

Periphere Blutstammzellen (Richtlinien)

A. Sputtek

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Inst. f. Transfusionsmedizin
Stammzellprozessierung/ QC Labor

<http://www.sputtek.de>



7.1 Gesetzliche Vorgaben

- 1) Blutstammzellen sind ein Arzneimittel, da sie dazu bestimmt sind Krankheiten zu heilen oder zu lindern (§2 Abs. 1 AMG).
- 2) Blutstammzellen sind kein Fertigarzneimittel und deshalb nicht zulassungspflichtig (§4 AMG, §21 AMG).
- 3) Blutstammzellpräparate aus Plazentarestblut ("Nabelschnurblut") sind Fertigarzneimittel, da sie im voraus hergestellt und auf Vorrat gelagert werden (§21 AMG). Sie sind deshalb zulassungspflichtig durch die zuständige Bundesoberbehörde und eine Herstellungserlaubnis ist erforderlich (§13 AMG).
- 4) Eine Meldung der Blutstammzellpräparation aufgrund der allgemeinen Anzeigepflicht ist erforderlich (§67 Abs. 1 AMG).
- 5) Eine Herstellungserlaubnis ist erforderlich bei Abgabe an andere (§13 Abs. 1 AMG).

* = *Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen*
Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 23, 6. Juni 1997

1. **Allgemeines** (gelten komplett bei myeloablativer HDC; bei supportiver Anwendung nur QS bei Gewinnung und Herstellung)
 - 1.1 Verfahrensmodelle
 - 1.2 Aufgaben der Richtlinien
 - 1.3 Themen der Richtlinien
 - 1.4 Geltungsbereich der Richtlinien

2. **Indikation und Vorbereitung von Patient und Spender**
 - 2.1 Indikationsstellung
 - 2.1.1 Allgemeine Indikation
 - 2.1.2 Indikation zur autologen PBST
 - 2.1.3 Indikation zur allogenen PBST (DAG-KBT akkreditiert)

 - 2.2 Vorbereitung der Stammzellgewinnung
 - 2.2.1 Autologe Stammzellapherese
 - 2.2.2 Allogene Stammzellapherese (Anzeige nach TFG § 8 Abs. 2 bis 4)

3. Herstellung und Lagerung von Blutstammzellpräparaten

3.1 Stammzellpräparation

3.1.1 Autologe Stammzellpräparation

Empfehlungen der Hämapherese-Kommission der DGTI und der DGHO

- speziell ausgebildetes Personal erforderlich
- Zellseparatoren entsprechend Medizinproduktegesetz (MPG)
- Antikoagulans ACD, Zusatz von Heparin möglich
- Apherese-Beginn: i. d. R. WBC > 1.000/ μ l, CD34-positive Zellen > 1/ μ l, PLT (Erwachsene) > 50.000/ μ l, PLT (Kinder) > 30.000/ μ l
- prozessiertes Blutvolumen: i. d. R. < 4fache des Blutvolumens

- Ziel: > $2 \cdot 10^6$ CD34⁺/kg KG

3.1.2 Allogene Stammzellpräparation

Im wesentlichen wie bei der autologen, Produkt-Qualitätskontrolle muss vor Beginn der Patientenconditionierung sichergestellt sein

- Apherese-Beginn: i. d. R. WBC > 3.000/ μ l, PLT > 80.000/ μ l,
- Anwendung von Zytokinen nur im Rahmen einer klinischen Prüfung nach AMG und Genehmigung durch Ethikkommission. (obsolet)
- Ziel: > 4 · 10⁶ CD34⁺/kg KG

3.1.2 Nachbetreuung

- Kreislaufstabilität, Punktionsstellen versorgt,
- langfristige Nachuntersuchung muss sichergestellt sein

3.2 Kennzeichnung des Präparates

- 1) Humane Blutstammzellen
- 2) Hersteller (Name, Anschrift mit Telefonnummer, Fax, Ansprechpartner)
- 3) Identifikationsnummer des Präparates
- 4) Identifikationsnummer des Spenders
- 5) AB0- und Rh-Blutgruppe (allogen zusätzlich HLA-Merkmale)
- 6) Darreichungsform
- 7) Präparatvolumen
- 8) Zellzahl
- 9) Art und Menge der Stabilisatorlösung und weiterer **Zusätze**

3.2 Kennzeichnung des Präparates (Fortsetzung)

- 10) Entnahmedatum (ggf. Uhrzeit)
- 11) Zeitzone
- 12) Verfalldatum
- 13) Lagerhinweis
- 14) Empfängeridentifikation
- 15) Transplantationszentrum (Name, Anschrift mit Telefonnummer, Fax, Ansprechpartner)
- 16) Maßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Präparate
- 17) Warnhinweis: "Menschliche Zellen für die Transplantation. Nicht bestrahlen! Unverzüglich weitergeben!"
- 18) Autologe Präparate zusätzlich: Name, Vorname, Geburtsdatum und Hinweis: "Nur zur autologen Transfusion".

3.3 Lagerung und Kryokonservierung

- 1) steriles, pyrogenfreies geschlossenes Behältnis gemäß DAB 10
- 2) ohne weitere Zusätze bei +4 °C maximal 72 h lagerbar
- 3) Lagerung > 72 h: Kryokonservierung in N₂(l) oder N₂(g) mit geeigneter Frierschuttlösung
- 4) dokumentierte Temperaturkontrolle und Überwachung der Lagerung
- 5) vor Konditionierung Qualitätskontrolle anhand der Referenzprobe
- 6) Identifizierung von Transplantat und Referenzröhrchen müssen gewährleistet sein
- 7) Lagerung portionsweise getrennt für mindestens 6 Monate
- 8) Voraussetzungen, Bedingungen und maximale Lagerung vorab mit dem Patienten vertraglich zu regeln
- 9) Proben für Nachuntersuchung bei autologen Präparaten 1 Jahr, bei allogenen Präparaten 5 Jahre aufbewahren





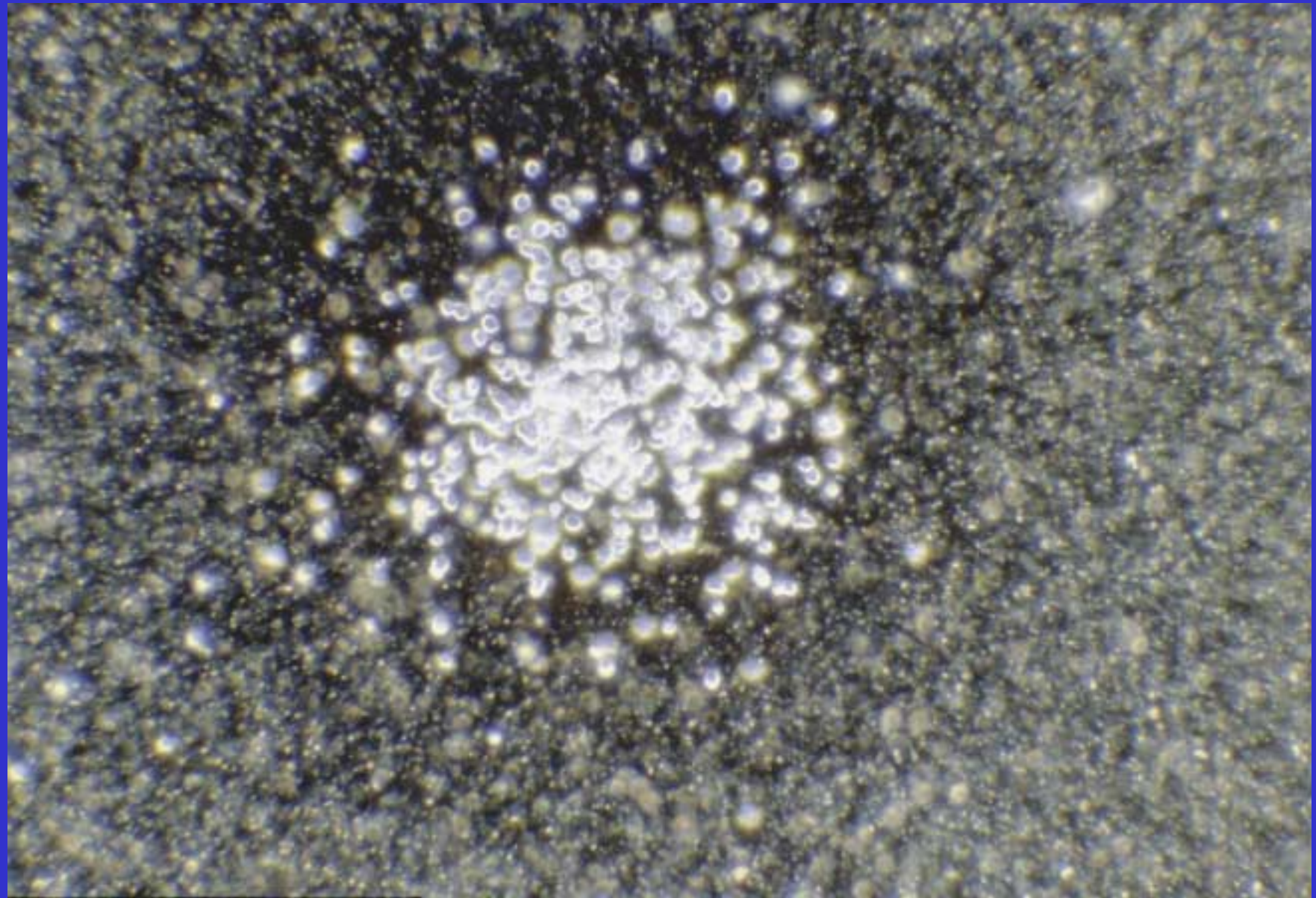
3.4 Transport und Auftauen

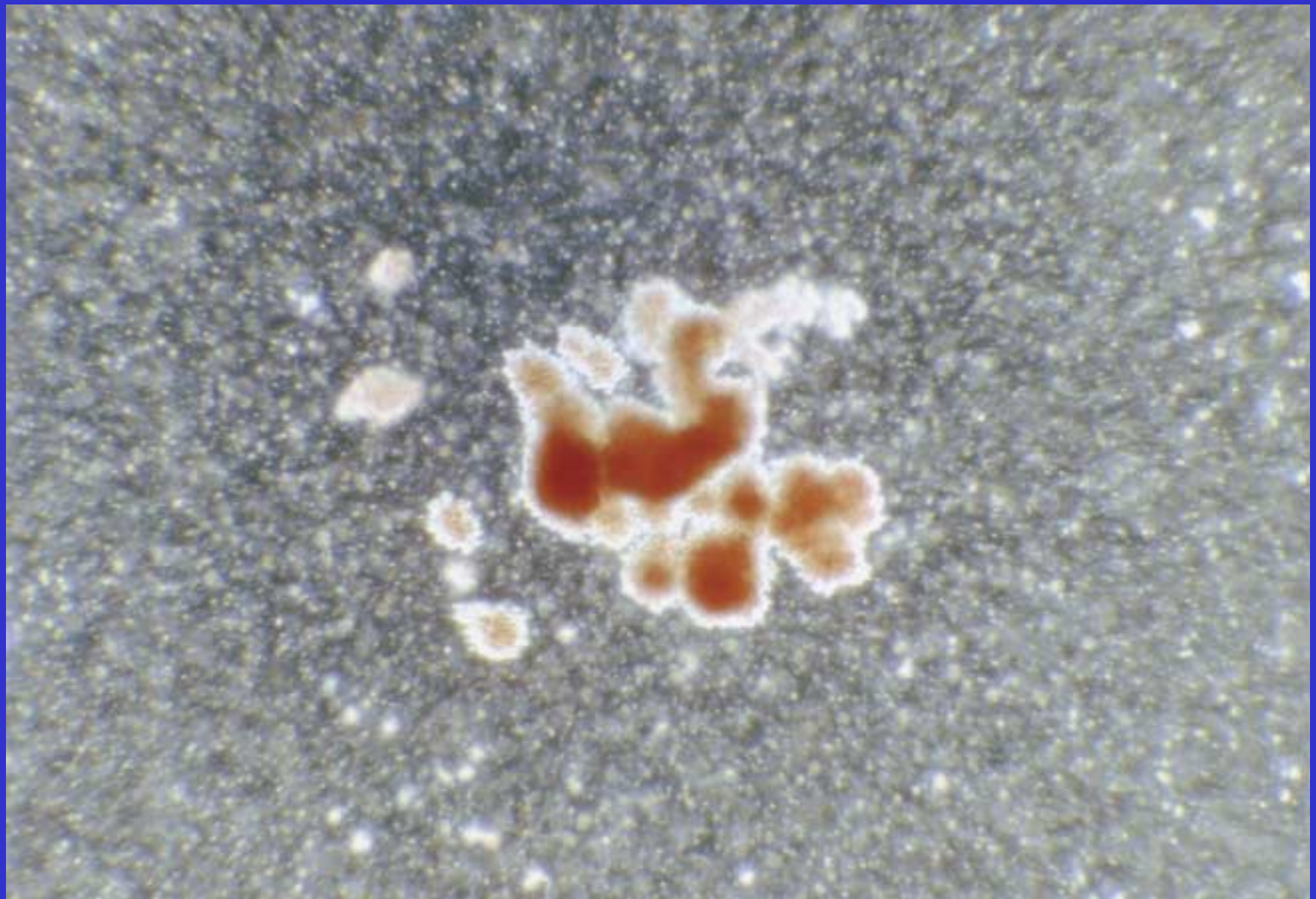
- 1) Transport in geeignetem Behälter durch instruierten Kurier, der vom Transplantationszentrum beauftragt ist
- 2) Auftauen und Transfusion unter ärztlicher Aufsicht entsprechend einer schriftlichen Anweisung des Herstellers



3.5 Qualitätssicherung

- 1) Kontrolllabor arbeitet nach GMP, AMG und bei Abgabe gemäß PharmBetrV
- 2) regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen
- 3) Volumen
- 4) WBC-Zahl mit Differential-BB einschließlich Anteil CD34+ Zellen
- 5) RBC
- 6) PLT
- 7) Viabilität (gemeint ist wohl: Membranintegrität)
- 8) ggf. CFU-GM
- 9) Sterilität
- 10) bei Abgabe Referenzprobe für transfundierenden Arzt
- 11) bei allogenen Präparaten Infektionsparameter vor Freigabe analog zu Knochenmarktransplantaten
- 12) bei autologen Präparaten mit positiven Infektionsmarkern getrennte Lagerung
- 11) Mitteilung der Ergebnisse der hämatopoetischen Rekonstitution durch Transplantationszentrum an Hersteller





3.6 Protokoll der Apherese und Präparation

- 1) Arbeitsschritte einzeln dokumentiert
- 2) Art, Menge und Chargenbezeichnung der verwendeten Materialien
- 3) Ergebnisse der Qualitätskontrollen
- 4) erforderliche Speicherung personenbezogener Daten setzt Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses voraus
- 5) Allogen: Gewährleistung Rückverfolgungsverfahren (Richtlinien der Bundesärztekammer 2000; Kap. 4.5.8)

3.7 Haftung und Versicherung

3.7.1 Produkthaftung

- 1) Hersteller hat Produkthaftung nach AMG
- 2) Hersteller hat Ersatzpflicht und Deckungsvorsorge nach AMG
- 3) Vertrag zwischen Patient, Hersteller und Transplantationszentrum: Haftungsausschluss bei Beschädigung, Verlust oder Nichtverwendbarkeit; maximale Aufbewahrungszeit; Zustimmung zur Vernichtung

3.7.2 Versicherungsschutz für Patient und Spender

autolog: versichert im Rahmen der medizinischen Behandlung

allogen: gesetzliche Unfallversicherung; darüber hinaus

Versicherung nach AMG § 40 Abs. 1 Nr. 8 + Abs. 3 erforderlich

3. Vorbehandlung des Empfängers

Therapie nur in erfahrenen Einrichtungen (ca. 20 p. a.), um Komplikationen (auch bis zur intensivmedizinischen Behandlung) versorgen zu können

5. Transfusion des Stammzellpräparates

- 1) Schädigung der übertragenen Stammzellen durch evtl. noch im verbliebene Zytostatika ist auszuschließen
- 2) unverzügliche Transfusion nach Auftauen am Krankenbett
- 3) Patientenüberwachung (Monitoring: Puls, RR, Atmung; Notfallmedikamente; Voraussetzung zur Intensivbehandlung und Reanimation müssen vorhanden sein)

6. Klinische Einheit

6.1 Räumliche Einrichtung

6.2 Personal

6.2.1 Ärztliches Personal: 1 Leiter, 1 Vertreter, 3 Assistenten

6.2.2 Nichtärztliches Personal

- 1) Pflegekräfte, Personalschlüssel wie Intensivstation
- 2) Medizinisch-technisches Personal
- 3) Fachkräfte: psychologische & soziale Betreuung,
- 4) Fachkräfte: Koordination, Dokumentation, Sekretariat

6.3 Zusätzliche Einrichtungen

(u. a. Mikrobiologie, klinische Chemie, Radiologie, Transfusionsmedizin, Apotheke, Stammzelllabor)

7. Präparative Einheit

7.1 Gesetzliche Vorgaben (siehe #1)

7.2 Personal

7.2.1 Ärztliches Personal: 1 Leiter, 1 Vertreter

7.2.2 Nichtärztliches Personal

- 1) Fachkräfte (qualifiziert nach Empfehlungen der Hämapherese-Kommission der DGTI)
- 2) Medizinisch-technisches Personal
- 3) Fachkräfte: Koordination, Dokumentation

7.3 Räumliche und sachliche Einrichtung

- 1) Geräteausstattung und Notfallbetreuung nach Empfehlungen der Hämapherese-Kommission der DGTI
- 2) GMP-Richtlinien der EU (insbesondere Annex 1 zur Herstellung steriler Arzneimittel aus menschlichem Blut)
- 3) Bei Abgabe an andere gilt die PharmBetrV.
- 3) Hygieneplan; Zellzahl- & CD34⁺ Bestimmung; kontrollierte Lagerung; Dokumentation; jährlicher Bericht

8. Dokumentation, Registrierung und wissenschaftliche Auswertung

8.1 Dokumentation und Verlaufskontrolle
(u.a. transplantationsassoziierte Morbidität & Letalität,
Nebenwirkungen, Aufbewahrungsfrist für Dokumente)

8.2 Registrierung
DAG-KBT
EBMT (<http://www.ebmt.org>)
IBMTR/ABMTR (<http://www.ibmtr.org>)

8.3 Wissenschaftliche Auswertung
u.a. Jahresberichte DRST (<http://www.drst.de>)

9. Perspektiven und Entwicklung

10. Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

11. Literatur