärztliche Leiter soll Facharzt für Transfusionsmedizin sein, oder er kann Internist mit der Schwerpunktbezeichnung Hämatologie oder Arzt für Kinderheilkunde sein und muß ausreichende Kenntnisse sowie eine mindestens einjährige Erfahrung in der Gewinnung, Aufarbeitung, Kryokonservierung und Qualitätssicherung von Blutstammzellen aus peripherem Blut oder CB haben.

- Vertreter sollte ein gleichermaßen qualifizierter Arzt sein.

#### **5.2.2 Nichtärztliches Personal**

- Medizinisch-technisches Personal zur Präparation, Kryokonservierung und Lagerung von CB-Präparaten.

- Fachpersonal für Dokumentation, Datenverarbeitung und Koordination mit den Transplantationseinheiten und den Dateien.

### **5.3 Räumliche und sächliche Einrichtungen**

Die gerätetechnische Ausstattung muß alle erforderlichen Qualitätskontrollmaßnahmen einschließlich Zellzahl, CD34-Bestimmung, Sterilitäts- und Viabilitätsnachweis gewährleisten. Die Präparation von CB-Präparaten muß unter sterilen Arbeitsbedingungen erfolgen. Ein Hygieneplan und eine entsprechende Schulung des Personals sind für die Gewährleistung steriler Präparate Voraussetzung. Für die CB-Präparate sollen nur Zusätze und Materialien verwendet werden, die den GMP-Richtlinien entsprechen. Es sollen mindestens 100 CB-Präparate pro Jahr zur Transplantation hergestellt werden. Die Präparation ist zu dokumentieren. Darüber muß jährlich ein Bericht erstellt werden.

#### **5.4 Zusätzliche Einrichtungen**

Der Zugang zu folgenden Einrichtungen muß gewährleistet sein:

- Immungenetisches HLA-Labor (EFI- oder ASHI-zertifiziert),
- Stammzell-Labor mit Immunphänotypisierung, Viabilitätstestung, Zellkulturansätze,
- Blutgruppenserologisches Labor,
- Virologisches Labor (Infektionsmarker und PCR für relevante Viren),
- Mikrobiologisches Labor (Sterilitätskontrolle).

## **6. Transplantationszentrum**

Die räumlichen und personellen Voraussetzungen sowie die Ansprüche an die Qualifikation sollen den Richtlinien des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer für die allogene Knochenmarktransplantation von nichtverwandten Spendern (1) und zur Transplantation peripherer Blutstammzellen (12) entsprechen.

Das Transplantationszentrum bedarf der Akkreditierung gemäß Absatz 2.3.3.

Das Transplantationszentrum hat die unter 4.5 festgelegten Anforderungen für das Auftauen des CB-Präparates nach Vorschrift des Herstellers zu gewährleisten.

Das Transplantationszentrum muß die qualifizierte Nachsorge der transplantierten Patienten gewährleisten.

## **7. Dokumentation, Registrierung und wissenschaftliche Auswertung**

### **7.1 Dokumentation und Verlaufskontrolle**

Indikation, Information und Einwilligung von Patient und Spender sowie alle Verfahrensschritte und Komplikationen sind vom verantwortlichen Arzt ordnungsgemäß zu dokumentieren. Da Langzeitergebnisse der CB-Transplantation bisher nicht vorliegen, ist eine Nachkontrolle der Patienten durch die verantwortliche klinische Einrichtung für mindestens fünf Jahre notwendig. Dabei sind transplantationsassoziierte Morbidität, Letalität, krankheitsfreie Zeit und Gesamtüberleben sowie potentielle, insbesondere unerwünschte Langzeitwirkungen des Therapieverfahrens zu dokumentieren. Für die Qualitätssicherung sind die klinisch relevanten Ergebnisse dem für die Herstellung und Lagerung der CB-Präparate verantwortlichen Arzt unter Wahrung der Datenschutzbestimmung mitzuteilen. Die gesetzlichen und berufsrechtlichen Vorgaben für die Aufbewahrungsfrist sind zu beachten.

### **7.2 Registrierung**

Um den kontinuierlichen Erfahrungsgewinn bei der CB-Transplantation zu gewährleisten, soll diese Therapie nur in klinischen Einheiten erfolgen, die ak-

kreditiert sind (siehe 2.3.3) und die genannten Kriterien erfüllen (siehe 6.). Durchführung und Ergebnisse der CB-Transplantation sind den zentralen Auswertungen einer externen Qualitätskontrolle zugänglich zu machen. Eine Registrierung auf nationaler und internationaler Ebene ist zu gewährleisten.

### 7.3 Wissenschaftliche Auswertung

Institutionen, die eine CB-Transplantation durchführen, müssen sich verpflichten, die Ergebnisse in einem Jahresbericht niederzulegen, auszuwerten und der Veröffentlichung durch die registerführende Stelle unter Wahrung der Rechte der kooperativen Zentren zuzustimmen.

### 7.4 Ethikkommission

Allogene CB-Transplantationen sind gegenwärtig nur im Rahmen von klinischen Prüfungen gemäß den Vorgaben des AMG nach Genehmigung durch zuständige Ethikkommissionen durchführbar. Die für klinische Studien gültigen medizinischen, ethischen und rechtlichen Vorgaben sind dabei zu beachten (§1 Abs. 1 und 4 MBO; § 40–42 AMG).

## 8. Perspektiven und Entwicklung

Bei der Herstellung von modifizierten CB-Präparaten wie zum Beispiel aus in-vitro-expandierten Zellen oder nach einem Gentransfer in CB-Zellen sind zumindest die in diesen Richtlinien und den „Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen“ (11) dargestellten Qualitäts- und Sicherheitskriterien zu beachten.

### Literatur

1. Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern. Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer. Dt Ärztebl 1994; 91: A-761–766 [Heft 11].
2. Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie). Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut. 6., überarbeitete Fassung, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1996.
3. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz). BGBl 1994; I: 3018.
4. Gluckman et al.: Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. N Engl J Med 1997; 337: 373–381.
5. Deutsches Arzneibuch (DAB), 10. Ausgabe vom 17. 12. 91. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 1991.
6. Medizinproduktegesetz (MPG) vom 02. 08. 1994. BGBl I, 1963 ff.
7. Richtlinie der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel (91/356/EWG) vom 13. 06. 91.
8. Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV). BGBl I, 1994, 2071 ff.
9. Schmitz et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders. Current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 471–477.
10. Ottinger et al.: German consensus on immunogenetic donor search for transplantation of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 101–105.
11. Donor work-up and transport of bone marrow – recommendations and requirements for a standardized practice throughout the world from the Donor Registries and Quality Assurance Working Groups of the World Marrow Donor Association (WMDA). Bone Marrow Transplantation 1997; 20: 621–629.
12. Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Institutes. Dt Ärztebl 1997; 94: A-1584–1592 [Heft 23].

### Mitglieder des Arbeitskreises

Prof. Dr. med. K.-D. Bachmann, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, Münster

Prof. Dr. med. H. G. Bender, Direktor der Universitäts-Frauenklinik, Düsseldorf

Prof. Dr. med. W. Ebell, Kliniken und Polikliniken für Kinderheilkunde und Kinderchirurgie, Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie/KMT, Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität, Berlin

Prof. Dr. med. U. Göbel, Direktor der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universität Düsseldorf

Dr. rer. nat. R. Kasper, Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf

Prof. Dr. med. B. Kubanek (federführend), Ärztlicher Direktor der Blutspendezentrale Ulm und Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Ulm

Dr. med. Ordemann, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Prof. Dr. med. G. Schulz, CellGenix Technologie Transfer AG, Freiburg

Prof. Dr. med. R. Seitz, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Priv.-Doz. Dr. med. P. Wernet, Knochenmarkspender-Register NRW, Düsseldorf

RA Ulrike Wollersheim, Rechtsabteilung der Bundesärztekammer

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Straße 1  
50931 Köln

## Glossar

**AMG:** Arzneimittelgesetz

**ASHI:** American Society for Histocompatibility and Immunogenetics

**CB:** cord blood (Placentarestblut)

**CFU-GEMM:** colony forming units (gemischte hämopoetische Kolonie)

**DAB:** Deutsches Arzneibuch

**DAG-KBT:** Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

**EBMT:** European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation

**EFI:** European Federation for Immunogenetics

**Eurocord:** European Research Project on Cord Blood Transplantation

**GMP:** good manufacturing practice

**GvHD:** graft-versus-host disease (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)

**GvLR:** graft-versus-leukemia reaction (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)

**HBV:** Hepatitis-B-Virus

**HCV:** Hepatitis-C-Virus

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**HLA:** human leukocyte antigen

**HTLV:** Human T Cell Leukemia Virus

**IMBTR:** International Bone Marrow Transplant Registry

## Ärztliche Fortbildung in Davos (Schweiz)

**13. Interdisziplinäre Sommer-Seminar-Woche für Medizin vom 24. bis 30. Juli 1999**

Veranstalter:  
Davos Tourismus

Wissenschaftliche Leitung und Organisation:  
Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Walter Siegenthaler,  
Universität Zürich.

Programm:  
Verschiedene Seminare und Kurse sowie zusätzliche Kurse für Sonographie und Doppler-Sonographie, berechtigt zur Anerkennung in der ärztlichen Weiterbildung.

Auskunft und Programm:  
Davos Tourismus, Kongressbüro,  
Helen Frei, Promenade 67, CH-7270 Davos,  
Tel 0 41/81/415 21 21 oder 415 21 63  
oder Fax 415 21 01;  
E-Mail: congress@davos.ch