

## Bekanntmachungen

# Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen

Erarbeitet vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer  
unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Institutes

## Vorwort

Nachdem durch Landsteiner 1900 in Wien die Hauptblutgruppen A B 0 entdeckt wurden, entwickelte sich die Bluttransfusion von Mensch zu Mensch zu einer häufig lebensrettenden therapeutischen Maßnahme. 1958 wurde von Dausset das erste Merkmal des HLA (Human Leukocyte Antigen) beschrieben, das große Bedeutung für die Organ- und Knochenmarktransplantation bekam.

Durch die Entwicklung von kontinuierlichen Zellseparatoren in den 70er Jahren konnten im peripheren Blut zirkulierende, funktionell unterschiedliche Zellen wie Thrombozyten oder Leukozyten durch eine kontinuierliche Separation im extrakorporalen Kreislauf von Einzelspendern gezielt gewonnen werden (Apherese). Diese Entwicklung ermöglichte eine gezielte Hämotherapie mit spezifischen Blutkomponenten in hoher Konzentration; als supportive Therapie wurde sie eine Voraussetzung für die aggressive Chemo- und/oder Radiotherapie bei Leukämien und soliden Tumoren. Mit dieser präparativen Hämapherese konnten Thrombozyten-, Granulozytenkonzentrate und neuerdings auch periphere Stammzellen gesammelt werden. Je nachdem, ob die Stammzellen vom Patienten selbst oder von einem gesunden, HLA-identischen Spender stammen, spricht man von der Gewinnung autologer oder allogener Stammzellen.

Die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen im Knochenmark erfolgt unter dem Einfluß eines komplexen Netzwerkes von Wachstumsfaktoren (Zytokine) und Adhäsionsmolekülen. Zytokine werden vorwiegend von lymphatischen Zellen und Knochenmarkstromazellen gebildet. Diese Wachstumsfaktoren der Hämoese können in Zytokine unterteilt werden, welche die Proliferation und das Überleben von hämoetischen Stammzellen regulieren, wie z.B. der Stammzellofaktor (CSF), und in linienspezifische Faktoren, wie z.B. das Erythropoetin, welches die Differenzierung und das Überleben von ausreifenden erythropoetischen Vorstufen steuert. Ein weiterer linienspezifischer hämoetischer Wachstumsfaktor ist der G-CSF (Granulopoetin), der die Differenzierung der Granulopoese reguliert. Darüber hinaus kann das G-CSF über einen bisher nicht geklärten Mechanismus hämoetische Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut ausschwenken. Diese mobilisierten Vorläuferzellen können mittels einer oder mehrerer Leukapheresen gesammelt werden und anstelle von Knochenmark zur autologen und allogenen Stammzelltransplantation verwendet werden. Es hat

sich in den letzten Jahren abgezeichnet, daß die Transplantation von autologem Knochenmark fast vollständig durch die Transplantation autologer Stammzellen aus dem peripheren Blut abgelöst wird und auch in Zukunft eine ähnliche Entwicklung für die allogene Knochenmarktransplantation zu erwarten ist. Ein weiterer wesentlicher Fortschritt zur Stammzelltransplantation war die Identifizierung der hämoetischen Stammzellen über das Oberflächenantigen CD34 mittels Immunphänotypisierung.

Die Anwendung von autologen peripheren Blutstammzelltransplantaten (PBST) wird unter zwei durchaus unterschiedlichen Gesichtspunkten als medizinisch indiziert betrachtet. Bei dem zuerst angewendeten und inzwischen auch an den verschiedensten Stellen durchgeführten Verfahren werden autologe Stammzellen onkologisch erkrankten Patienten transfundiert, um die Toleranz ihres Knochenmarks gegenüber der höher als normal dosierten zytostatischen Chemotherapie (mit oder ohne Bestrahlung) zu steigern. Diese „Grenzverschiebung“ der Toxizität bewirkt eine Abkürzung der Intervalle für die zytostatische Chemotherapie und erleichtert die zeitgerechte Durchführung von geplanten Therapiezyklen.

Der zweite Verfahrensweg, der Gegenstand dieser Richtlinien ist, führt über eine Hochdosistherapie (Zytostatika und/oder Bestrahlung) zu einer Myeloplasmie, welche eine nachfolgende periphere Stammzelltransplantation zwingend bzw. obligat erfordert. Denn das Risiko der zytostatischen Chemotherapie ist erheblich sowohl hinsichtlich der Morbidität (Schädigung der Organe) als auch hinsichtlich der Letalität. Die Versorgung der Patienten im Anschluß an diese Therapie verlangt nicht nur ärztlich und pflegerisch sehr spezielle Kenntnisse und spezifische Maßnahmen, sondern auch eine apparative und räumliche Sonderausstattung. Diese Voraussetzungen sind derzeit im Bundesgebiet bei nur etwa 15 Arbeitsgruppen mit besonderer Erfahrung im Bereich der myeloablativen Therapie gegeben.

Eine dritte Art ist die allogene Stammzelltransplantation. Dazu werden Stammzellen aus dem peripheren Blut von einem HLA-identischen Spender entnommen und nach einer ausreichenden Konditionierung transplantiert.

Dieser kurz skizzierte Status quo erfordert besondere Aufmerksamkeit für den Patientenschutz. Unter diesem Aspekt sei darauf hingewiesen, daß die bei Erwachsenen gesammelten Erfahrungen mit gewünschten und unerwünschten Wirkungen nicht ohne weiteres auf das Kindes- und Jugendalter übertragen werden können. Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen keine kasuistische

Anwendung der Zytokine vorzunehmen, sondern in der Regel diese Medikation nur in klinischen Studienprogrammen zu verwenden, weil vor einer Therapie geklärt werden muß, ob das (für die entsprechende Diagnose) ausgewählte Präparat für Kinder und Jugendliche zugelassen ist.

Diese Richtlinien beziehen sich nur auf die myeloablative Hochdosistherapie mit obligater nachfolgender autologer und allogener PBST. Auf die supportive Anwendung der Stammzellen treffen in diesen Richtlinien nur die Aussagen für die Qualitätssicherung bei der Ge-

winnung und Herstellung der peripheren Blutstammzellen zu.

In den letzten vier Jahren hat das Plazenta- und Nabelschnur-Restblut wegen seines besonders hohen Gehaltes an fetalen bzw. neonatalen Stammzellen die wissenschaftliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Mit den Besonderheiten dieser in der Stammzellhierarchie sehr früh figurierenden fetalen bzw. neonatalen Stammzellen befaßt sich derzeit ein Arbeitskreis des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer und bereitet eine Richtlinie vor.



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



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



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

## Inhaltsverzeichnis

### 1. Allgemeines

- 1.1 Verfahrensmodelle
- 1.2 Aufgaben der Richtlinien
- 1.3 Themen der Richtlinien
- 1.4 Geltungsbereich der Richtlinien
- 1.5 Verantwortung und Zuständigkeit
  - 1.5.1 Stammzelltransplantation
  - 1.5.2 Stammzellpräparation
  - 1.5.3 Träger der Einrichtung

### 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
- 2.2 Vorbereitung der Stammzellgewinnung
  - 2.2.1 Autologe Stammzellapherese
  - 2.2.2 Allogene Stammzellapherese

### 3. Herstellung und Lagerung von Blutstammzellpräparaten

- 3.1 Stammzellpräparation
  - 3.1.1 Autologe Stammzellpräparation
  - 3.1.2 Allogene Stammzellpräparation
  - 3.1.3 Nachbetreuung
- 3.2 Kennzeichnung des Präparates
  - 3.2.1 Blutstammzellpräparat
  - 3.2.2 Probeampulle

- 3.3 Lagerung und Kryokonservierung
- 3.4 Transport und Auftauen
- 3.5 Qualitätssicherung
- 3.6 Protokoll der Apherese und Präparation
- 3.7 Haftung und Versicherung
  - 3.7.1 Produkthaftung
  - 3.7.2 Versicherungsschutz für Patient und Spender

### 4. Vorbehandlung des Empfängers

### 5. Transfusion des Stammzellpräparates

### 6. Klinische Einheit

- 6.1 Räumliche Einrichtung
- 6.2 Personal
  - 6.2.1 Ärztliches Personal
  - 6.2.2 Nichtärztliches Personal
- 6.3 Zusätzliche Einrichtungen
- 6.4 Nachsorge

### 7. Präparative Einheit

- 7.1 Gesetzliche Vorgaben
- 7.2 Personal
  - 7.2.1 Ärztliches Personal
  - 7.2.2 Nichtärztliches Personal
- 7.3 Räumliche und sachliche Einrichtung

### 8. Dokumentation, Registrierung und wissenschaftliche Auswertung

- 8.1 Dokumentation und Verlaufskontrolle
- 8.2 Registrierung
- 8.3 Wissenschaftliche Auswertung

### 9. Perspektiven und Entwicklung

### 10. Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

### 11. Literatur

## 1. Allgemeines

Neben der Knochenmarktransplantation hat die Transplantation und Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen, die aus dem peripheren Blut gewonnen werden (**Periphere Blut-Stammzell-Transplantation, PBST**), zunehmend Bedeutung bei der Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (1, 2) gewonnen und wird auch bei schweren immunologischen Erkrankungen erfolgreich angewandt, die durch eine intensive Immunsuppression mit myelotoxischer Wirkung günstig beeinflusst werden.

Diese Richtlinien befassen sich mit der autologen und allogenen PBST nach Hochdosistherapie, d.h. einer Behandlung mit zytostatisch wirksamen Pharmaka und/oder Bestrahlung in einer Dosisierung, die zu einer länger dauernden Myeloaplasie und ohne PBST zu einem nicht akzeptablen Morbiditäts- und Letalitätsrisiko führt.

Die Transfusion von Blutstammzellen als supportive Maßnahme wird in diesen Richtlinien nur im Hinblick auf die Qualitätssicherung bei der Herstellung der peripheren Blutstammzellen behandelt. Die supportive Gabe von autologen Blutstammzellen dient der Abkürzung der Therapieintervalle bzw. der zeitgerechten Verabfolgung geplanter Thera-

piezyklen und unterscheidet sich damit von der Transplantation peripherer Blutstammzellen nach myeloablativer Therapie (PBST).

Periphere Blutstammzellen können im Gegensatz zum Knochenmark ohne Narkose entnommen werden. Bei myeloablativ vorbehandelten Patienten führen sie zu einer schnellen hämatopoetischen Regeneration. Normalerweise zirkulieren jedoch nur sehr wenige Stammzellen im peripheren Blut. Sie können durch Chemotherapie und/oder Wachstumsfaktoren aus dem Knochenmark ins Blut mobilisiert werden. Mit Zytapheresen lassen sich die für eine autologe oder allogene Transplantation notwendigen Stammzellen entnehmen. Wegen der mit dem Verfahren verbundenen Risiken und Belastungen für den Patienten und Spender sowie der erheblichen Kosten kommt der Qualitätssicherung eine besondere Bedeutung zu. Die Qualitätssicherungsmaßnahmen müssen den Gesamtprozeß des Verfahrens von der Spendereignung, der Indikationsstellung über die myelotoxische Vorbehandlung, die Stammzellpräparation und Transplantation bis zur Nachbetreuung der Patienten/Spender und der Dokumentation der Ergebnisse umfassen. Die Kriterien für die Entnahme, Herstellung und Lagerung von Blutstammzellpräparaten orientieren sich an den jeweils geltenden Richtlinien, Gesetzen und Verordnungen (3, 7-13, 17, 18) für Blutbestandteilpräparate und sollen zumindest deren Sicherheitsstandard gewährleisten.

### 1.1 Verfahrensmodelle

Für die Durchführung der PBST existieren in Deutschland derzeit drei Modelle:

① Das komplette Verfahren der PBST wird in einer spezialisierten Klinik oder Klinikabteilung unter der Verantwortung des leitenden Arztes oder eines dafür beauftragten Arztes durchgeführt.

② Herstellung, Präparation und Lagerung der Blutstammzellen erfolgen in einer transfusionsmedizinischen Einrichtung (z. B. Blutspendezentrale). Indikation, Patientenvorbereitung, Transfusion und anschließende Patientenbetreuung liegen in der Verantwortung der zuständigen spezialisierten Klinik.

③ Herstellung, Präparation und Lagerung der Blutstammzellen erfolgen in einer speziell dafür eingerichteten öffentlichen oder privatwirtschaftlichen Institution. Die Übertragung der Stammzellen sowie die vorbereitende und anschließende Patientenbetreuung sind Aufgaben des zuständigen Zentrums.

Erfolgen einzelne Verfahrensschritte in verschiedenen Institutionen und in unterschiedlicher ärztlicher Verantwortung, so kommt der Abstimmung zwischen den Kooperationspartnern sowohl in Hinsicht auf den organisatorischen Ablauf als auch auf das Vorgehen beim einzelnen Patienten besondere Bedeutung zu. Die Einzelheiten des Verfahrens und die Verantwortungsbereiche der beteiligten Ärzte sind in einer gemeinsamen und von allen Kooperationspartnern genehmigten Arbeitsanleitung gemäß den vorliegenden Richtlinien in einer verbindlichen Vereinbarung schriftlich festzulegen.

### 1.2 Aufgaben der Richtlinien

Diese Richtlinien sollen den für die Behandlung von Patienten mit Blutstammzellen verantwortlichen und den bei der Herstellung, Lagerung und Übertragung von Blutstammzellen tätigen Ärzten die notwendigen Grundlagen geben, um

- die Indikation und Durchführung der PBST nach wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Kriterien entsprechend dem jeweiligen Stand der medizinischen Erkenntnisse zu optimieren,
- die Blutstammzellgewinnung unter medizinischen, technischen und ethischen Aspekten so sicher wie möglich und
- die Übertragung von Stammzellen für den Empfänger so gefahrlos und wirksam wie möglich zu gestalten sowie
- die notwendige Weiterentwicklung der PBST zu ermöglichen.

Sie ergänzen somit die Richtlinien und Empfehlungen für die allogene Knochenmarktransplantation (2), die Durchführung zellulärer Hämapheresen (3) und die „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)“ (7), die für die Blutstammzelltransplantation sinngemäß anzuwenden sind.

### 1.3 Themen der Richtlinien

Entsprechend dieser Aufgaben enthalten diese Richtlinien allgemeine Grundsätze zu folgenden Verfahrensschritten der autologen und allogenen PBST:

- 1.3.1 *Indikationsstellung zur PBST*
- 1.3.2 *Information und Vorbereitung des Patienten*
- 1.3.3 *Auswahl und Information des Spenders*
- 1.3.4 *Eignungsuntersuchung*
- 1.3.5 *Vorbehandlung des Patienten bzw. Spenders zur Stammzellgewinnung*
- 1.3.6 *Stammzellapherese und -präparation*

- 1.3.7 *Kennzeichnung, Lagerung und Transport von Stammzellpräparaten*
- 1.3.8 *Einfrieren und Auftauen von Blutstammzellen*
- 1.3.9 *Qualitätssicherung der Stammzellpräparation*
- 1.3.10 *Vorbehandlung (Konditionierung) des Empfängers*
- 1.3.11 *Transfusion des Stammzellpräparates*
- 1.3.12 *Supportive Therapie*
- 1.3.13 *Nachbetreuung des Patienten*
- 1.3.14 *Spender/Empfänger-Dokumentation*
- 1.3.15 *Haftung, Registrierung und wissenschaftliche Auswertung*
- 1.3.16 *Dokumentation und Registrierung der Präparateherstellung*
- 1.3.17 *Perspektiven und Entwicklung*

### 1.4 Geltungsbereich der Richtlinien

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

- die Indikation zur PBST stellen und mit dem Patienten über die Durchführung entscheiden,
- für die Vorbehandlung (Konditionierung), Blutstammzellübertragung und Nachbetreuung der Patienten bzw. Spender verantwortlich sind,
- Blutstammzellspender informieren, untersuchen oder betreuen,
- bei der Blutstammzellgewinnung und/oder bei der Indikationsstellung mitwirken,
- für die Präparation, Lagerung oder den Transport von Blutstammzellen verantwortlich sind,
- Blutstammzellen in Verkehr bringen,
- Blutstammzellen einfrieren, auftauen oder übertragen.

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

### 1.5 Verantwortung und Zuständigkeit

#### 1.5.1 Stammzelltransplantation

Die PBST erfolgt unter Beteiligung der Vertreter aller den Patienten oder Spender betreuenden Fachdisziplinen ausschließlich in hierfür anerkannten Zentren. Während der myeloablativen Therapie und der Phase der schweren Aplasie sollte derzeit die Verantwortung bei Internisten mit der Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und internistische Onkologie oder Ärzten für Kinderheilkunde mit gleichwertigen Fach-

kenntnissen auf dem Gebiet der Hämatologie und pädiatrischen Onkologie liegen.

Die für die unter 1.3.1, 1.3.2, 1.3.10 - 1.3.15 genannten Verfahrensschritte verantwortlichen Fachärzte müssen mindestens zwei Jahre in einem durch die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) anerkannten Transplantationszentrum oder einem entsprechenden ausländischen Zentrum nachweislich ausreichende Erfahrungen gesammelt und Patienten und Spender bei autologen bzw. allogenen Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen betreut haben. Die Anerkennung als akkreditiertes Transplantationszentrum erfolgt durch eine gemeinsame Kommission\*.

Ärzte, die von radioonkologischer Seite für die unter 1.3.10 genannten Verfahrensschritte verantwortlich sind, müssen Fachärzte für Strahlentherapie sein und mindestens zwei Jahre in einem durch die DAG-KBT anerkannten Transplantationszentrum nachweislich Erfahrungen in der strahlentherapeutischen Konditionierung, wie z. B. Ganzkörperbestrahlung, gesammelt haben.

### 1.5.2 Stammzellpräparation

Die für die Verfahrensschritte 1.3.3-1.3.9 und 1.3.14-1.3.16 verantwortlichen Ärzte müssen derzeit Fachärzte für Transfusionsmedizin oder Internisten mit der Schwerpunktbezeichnung Hämatologie/Onkologie oder Ärzte für Kinderheilkunde sein und ausreichende Kenntnisse sowie eine mindestens einjährige Erfahrung in der Gewinnung, Aufarbeitung, Kryokonservierung und Qualitätssicherung von Blutstammzellpräparaten nachweisen. Für die autologe Stammzellentnahme bei Patienten müssen sie ausreichende klinische Kenntnisse, insbesondere im Bereich der Hämatologie und Onkologie besitzen, um krankheitsbezogene Risikofak-

toren zu erkennen und zu berücksichtigen.

### 1.5.3 Träger der Einrichtung

Träger von Einrichtungen, in denen Verfahren gemäß 1.3 durchgeführt werden, sind für eine angemessene personelle, räumliche und sachliche Ausstattung verantwortlich. Sie stellen die Einhaltung dieser Richtlinien und entsprechender gesetzlicher Regelungen, die im Literaturverzeichnis aufgeführt sind (8, 11), in ihrer jeweils gültigen Fassung sicher.

## 2. Indikation und Vorbereitung von Patient und Spender

### 2.1 Indikationsstellung

#### 2.1.1 Allgemeine Indikation

Die Indikation für die PBST richtet sich nach dem jeweiligen medizinischen Kenntnisstand und wird durch das Ergebnis vielfacher derzeit laufender nationaler und internationaler Studien beeinflusst. Neben der Diagnose und dem Krankheitsstadium, dem Alter, der Organfunktion und dem psychischen Zustand des Patienten sind das Therapieziel und die Prognose mit und ohne PBST zu berücksichtigen. Die Patienten und/oder ihre gesetzlichen Vertreter sind entsprechend den allgemeinen ethischen und rechtlichen Vorgaben rechtzeitig und ausführlich über die Erfolgswahrscheinlichkeit und Risiken der PBST im Vergleich zu anderen Therapieverfahren schriftlich und mündlich zu unterrichten. Die Einwilligung muß schriftlich dokumentiert werden. Dabei sind zu unterscheiden:

- ① PBST als Therapie der Wahl, die anderen Verfahren zum Zeitpunkt der Indikationsstellung eindeutig überlegen ist,
- ② PBST als anderen Verfahren möglicherweise überlegene Therapie, die in einer prospektiven Optimierungsstudie geprüft wird,
- ③ PBST im Rahmen von Studien, die der Optimierung des Verfahrens selber dienen,
- ④ PBST als therapeutischer Versuch bei einzelnen Patienten, für die das Verfahren aussichtsreich erscheint und keine geeignete geprüfte Therapie zur Verfügung steht.

Die für klinische Studien gültigen medizinischen, ethischen und rechtlichen Vorgaben sind dabei zu beachten (MBO § 1 Abs. 1 und 4 (12), §§ 40-42 AMG (8)). Bei getrennter Verantwortlichkeit für die Stammzellpräparation und -transplantation muß die Indikati-

onsstellung durch allgemeine Vereinbarung der beteiligten Ärzte gemeinsam erfolgen. Dies gilt insbesondere für die Festlegung der Apheresetermine nach der vorbereitenden Chemotherapie.

#### 2.1.2 Indikation zur autologen PBST

Die **autologe** PBST kann zur Behandlung vieler hämatologischer und nichthämatologischer Neoplasien und Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden (19).

#### 2.1.3 Indikation zur allogenen PBST

Die **allogene** PBST ist grundsätzlich bei allen Erkrankungen, die mit allogener Knochenmarktransplantation behandelt werden können, möglich. Dies gilt auch für nichtmaligne hämatopoetische Erkrankungen, für Immundefektsyndrome sowie für angeborene Stoffwechselerkrankungen. Bis zur Klärung der derzeit offenen Fragen wie langfristige Effekte der Stimulation mit Wachstumsfaktoren bei gesunden Spendern oder Inzidenz der akuten und chronischen Spender-gegen-Wirt-Reaktion darf sie nur im Rahmen von Studienprotokollen und an Zentren erfolgen, die von der DAG-KBT in Übereinstimmung mit den entsprechenden Fachdisziplinen\* als Knochenmarktransplantationsseinheit anerkannt sind (15, 19, 20).

### 2.2 Vorbereitung der Stammzellgewinnung

#### 2.2.1 Autologe Stammzellapherese

Vor der ersten Stammzellseparation ist der Patient mit einer schriftlichen Anmeldung des die Transplantation durchführenden Teams rechtzeitig dem für die Zytapherese verantwortlichen Arzt zur Aufklärung und Untersuchung vorzustellen. Die Information bezieht sich auf allgemeine Risiken der Zytapherese, insbesondere die erhöhte Blutungsgefährdung durch Antikoagulation, mögliche Folge einer Thrombozytopenie und ggf. Risiken eines zentral-venösen Zugangs, Kreislaufkomplikationen und technische Risiken (Hämolyse, Luftembolie, Kontamination). Die Aufklärung muß Hinweise auf die notwendige Präparation, Art und Dauer der Lagerung sowie auf die Möglichkeit der Beschädigung oder des Verlustes von Präparaten beinhalten. Die Einwilligung des Patienten und die Aufklärung sind schriftlich zu dokumentieren (3).

Die Indikation zur Entnahme und die Apheresetauglichkeit ist durch Anamnese und ärztliche Untersuchung, einschließlich EKG und Laboruntersuchungen, zu sichern. Als Laborparameter sollten großes Blutbild, GPT, Natrium, Kalium, Kalzium, Gesamteiweiß, Kreatinin oder Harnstoff, Blutzucker, Quick-Test, APTT, Thrombinzeit, Fibrin-

\* Die Kommission zur Akkreditierung eines Transplantationszentrums wird aus je einem Mitglied der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) sowie einem Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO), der Arbeitsgemeinschaft Urologischer Onkologie (AUO), der Deutschen Gesellschaft für Radiologie und der Krankenkassen gebildet und gibt sich eine Geschäftsordnung. Die Kommission überprüft gemäß diesen Richtlinien die Qualifikation der Zentren für periphere Blutstammzelltransplantationen (Akkreditierungsverfahren).

nogen, Blutgruppenbestimmung, Untersuchung auf HBs-AG und Antikörper gegen Hepatitis C und HIV 1/2 vorliegen. Bei fertilen Frauen ist eine Schwangerschaft durch eine  $\beta$ -HCG-Bestimmung auszuschließen. Eine Wiederholung der Eignungsuntersuchung einschließlich einer Zwischenanamnese ist für jede weitere Apherese-Serie erforderlich.

Im Rahmen der Voruntersuchung ist zu entscheiden, ob ein peripher-venöser oder ein zentral-venöser Zugang für die Stammzellseparation verwendet wird, wobei das Risiko einer Katheterkomplikation zu berücksichtigen ist.

Beginnend mit der Indikationsstellung zur autologen peripheren Stammzelltransplantation sind vor oder während der Apherese-Serie erforderliche Transfusionen (Erythrozyten, Thrombozyten, Frischplasma) mit 30 Gy zu bestrahlen (7).

#### 2.2.2 Allogene Stammzellapherese

Der allogene Stammzellspender (1, 2) ist dem für die Zytapherese verantwortlichen Arzt rechtzeitig vor Beginn der Patientenkonditionierung zur Aufklärung und Untersuchung vorzustellen. Die Eignung zur Stammzellspende wird durch einen Arzt, der nicht unmittelbar dem Team angehört, das die Transplantation durchführt oder den Patienten direkt betreut, gemäß den geltenden „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)“ festgestellt (7). Der Stammzellspender muß zumindest die Anforderungen an Hämapherese- und Knochenmarkspender (2, 3, 5, 6) erfüllen. Bei der medikamentösen Stammzellmobilisation muß der Spenderschutz analog zu § 40 ff AMG gewährleistet sein (s. 3.1.2, 8.2.).

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.

## 3. Herstellung und Lagerung von Blutstammzellpräparaten

### 3.1 Stammzellpräparation

#### 3.1.1 Autologe Stammzellpräparation

Die Stammzellapherese und die Präparation werden gemäß den gemeinsam erarbeiteten Empfehlungen der Hämapheresekommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie sowie der

Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (3, 7, 16) von speziell dafür ausgebildeten Personen durchgeführt. Es werden ausschließlich Zellseparatoren verwendet, die dem Medizinproduktegesetz (MPG) (11) entsprechen. Als Antikoagulans wird ACD im geeigneten Mischungsverhältnis empfohlen. Gegebenenfalls kann zusätzlich Heparin verwendet werden. Für eine Stammzellseparation sollte in der Regel im peripheren Blut die Leukozytenzahl  $> 1\ 000/\mu\text{l}$ , die Anzahl der CD34-positiven Zellen  $> 10/\mu\text{l}$ , die Thrombozytenzahl bei Erwachsenen in der Regel  $> 50\ 000/\mu\text{l}$  und bei Kindern  $> 30\ 000/\mu\text{l}$  betragen. Das bei einer Stammzellentnahme prozessierte Blutvolumen sollte in der Regel das 4fache des jeweiligen Körperblutvolumens nicht überschreiten. Anzahl und Dauer der Apheresen sind so zu planen, daß pro kg Körpergewicht mindestens  $2 \times 10^6$  CD34-positive Zellen für jede autologe Transplantation angestrebt werden.

#### 3.1.2 Allogene Stammzellpräparation

Die Aufklärung erfolgt durch den für die Stammzellapherese verantwortlichen Arzt. Sie bezieht sich auf alle Risiken der Zytapherese, wie unter 2.2 dargestellt, und ggf. eine eventuell erforderliche Knochenmarkentnahme. Allogene Blutstammzellpräparate müssen mit entsprechender Qualitätskontrolle vor Beginn der Patientenkonditionierung sichergestellt sein (siehe 4.) oder der Spender muß für den Fall einer nicht ausreichenden Stammzellmobilisation und Sammlung bereits vor Apherese einer dann erforderlichen Knochenmarkspende zustimmen. Die Anwendung von Wachstumsfaktoren (Zytokinen) bei allogenen Stammzellspendern ist gegenwärtig nur im Rahmen einer klinischen Prüfung gemäß den Vorgaben des AMG nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission gestattet.

Die Apherese bei Stammzellspendern erfolgt hinsichtlich der personellen, räumlichen und gerätetechnischen Anforderung gemäß 3.1.1. Neben den allgemeinen Kriterien der Spendereignung (2.2.2) sollten auch bei mehrfachen Apheresen in der Regel folgende Voraussetzungen vor der Separation erfüllt sein: Leukozyten  $> 3\ 000/\mu\text{l}$  und Thrombozyten  $> 80\ 000/\mu\text{l}$ . Das bei einer Stammzellentnahme prozessierte Blutvolumen sollte in der Regel das 4fache des Spenderblutvolumens nicht überschreiten. Für eine allogene Transplantation sollte eine Mindestdosis von  $4 \times 10^6$  CD34-positiven Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers angestrebt werden. Die Separationsdauer sollte pro

Apherese nicht länger als fünf Stunden betragen. Innerhalb von 14 Tagen sind maximal fünf Separationen zulässig, die auch an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden können (3, 7).

#### 3.1.3 Nachbetreuung

Nach Beendigung der Stammzellapherese sind Blutbild, Blutdruck, Puls und Temperatur des Patienten/Spenders zu kontrollieren. Der Spender bleibt mindestens eine halbe Stunde nach Ende der Apherese unter Aufsicht. Die Entlassung erfolgt durch den zuständigen Arzt. Dabei muß sichergestellt sein, daß der Spender kreislaufstabil ist und die Punktionsstellen/Venenkatheter korrekt versorgt sind. Bei Bedarf werden zusätzliche Untersuchungen und/oder eine weitere ärztliche Betreuung veranlaßt. Die langfristige Nachbeobachtung der Spender ist sicherzustellen.

## 3.2 Kennzeichnung des Präparates

### 3.2.1 Blutstammzellpräparat

Blutstammzellpräparat und/oder Begleitschein müssen gemäß §10 AMG folgende Angaben aufweisen: Humane Blutstammzellen, Hersteller (Name, Anschrift mit Telefonnummer, Fax und ggf. Ansprechpartner), Identifikationsnummer des Präparats und des Spenders, AB0- und Rh-Blutgruppe (ggf. HLA-Merkmale für allogene Präparate), Darreichungsform, Präparatvolumen und Zellzahl, Art und Menge der Stabilisatorlösung und weiterer Zusätze, Entnahmedatum, ggf. Uhrzeit, Zeitzone und Verfalldatum, Lagerhinweis, Empfängeridentifikation, Anschrift des Transplantationszentrums (inkl. Telefon, Fax und ggf. Ansprechpartner), Maßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Präparate, **Warnhinweis:** „Menschliche Zellen für die Transplantation. Nicht bestrahlen! Unverzüglich weitergeben!“ oder: „Living human cells for transplantation. Do not irradiate. Immediate delivery required.“

Autologe Präparate müssen mit Namen, Vornamen und Geburtsdatum des Patienten sowie mit dem Hinweis „Nur zur autologen Transfusion“ zusätzlich beschriftet sein.

### 3.2.2 Probeampulle

Die Kennzeichnung von Probe-/Referenzampullen muß eine Identifikation des Spenders gewährleisten, das Entnahmedatum aufweisen und eine eindeutige Zuordnung zum Stammzellpräparat ermöglichen sowie eine Verwechslung mit dem Transplantat ausschließen.

## 3.3 Lagerung und Kryokonservierung

Stammzellpräparate werden in sterile, pyrogenfreie geschlossene Behälter gemäß DAB 10 (10) gesamt-

melt. Sie können ohne weitere Zusätze bei  $4\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  bis maximal 72 Stunden gelagert werden. Für eine längere Lagerung ist die Kryokonservierung in gasförmigem oder flüssigem Stickstoff mit einer geeigneten Gefrierschutzlösung notwendig. Die Temperaturkontrolle und Überwachung der Lagerung ist regelmäßig zu dokumentieren. Vor Konditionierung des Patienten sollte die Viabilität des Transplantats aus einer eingefrorenen Referenzprobe überprüft werden (siehe 3.5.1).

Die eindeutige Identifizierung von Transplantat und Pilotröhrchen muß gewährleistet sein. Therapeutische Präparate sollten in der Regel in mehreren Portionen getrennt gelagert und für mindestens sechs Monate bereitgestellt werden. Voraussetzungen, Bedingungen und maximale Zeit der Lagerung sind gemäß 3.7.1 mit dem Patienten vertraglich zu regeln. Proben für die Nachuntersuchung sind so zu kennzeichnen, daß eine eindeutige Zuordnung zum Transplantat gesichert ist. Sie sind in ausreichender Menge unter geeigneten Bedingungen zu lagern und über einen Zeitraum von einem Jahr nach autologer und von fünf Jahren nach allogener Transplantation aufzubewahren.

### 3.4 Transport und Auftauen

Der Transport der Stammzellpräparate erfolgt in einem geeigneten Behälter durch einen über das Transplantat und die Transportbedingungen entsprechend instruierten Kurier, der vom Transplantationszentrum zu beauftragen ist. Das Auftauen und die Transfusion der Stammzellpräparate sind unter ärztlicher Aufsicht entsprechend einer schriftlichen Anweisung des Herstellers für den Anwender der Präparate durchzuführen.

### 3.5 Qualitätssicherung

Die für die Qualitätskontrolle zuständigen Laboratorien arbeiten nach den Vorgaben der „Good Manufacturing Practice“ (GMP) (13), dem Arzneimittelgesetz (AMG) (8) und bei Abgabe an andere gemäß der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetr.V) (17). Die Laboratorien weisen ihre Qualifikation durch regelmäßige Teilnahme an externen Ringversuchen nach.

Beim Spender bzw. Patienten sind im Rahmen der Stammzellapherese die unter 2.2.1 bzw. 2.2.2 und 3.1.3 genannten Untersuchungen durchzuführen. Nach der Apherese sind zumindest Blutbild, Blutdruck, Puls sowie Temperatur und ggf. Elektrolyte zu bestimmen. Vor Freigabe der allogenen Präparate müssen al-

le Infektionsparameter analog zu Knochenmarktransplantaten (2) eindeutig negativ sein. Autologe Präparate mit positiven Infektionsmarkern müssen gemäß den „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)“ (7) getrennt gelagert werden.

Von jedem Stammzellapheresepräparat sind Volumen, Leukozytenzahl mit Differentialverteilung einschließlich des Anteils CD34-positiver Zellen, Viabilität mit ggf. CFU-GM, Sterilität, Erythrozytengehalt und Thrombozytenzahl zu kontrollieren. Nach weiteren Präparationsritten sind diese Untersuchungen zu wiederholen. Die Untersuchungsergebnisse sind dem für die Transplantation zuständigen Arzt schriftlich mitzuteilen.

Bei Transport und Auftauen von kryokonservierten Präparaten in einem anderen Zentrum wird eine Pilotprobe für den transplantierenden Arzt mitgegeben.

Zur Qualitätssicherung teilt das Transplantationszentrum dem Hersteller des Transplantates die Ergebnisse der hämatopoetischen Rekonstitution und den klinischen Verlauf der Transplantatempfänger unter Wahrung der Datenschutzbestimmungen mit.

### 3.6 Protokoll der Apherese und Präparation

Über jede Stammzellapherese sowie anschließende Präparation ist ein schriftliches Protokoll zu erstellen. Dieses enthält die einzelnen Arbeitsschritte sowie Art, Menge und Chargenbezeichnung der verwendeten Materialien und die Ergebnisse der Qualitätskontrollen.

Da zur Dokumentation die Speicherung der personenbezogenen Daten notwendig ist, muß hierzu bei der Aufklärung das schriftliche Einverständnis entsprechend den datenschutzrechtlichen Regelungen eingeholt werden. Bei Spendern muß gemäß den „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)“ ein Rückverfolgungsverfahren gewährleistet sein (7).

### 3.7 Haftung und Versicherung

#### 3.7.1 Produkthaftung

Der Hersteller der Stammzellpräparate haftet u.a. im Rahmen der Produkthaftung im Sinne des AMG und ist zur Ersatzpflicht und Deckungsvorsorge verpflichtet (8). Zwischen Patient, Hersteller und Transplantationszentrum ist in einer schriftlichen Vereinbarung der Haftungsausschluß bei Beschädigung, Verlust oder Nichtverwendbarkeit sowie die maximale Aufbewahrungszeit und

die Zustimmung zur Vernichtung nicht benötigter oder nicht verwendbarer Stammzellpräparate zu regeln.

#### 3.7.2 Versicherungsschutz für Patient und Spender

Patienten, bei denen Stammzellen für die autologe Transplantation entnommen werden, sind im Rahmen der medizinischen Behandlung versichert. Für Spender allogener Stammzellkonzentrate tritt die gesetzliche Unfallversicherung ein. Für die Vorbehandlung des Spenders zur Stammzellapherese muß darüber hinaus eine Versicherung gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 8 in Verbindung mit Abs. 3 AMG abgeschlossen werden.

## 4. Vorbehandlung des Empfängers

Die konditionierende Vorbehandlung des Patienten dient bei der autologen PBST der Zerstörung des neoplastischen Gewebes, die in der Regel mit einer irreversiblen Zerstörung auch des gesunden hämatopoetischen Gewebes einhergeht. Diese Behandlung erfolgt mit zytostatischen Medikamenten, ggf. mit einer Ganz- oder Teilkörperbestrahlung. Bei der allogenen PBST wird dadurch gleichzeitig die Immunantwort unterdrückt, so daß die übertragenen allogenen Stammzellen nicht abgestoßen werden.

Die Myelosuppression, das damit verbundene Infektions- und Blutungsrisiko sowie die Toxizität der Konditionierungsbehandlung für andere Organe sind sorgfältig abzuschätzen. Die myeloablativ Therapie mit PBST darf deshalb nur in klinischen Einheiten durchgeführt werden, die ausreichend Erfahrungen mit hochdosierter Chemo- und Radiotherapie haben und in der Lage sind, Patienten mit entsprechenden Komplikationen adäquat bis hin zur intensivmedizinischen Behandlung zu versorgen (siehe 6.).

## 5. Transfusion des Stammzellpräparates

Der Zeitpunkt der Stammzelltransfusion ist unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik der zur Empfängervorbehandlung eingesetzten Zytostatika so festzulegen, daß eine Schädigung der übertragenen Stammzellen ausgeschlossen ist. Bei kryokonservierten Stammzellen ist die unverzügliche Transfusion des aufgetauten Präparats zu gewährleisten, um eine Beeinträchtigung der Stammzellen durch Erwärmung und Toxizität des Gefrierschutzmittels zu vermeiden. Die

von dem Hersteller gegebenen Empfehlungen zum Auftauen der Präparate sind genau einzuhalten. Während der Übertragung ist eine geeignete Überwachung des Patienten erforderlich (z. B. regelmäßige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Atmungsparameter). Notfallmedikamente sowie die gerätetechnischen Voraussetzungen zur Intensivbehandlung und Reanimation müssen vorhanden sein. Längerfristige Nebenwirkungen, insbesondere Nierenschäden oder die Entwicklung einer Pankreatitis nach Gabe von Dimethylsulfoxid sind zu beachten.

Bei allogener PBST ist eine mögliche Blutgruppeninkompatibilität zwischen Spender und Empfänger zu berücksichtigen und das Transplantat bzw. der Empfänger zur Vermeidung von Transfusionszwischenfällen entsprechend vorzubehandeln.

## 6. Klinische Einheit

### 6.1 Räumliche Einrichtung

Die myeloablative Therapie mit nachfolgender Stammzelltransfusion erfordert wie die Knochenmarkstransplantation eine supportive Therapie in einem spezialisierten Zentrum. Dazu gehören folgende Anforderungen:

Die Behandlung des Patienten muß in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Abteilung erfolgen, die in größerem Umfang hämatologische bzw. onkologische Patienten behandelt. Es sollen ausreichend Räume zur Verfügung stehen, die Isolationsmaßnahmen für Patienten erlauben. Diese Räume sollten einer größeren Station angegliedert sein, die routinemäßig hämatologische bzw. onkologische Patienten auch in der Phase der Immun- und Myelosuppression nach Chemotherapie betreut. Diese Kriterien sind auf einer speziellen Station für Knochenmarkstransplantation erfüllt (15). Es sollten mindestens 20 Stammzelltransplantationen pro Jahr durchgeführt werden. Neue Zentren müssen diese Rate innerhalb von zwei Jahren erreichen. Die Behandlungsverläufe sind zu dokumentieren und müssen jährlich in Form eines Berichts verfügbar sein.

### 6.2 Personal

#### 6.2.1 Ärztliches Personal (s. 1.5)

- für den Leiter gilt 1.5.1,
- ein Facharzt als Vertreter des Leiters,
- drei Assistenten,
- ein qualifizierter Facharzt in ständiger Rufbereitschaft.

#### 6.2.2 Nichtärztliches Personal

- qualifizierte Pflegekräfte, die ständig verfügbar sind,

- Personalschlüssel in Anlehnung an den einer Intensivstation,
- medizinisch-technisches Personal,
- Fachkräfte für psychologische und soziale Betreuung der Patienten,
- Fachkräfte für Koordination, Dokumentation und Sekretariat.

### 6.3 Zusätzliche Einrichtungen

Der Zugang zu folgenden Einrichtungen muß gewährleistet sein:

- Mikrobiologie mit Bakteriologie, Mykologie, Virologie,
- Klinische Chemie,
- Radiologie mit Röntgen, CT, NMR
- Transfusionszentrum mit HLA-typisierten Thrombozyten, CMV-negativen Blutprodukten, Bestrahlung von Blutprodukten,
- Apotheke,
- Konsiliardienst mit Bronchoskopie, Endoskopie, Intensivmedizin, Strahlentherapie,
- Stammzell-Labor mit Immunphänotypisierung, Viabilitätskontrolle, Kulturansätze.

### 6.4 Nachsorge

Das Transplantationszentrum muß die qualifizierte Nachsorge der transplantierten Patienten gewährleisten.

## 7. Präparative Einheit

### 7.1 Gesetzliche Vorgaben

Nach § 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) (8) sind Blutstammzellpräparate Arzneimittel. Bei Abgabe an andere ist nach § 13 Abs. 1 AMG eine Herstellungserlaubnis der zuständigen Behörde erforderlich. Aufgrund der allgemeinen Anzeigepflicht nach § 67 AMG ist vor Aufnahme der Tätigkeit die Blutstammzellpräparation der zuständigen Behörde anzuzeigen. Darüber hinaus haben diese Einrichtungen dafür Sorge zu tragen, daß sie ihren gesetzlichen Verpflichtungen zum Ersatz von Schäden nachkommen können, wie dies durch Betriebs- und Produkthaftpflichtversicherungen gewährleistet ist (siehe 3.7.1).

Blutstammzellpräparate, die nicht für einen bestimmten Patienten, sondern als Fertigarzneimittel im voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in Verkehr gebracht werden, unterliegen der Zulassungspflicht gemäß § 21 AMG.

Bei der Präparation von Blutstammzelltransplantaten ist der Leitfaden einer

guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP) (13) zu berücksichtigen.

### 7.2 Personal

#### 7.2.1 Ärztliches Personal (s. 1.5)

- für den Leiter gilt 1.5.2
- ein Facharzt als Vertreter des Leiters.

#### 7.2.2 Nichtärztliches Personal

- Fachkräfte mit Qualifikation gemäß den Empfehlungen der Ständigen Hämapheresekommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (3),
- medizinisch-technisches Personal zur Präparation, Kryokonservierung und Lagerung von Blutstammzellen,
- Fachpersonal für Dokumentation, Datenverarbeitung und Koordination mit den klinischen Einheiten und Spenderdatenbanken.

### 7.3 Räumliche und sachliche Einrichtung

Die gerätetechnische Ausstattung muß neben der Routinebetreuung eine Notfallversorgung der Patienten/Spender gewährleisten und den Empfehlungen der Hämapheresekommission (3) entsprechen. Für die Qualitätssicherung von Blutstammzellpräparaten sind die GMP-Richtlinien der Europäischen Union, die ergänzenden Leitlinien zur Herstellung von sterilen Arzneimitteln und Produkten aus menschlichem Blut sowie bei Abgabe an andere die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmen (PharmBetrV) (17) zu beachten. Die weitere Präparation von Blutstammzellkonzentraten muß unter sterilen Arbeitsbedingungen (z. B. Reinräume mit Material- und Personalschleuse bzw. sterile Werkbank) erfolgen. Ein Hygieneplan und eine entsprechende Schulung des Personals sind für die Gewährleistung steriler Präparate Voraussetzung. Für Blutstammzelltransplantate sollten nur Zusätze und Materialien verwendet werden, die den GMP-Richtlinien entsprechen (13).

Die gerätetechnischen Voraussetzungen müssen alle erforderlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen einschließlich Zellzahl, CD34-Bestimmung, Sterilitäts- und Viabilitätsnachweis gewährleisten. Die Lagerung der Transplantate hat unter kontrollierten Temperaturbedingungen zu erfolgen. Es sollten mindestens 20 Blutstammzellpräparate pro Jahr zur Transplantation hergestellt werden. Die Präparationen sind zu dokumentieren und müssen jährlich in Form eines Berichts verfügbar sein.

## 8. Dokumentation, Registrierung und wissenschaftliche Auswertung

### 8.1 Dokumentation und Verlaufskontrolle

Indikation, Information und Einwilligung von Patient und Spender sowie alle Verfahrensschritte und Komplikationen sind mit zeitlicher Angabe und Identifikation vom verantwortlichen Arzt zu dokumentieren.

Da Langzeitergebnisse der PBST bisher nicht vorliegen, ist eine Nachkontrolle der Patienten durch die verantwortliche klinische Einrichtung für mindestens fünf Jahre notwendig. Dabei sind transplantationsassoziierte Morbidität und Letalität, krankheitsfreie Zeit und Gesamtüberleben sowie potentielle, auch unerwünschte Langzeitwirkungen des Therapieverfahrens zu dokumentieren. Für die Qualitätssicherung sind die klinisch relevanten Ergebnisse dem für die Herstellung und Lagerung der Stammzellpräparate verantwortlichen Arzt unter Wahrung der Datenschutzbestimmungen mitzuteilen. Die gesetzlichen und berufsrechtlichen Vorgaben für die Aufbewahrungsfrist (z. Zt. 20 Jahre) sind zu beachten.

### 8.2 Registrierung

Um den kontinuierlichen Erfahrungsgewinn bei der PBST zu gewährleisten, soll die myeloablative Therapie mit Stammzellen nur in klinischen Einheiten erfolgen, die anerkannt sind und o.g. Kriterien erfüllen. Durchführung und Ergebnisse der PBST sind der zentralen Auswertung und externen Qualitätskontrolle zugänglich zu machen. Eine zentrale Registrierung auf nationaler und internationaler Ebene ist zu gewährleisten (DAG-KBT, EBMT, IBMTR).

### 8.3 Wissenschaftliche Auswertung

Institutionen, die PBST durchführen, müssen sich verpflichten, die Ergebnisse unter Einschluss der unter 8.1 genannten Daten der Nachsorge in einem Jahresbericht niederzulegen, auszuwerten und der Veröffentlichung durch die registerführende Stelle unter Wahrung der Rechte der kooperativen Zentren zuzustimmen.

## 9. Perspektiven und Entwicklung

Bei der Herstellung von andersartigen Blutstammzellpräparaten wie z.B. aus in vitro expandierten Zellen oder Placenta-

Restblut bzw. Modifikationen wie Gentransfer (14) sind zumindest die in diesen Richtlinien dargestellten Sicherheitskriterien zu beachten und entsprechend zu ergänzen. Für Blutstammzellpräparate aus Placenta-Restblut werden derzeit zusätzliche Richtlinien erarbeitet.

## 10. Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

Die wichtigsten Begriffe wurden für diese Richtlinien wie folgt definiert:

**Periphere Blutstammzellen:** Aus dem peripheren Blut gewonnene hämatopoetische Vorläuferzellen, die in ausreichender Menge in der Lage sind, bei myeloablativer Vorbehandlung des Empfängers eine adäquate und dauerhafte Rekonstitution der Blutzellbildung zu gewährleisten.

**Mobilisation von Blutstammzellen:** Anreicherung von hämatopoetischen Vorläuferzellen im peripheren Blut durch Chemotherapie und/oder Wachstumsfaktoren (Zytokine).

**Stammzellapherese:** Entnahme von Blutstammzellen aus dem zirkulierenden Blut mit Zellseparatoren.

**Periphere Blutstammzelltransplantation (PBST):** Gesamtprozeß der Vorbereitung, Durchführung und Nachbehandlung bei der Übertragung autologer und allogener peripherer Blutstammzellen nach myeloablativer Therapie.

**Stammzelltransfusion:** Intravenöse Gabe von Blutstammzellen.

**Retransfusion:** Intravenöse Rückübertragung von autologen Stammzellen.

**Myeloablative Therapie:** Zytostatika- und/oder Strahlentherapie in einer Dosis, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine irreversible Zerstörung der Hämatopoese zur Folge hat, die der Patient ohne Transfusion hämatopoetischer Stammzellen nicht überleben würde.

AMG	Arzneimittelgesetz
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
GMP	Good Manufacturing Practice
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
MBO	(Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärzte
MPG	Medizinproduktegesetz
PBST	Periphere Blutstammzelltransplantation

## 11. Literatur

- Link H, Kolb HJ, Niethammer D, Hossfeld DK, Kubanek B, Heimpel H: Voraussetzungen für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen. Dt Ärztebl 1994; 91: A-2592-2594 [Heft39].
- Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern. Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer. Dt Ärztebl 1994; 91: A-761-766 [Heft 11].
- Durchführung präparativer zellulärer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonserven. Empfehlungen der Ständigen Hämapheresekommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Infusionstherapie 1994; 21: 222-231.
- Guidelines for the collection, processing and storage of human bone marrow and peripheral stem cells for transplantation. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. Transfusion Medicine 1994; 4: 165-172.
- McCullough J: Standards for bone marrow donation. Transfusion 1993; 33: 103-105.
- Bone marrow transplants using volunteer donors - recommendations and requirements for a standardized practice throughout the world - 1994 update. Goldman JM for the WMDA Executive Committee. Blood 1994; 84: 2833-2839.
- Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie). Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut. 6. überarbeitete Fassung, Deutscher Ärzteverlag, Köln 1996.
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz). BGBl I 1994; 3018.
- Empfehlungen des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation zu Blut und Blutzubereitungen. Bundesanzeiger 48, 12.04.1996 (Nr. 70a). Bundesanzeiger Verlagsges. mbH, Köln 1996.
- Deutsches Arzneibuch (DAB), 10. Ausgabe vom 17.12.91. Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart 1991.
- Medizinproduktegesetz (MPG) vom 02.08.1994. BGBl. I, 1963 ff.
- (Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärzte. Dt Ärzteblatt 1996; 93: A-407-414 [Heft 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.
- Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen. Ständiger Arbeitskreis „Biomedizinische Ethik und Technologiefolgenabschätzung“ des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer. Dt. Ärztebl 1995; 92: A-789-794 [Heft 11].
- Link H, Schmitz N, Gratwohl A, Goldman JM: Standards for specialist units undertaking blood and marrow stem cell transplants - Recommendations from the EBMT. Bone Marrow Transplant. 1995; 16: 733-736.
- Wiesneth M, Kubanek B: Richtlinien und Qualitätssicherung für die Herstellung von autologen und allogenen Blutstammzellpräparaten. J. Lab. Med. 1996; 20: 397-400.
- Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetr.V). BGBl. I, 1994, 2071 ff.
- Fahct: Standards for Hematopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation (Mai 1996).

19. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders. Current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Schmitz N, Gratwohl A, Goldman JM for accreditation sub-committee of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 1996; 17: 471-477.
20. Empfehlungen für die immungenetische Spenderauswahl bei allogener Transplantation von Knochenmark (KMT) und peripheren Blutstammzellen (PBSCT). Kommission für Knochenmarktransplantation: Konsensuskonferenz der DAG-KBT und DGI/IFI, Essen, 12. Juli 1996.

**Mitglieder des Arbeitskreises**

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

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

Prof. Dr. med. S. F. Goldmann, Abteilung Transplantationsimmunologie der DRK-Blutspendezentrale Ulm und Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Ulm

Priv.-Doz. Dr. med. R. Haas, Kommissarischer Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg

Prof. Dr. med. H. Heimpel, Medizinische Universitätsklinik Ulm

Prof. Dr. med. L. Kanz, Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Prof. Dr. med. H.-J. Kolb, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, München

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

Prof. Dr. med. R. Mertelsmann, Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg

Prof. Dr. med. U.W. Schaefer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Knochenmarktransplantation der Universität Essen

Dr. med. M. Wiesneth, DRK-Blutspendezentrale Ulm und Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Ulm

**Mitglieder der Kommission**

Dr. med. G. Andersen, Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten und -beamtinnen der Länder, Hamburg

Prof. Dr. med. H.G. Bender, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Düsseldorf

Prof. Dr. med. V. Diehl, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Köln

Prof. Dr. med. K. Höffken, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Jena

Dr. med. W. Hoffman, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Tübingen

Frau Dr. med. G. Hundsdoerfer, Bundesministerium für Gesundheit, Bonn

Dr. med. H. Kasper, Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW, Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. med. R. Kroczeck, Robert-Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. med. R.-P. Müller, Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie, Köln

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

Prof. Dr. med. Dr. W. Sibrowski, Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Münster

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

Prof. Dr. med. Dr. W. Wannenmacher, Deutsche Krebsgesellschaft, Heidelberg

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

Prof. Dr. med. M. Wirth, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Dresden

□

**Mitteilungen**

**Zum therapeutischen Stellenwert von COX-2-Inhibitoren**

**Neu im AID-Faxservice**

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat zum 1. Juni 1997 in ihren AID-Faxservice wieder eine Reihe neuer Dokumente aufgenommen. Der ehemalige Vorsitzende der AkdÄ, Prof. Scheler nimmt Stellung zum therapeutischen Stellenwert von COX-2-Inhibitoren. An diese neue Substanzklasse von nicht-steroidalen Antirheumatika werden große Erwartungen geknüpft, die zum Teil schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen der bisher bekannten NSAR zu minimieren. Auch wenn das COX-2-/Cox-1-Konzept fasziniert, so ist derzeit noch Zurückhaltung geboten, und die neue Substanzklasse sollte nicht unbesorgt – noch dazu bei Risikopatienten – eingesetzt werden (Dok.-Nr. 1020).

Das „Merkblatt für die Frau mit Harnwegsinfekten“ erfreut sich immer noch starker Nachfrage und ist jetzt unter der Dokumenten-Nr. 5013 abrufbar.

Aus aktuellem Anlaß weisen wir auf die Gefahren der Überdosierung von Paracetamol hin und geben Ihnen Empfehlungen für die Dosierung von Paracetamol im Kindesalter (Dok.-Nr. 5011).

Über die bisher fertiggestellten Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft informiert Sie die Dokumenten-Nr. 1021.

**Achtung: Therapieempfehlungen und das Heft Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) jetzt im Jahresabonnement (Dok.-Nr.: 3010).**

Wie bisher können diese und alle weiteren Dokumente als Fax im Rahmen des Fax-on-demand, das Inhaltsverzeichnis und eine detaillierte Bedienungsanweisung als Fax-polling-Dokumente unter den Tel-/Fax-Nr. 02 21/40 04-510 oder -511 abgerufen werden.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233-237, 50931 Köln

□

**Film-/Videokatalog**

Der Film-/Videokatalog der Bundesärztekammer enthält 400 geprüfte Fortbildungsfilm unter anderem zu den Hauptthemen: Vorsorge-, Sozial- und Arbeitsmedizin, Notfallmedizin, Medizinische Technik, Physiologie, Immunologie und Virologie, Pathologie, Pharmakologie, Blut, Herz und Kreislauf, Lunge, Magen-Darm, Leber, Stoffwechsel, Innere Sekretion, Harn- und Geschlechtsorgane, Nervensystem, Psychiatrie, Haut, Hals-Nase-Ohren, Geburtshilfe und Gynäkologie, Kinderheilkunde, Radiologie und Nuklearmedizin, Anästhesie.

Der Katalog ist gegen eine Schutzgebühr von 20 DM erhältlich bei der Bundesärztekammer, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln. Überweisung bitte auf das Konto der Deutschen Apotheker- und Ärztebank e.G. Köln, Nr. 000 1107739 (BLZ 370 606 15).

Bitte Verrechnungsscheck oder Überweisungsdurchschlag beilegen.