Deutsche Gesellschaft
für Chirurgie

Leitfaden der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zur Guten Fachlichen Praxis (GFP) für die Entnahme von menschlichen Geweben und Zellen zur Herstellung eines Arzneimittels

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
Luisenstraße 58/59
10117 Berlin
Tel.: +49 30 288 76 290
Fax: +49 30 288 76 299
E-Mail: DGChirurgie@t-online.de
Internet: http://www.dgch.de

Mitgliedsgesellschaften der DGCH:

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG), Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie e.V. (DGVC), Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC).

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Vorwort	4
2.	Geltungs- und Anwendungsbereich	6
3.	Qualitätssicherung und Verantwortungsabgrenzung	7
3.1.	Verantwortliche ärztliche Person der Entnahmeeinrichtung	7
3.2.	Kurze Darstellung des QS-Systems für Entnahmeeinrichtungen	8
3.3.	Verantwortungsabgrenzung	10
4.	Dokumentation	11
4.1.	Allgemeine Anforderungen	11
4.2.	Spezielle Anforderungen	12
5.	Räumliche Ausstattung und Einrichtung von Entnahmeeinrichtungen	13
5.1.	Vorbemerkungen	13
5.2.	Benennung und Festlegung der Räume, in denen die Entnahme stattfindet	14
5.3.	Ausstattung und Einrichtung	15
5.4.	Raumlufttechnische Anforderungen an die Entnahmestellen	16
5.5.	Inbetriebnahme, Wartung und Instandsetzung	17
6.	Hygiene	19
6.1.	Hygienemaßnahmen und Hygieneplan der Entnahmeeinrichtungen	19
6.2.	Spezielle hygienische Maßnahmen von Entnahmepersonal und für Spender vor, während und nach der Spende	20
7.	Personelle Ausstattung	21
7.1.	Personal in Schlüsselstellung und assistierendes Personal	21
7.2.	Schulung und Schulungsnachweise beteiligter Personen	22
7.3.	Fremd- und Zusatzpersonal	23
8.	Inspektionen und Audits	23
8.1.	Selbstinspektionen	23
8.2.	Auditierung durch Hersteller bzw. Be- oder Verarbeiter	23
8.3.	Behördliche Inspektionen	23

Seite

9. Voraussetzungen zur Entnahme von menschlichen Geweben oder Zellen 24
9.1. Gesetzliche Bestimmungen 24
9.2. Allgemeine und spezielle Auswahlkriterien für Gewebespender 25
9.3. Laboruntersuchungen zur Prüfung der Spendereignung 27

10. Spende- und Entnahmeverfahren 28
10.1. Einwilligung und Spenderidentifizierung 28
10.2. Spenderevaluierung (dieser Abschnitt gilt nicht für die Partnerspende von Keimzellen und für autologe Spender) 32
10.3. Entnahmeverfahren für Gewebe 33
10.4. Entnahmeanweisungen und Entnahmeprotokoll 34

11. Spenderdokumentation 35

12. Verpackung, Lagerung und Kennzeichnung entnommener Gewebe 37

13. Transport 39

14. Maßnahmen bei Auftreten oder Verdacht schwerwiegender Zwischenfälle oder schwerwiegend unerwünschter Reaktionen 40

15. Meldepflichten 41

16. Literatur (Auswahl) und Anmerkungen zum Text 43

17. Abkürzungsverzeichnis 44

18. Glossar 45

19. Gesetze, Verordnungen, Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen die bei der Umsetzung des GFP-Leitfadens besonders zu beachten sind 49
19.1. Gesetze und Verordnungen 49
19.2. Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen der Bundesärztekammer 50

20. Beteiligte Fachgesellschaften, Autoren und Danksagung 51

1. Vorwort

Im vorliegenden Handlungsleitfaden der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) zur Guten Fachlichen Praxis (GFP) werden Anforderungen an Entnahmeeinrichtungen – also für Einrichtungen, die zur Verwendung bei Menschen bestimmte Gewebe i. S. d. § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes (TPG) gewinnen (§ 20b Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz (AMG) [1]) – beschrieben und erforderliche Voraussetzungen und Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS) sowie zur lückenlosen Rückverfolgbarkeit einer Gewebeentnahme festgelegt.

Der Leitfaden berücksichtigt dabei das unterschiedliche Risikopotential, das nach dem derzeitigen Stand von medizinischer Wissenschaft und Technik mit der Gewinnung verschiedener Gewebe für Spender und Empfänger verbunden ist. Er geht auf spezielle bauliche, räumliche, personelle, organisatorische und technische Voraussetzungen ein und beschreibt unter Berücksichtigung der einschlägigen Bestimmungen des deutschen und europäischen Gesetzgebers (insbesondere die der EG-Geweberichtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen [2] und ihrer Durchführungsrichtlinie 2006/17/EG vom 8. Februar 2006 zu den technischen Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung [3]) die allgemeinen und besonderen Bedingungen für die autologe und allogene Spende sowie für die Entnahme von Gewebe bei lebenden und verstorbenen Spendern.

Der Begriff "Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik" wird im Leitfaden wiederholt verwendet, um herauszustellen, dass er in erster Linie und überwiegend medizinische oder die Ärzteschaft betreffende Sachverhalte regelt. Sie werden ausgefüllt und definiert durch die Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik. Diese ergeben sich für die Gewinnung von Gewebe und Zellen auch nach der Konzeption des Gewebegesetzes (§ 16b TPG) als allgemein anerkannter Standard in der Regel aus den Richtlinien der Bundesärztekammer, bei deren Erarbeitung die angemessene Beteiligung von Sachverständigen der betroffenen Fach- und Verkehrskreise sicherzustellen ist [4]. Einen Baustein hierzu bilden Empfehlungen von medizinischen Fachgesellschaften wie der vorliegende GFP-Leitfaden der DGCH.

Mit den Richtlinien der Bundesärztekammer werden die Anforderungen nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik an die Entnahme und Untersuchung von Gewebe (und damit auch von Zellen) durch Gewebeeinrichtungen nach § 8d TPG – deren Einhaltung zur Erteilung der Erlaubnis gemäß § 20b Abs. 1 Satz 3 Nr. 4 AMG erforderlich ist – ergänzend unter anderem zu der noch ausstehenden Verordnung des Bundesministeriums für Gesundheit nach § 16a TPG konkretisiert [5].

Der GFP-Leitfaden soll Entnahmeeinrichtungen bei der Erstellung eines Systems zur Qualitätssicherung behilflich sein und den zuständigen Behörden die Bewertung von Anträgen auf eine Erlaubniserteilung einschließlich der Inspektion von Entnahmeeinrichtungen erleichtern. Der Leitfaden befasst sich nicht mit speziellen Arbeitsschutzmaßnahmen für Mitarbeiter und für anderes Personal einer Entnahmeeinrichtung. Die hierzu einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen und Vorgaben bleiben von ihm unberührt.

In seinem Aufbau ist der GFP-Leitfaden in verschiedene Themenbereiche unterteilt, denen jeweils eine wesentliche Bedeutung für die Qualitätssicherung einer Gewebeentnahme für Spender oder Empfänger zukommt. Zu den einzelnen Bereichen werden die Grundsätze und die Zielsetzung der Qualitätssicherung dargestellt und die erforderlichen Maßnahmen beschrieben mit denen dieses Ziel erreicht werden kann. Die Erläuterungen sind dabei ausführlich genug, um auf die jeweils wesentlichen Aspekte der Qualitätssicherung hinzuweisen. Die Auslegung wichtiger und gängiger Fachbegriffe – gemäß der Definition des Gesetzgebers – wird zum besseren Verständnis des Leitfadens in einem Glossar dargestellt.

Neben den im vorliegenden Leitfaden beschriebenen, gibt es sicherlich auch andere Methoden, mit denen die Einhaltung der Grundsätze der Qualitätssicherung möglich ist. Der Leitfaden will keinesfalls die Entwicklung neuer validierter Konzepte oder Verfahren einschränken oder behindern, die eine Qualitätssicherung gewährleisten und die den nachfolgend beschriebenen Methoden mindestens gleichwertig sind.

Der Leitfaden zur Guten Fachlichen Praxis wird in regelmäßigen Abständen überprüft und gegebenenfalls dem Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

2. Geltungs- und Anwendungsbereich

Der Geltungsbereich des GFP-Leitfadens beschränkt sich auf das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland. Anders als der EG-GMP-Leitfaden, der gemeinschaftsweit in der Europäischen Union (EU) der einheitlichen Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Practice [6]) dient, hat er keine gemeinschaftsweite Bedeutung [7].

Der vorliegende GFP-Leitfaden findet Anwendung auf Entnahmeeinrichtungen i. S. d. § 20b Abs. 1 Satz 1 AMG. Das sind Einrichtungen i. S. d. § 1a Nr. 8 TPG (wie z.B. Krankenhäuser, Kliniken, Arztpraxen, Gewebebanken), bei denen menschliche Gewebe (und Zellen) i. S. d. § 1a Nr. 4 TPG zum Zwecke der Verwendung oder Anwendung bei Menschen und damit auch zum Zweck der Herstellung von Arzneimitteln (auch in Form von Prüfpräparaten gemäß § 3 Abs. 3 der GCP-Verordnung [8]) entnommen, gelagert und verteilt werden. Er sollte aber auch berücksichtigt werden, sofern aufgrund der Ausnahmetatbestände des § 4a Satz 1 Nr. 3 oder Nr. 4 AMG die Anwendbarkeit des AMG ausgeschlossen ist.

Die über die Gewinnung i. S. d. § 20b Abs. 1 Satz 1 und 2 AMG hinausgehende Herstellung von Arzneimitteln aus entnommenem Gewebe sowie die klinische Anwendung dieser Arzneimittel unterliegen nicht diesem GFP-Leitfaden.

Ferner betrifft der Leitfaden nicht die forschungsbedingte Nutzung menschlicher Gewebe und Zellen, wenn diese z.B. für andere Zwecke genutzt werden als für die Verwendung im oder am menschlichen Körper, wie bei der In-vitro-Forschung oder in Tiermodellen. Er gilt auch nicht für die Gewinnung und Herstellung von Blutprodukten oder Blutbestandteilen im Sinne von § 2 Nr. 3 des Transfusionsgesetzes (TFG), die der Guten Herstellungspraxis (GMP) unterliegen.

Die Auslegungen der GMP-Richtlinien (Gute Herstellungspraxis) finden bei der Gewinnung von menschlichen Geweben und Zellen zur Herstellung eines Arzneimittels keine Anwendung, sofern die Entnahme nach den Regeln der Guten Fachlichen Praxis erfolgt.

3. Qualitätssicherung und Verantwortungsabgrenzung

3.1. Verantwortliche ärztliche Person der Entnahmeeinrichtung

Nach § 8d Abs. 1 TPG darf eine Einrichtung, die Gewebe entnimmt oder untersucht, unbeschadet der Vorschriften des Arzneimittelrechts nur betrieben werden, wenn sie einen Arzt (in § 20b Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG „ärztliche Person“ genannt) bestellt hat, die die erforderliche Sachkunde nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft besitzt.

Für jede Entnahmeeinrichtung ist im Lichte des Art. 17 Abs. 2 lit. a) der EG-Geweberichtlinie 2004/23/EG eine leitende, d.h. verantwortliche ärztliche Person zu benennen, die für die Einhaltung der im Hinblick auf die Gewinnung einschlägigen Gesetze, Verordnungen, Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen Sorge zu tragen hat. Diese Person (nachfolgend als „verantwortliche ärztliche Person“ bezeichnet) ist für die Erstellung und Einführung eines Qualitätssicherungssystems (QS-System) sowie für die Umsetzung, Verwaltung, Pflege und Einhaltung der hiermit verbundenen Qualitäts- und Sicherheitsmaßnahmen verantwortlich, sofern die Entnahmeeinrichtung nicht unter vertraglicher Bindung mit einem Hersteller mit Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG oder einem Be- oder Verarbeiter mit Erlaubnis nach § 20c AMG tätig wird, in dessen QS-System sie eingebunden ist.

Die Stelle der verantwortlichen ärztlichen Person, die die "medizinische" Verantwortung für die Entnahmeeinrichtung trägt, muss mit einem approbierten Arzt (Arzt bedeutet im GFP-Leitfaden immer auch Ärztin) besetzt werden, wobei dieser eine auf die Anforderungen der Gewebeentnahme ausgerichtete Sachkunde besitzen muss. Im Regelfall wird es sich hierbei um einen erfahrenen Facharzt handeln.

Die verantwortliche ärztliche Person ist für die Ablauforganisation und Kommunikation der Entnahmeeinrichtung zuständig und legt die Verantwortungsbereiche von Mitarbeitern sowie Freigabeprozeduren für entnommene Gewebe und Zellen fest, sodass die Einhaltung der notwendigen Qualitäts- und Sicherheitsvorgaben für deren Entnahme, Testung, Lagerung und Verteilung an Hersteller (§ 13 AMG) bzw. Be- oder Verarbeiter (§ 20c AMG) im gesamten Arbeitsablauf gewährleistet ist.

Sie hat sicherzustellen, dass zur Entnahme berechtigte Ärzte oder anderweitig hierfür qualifizierte Personen und deren assistierendes Personal über eine ausreichende Ausbildung verfügen, damit sämtliche an sie gestellte Aufgaben fach- und sachkundig in sicherer und zuverlässiger Art und Weise wahrgenommen werden können. Des Weiteren hat sie dafür Sorge zu tragen, dass das Wissen der Mitarbeiter durch Fortbildungsmaßnahmen aufrechterhalten und weiterentwickelt wird. Für die Entnahme geschulte und autorisierte Ärzte oder Personen werden von der verantwortlichen ärztlichen Person in einer Liste mit Datum der Autorisierung und Unterschrift geführt.

Auch in Entnahmeeinrichtungen mit nur einem Arzt können Gewebe gewonnen werden, sofern die gesetzlichen Bestimmungen und die Vorgaben des GFP-Leitfadens erfüllt werden. Der entnehmende Arzt ist dann zugleich die verantwortliche ärztliche Person.

3.2. Kurze Darstellung des QS-Systems für Entnahmeeinrichtungen

Qualitätssicherung (QS) ist Aufgabe der Leitung der jeweiligen Entnahmeeinrichtung, d.h. der verantwortlichen ärztlichen Person, die die Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten festlegt, die erforderliche Qualitätssicherung inhaltlich definiert und geeignete Maßnahmen zur Verwirklichung und Prüfung veranlasst. Das System zur Qualitätssicherung muss der Art und dem Umfang der durchgeführten Gewebe- oder Zellentnahme gerecht werden, damit für Spender und Empfänger größtmögliche Sicherheit und Nutzen entsteht.

Das QS-System ist in das bestehende Qualitätsmanagement-System (QM-System) der Einrichtung zu integrieren und muss die aktive Beteiligung der Leitung der Einrichtung und des Personals der betroffenen Bereiche vorsehen. Die Voraussetzungen dazu sind durch den Träger der Entnahmeeinrichtung zu schaffen.

Qualitätssicherung umfasst dabei die Gesamtheit aller personellen, organisatorischen, technischen und normativen Maßnahmen, die geeignet sind, die Qualität und Sicherheit für die Versorgung der Patienten zu gewährleisten, zu verbessern und gemäß dem medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand weiter zu entwickeln (s. insb. auch §§ 135a, 136 und 137 SGB V).

Das Erreichen der solchen Standards entsprechenden Qualitätsziele auf der Grundlage dieser Richtlinien und deren Einhaltung muss durch regelmäßige Überprüfung anhand von definierten Qualitätskriterien kontrolliert und mit Hilfe geeigneter Steuerungsmaßnahmen sichergestellt werden.

Es ist zu empfehlen, die Qualitätssicherung mit Hilfe von Standardarbeitsanweisungen (SOPs) in einem Qualitätshandbuch festzulegen, das die einzelnen, abgrenzbaren Arbeitsschritte beschreibt. Die schriftlich fixierten Anweisungen müssen alle zur Anwendung kommenden Methoden und Verfahrensschritte berücksichtigen und allen beteiligten Personen und autorisierten Stellen zugänglich sein.

Die Qualitätssicherung der Gewebe entnehmenden Stelle muss auf der Grundlage der nationalen rechtlichen Vorgaben insbesondere den nachfolgenden Ansprüchen gerecht werden:

- Name, Stellenbeschreibung und Qualifikation des Leiters und seines Stellvertreters
- Kriterien und Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der Spendereignung
- Aufklärung von Spendern oder deren Angehörigen
- Anforderungen an Entnahmeräumlichkeiten und Entnahmeverfahren
- Anforderungen an OP-Instrumente für die Gewebeentnahme
- Anforderungen an Fach- und assistierendes Personal
- Schulung und Ausbildung von Fach- und assistierendem Personal
- Hygienemaßnahmen (Hygieneplan, mit allen technischen und betrieblich-organisatorischen Maßnahmen)
- Kodierung, d.h. Kennzeichnung, Rückverfolgbarkeit und Verwechslungsvermeidung von entnommenen Geweben (evtl. auch von diagnostischen Blutproben)
- Freigabeverfahren
- Verpackung, Lagerung, Verteilung und Transport des entnommenen Gewebes
- Maßnahmen bei Auftreten oder Verdacht schwerwiegender Zwischenfälle oder schwerwiegend unerwünschter Reaktionen
- Meldepflichten
- Dokumentation

Sämtliche Anweisungen sind in regelmäßigen Abständen zu überprüfen und vor in Kraft treten von den Verantwortlichen zu genehmigen. Bei Verfahrensänderungen sind alte Anweisungen einzuziehen und zu vernichten. Das Original wird ungültig gestempelt und archiviert. Es ist zu empfehlen, ein Dokumentenkontrollverfahren für die Chronologie der Dokumentenüberprüfungen und -änderungen einzurichten, das sicherstellt, dass nur die aktuellen Fassungen der Dokumente verwendet werden. Ein adäquates QS-System setzt auch für die Erstellung, Veränderung und das Austauschen von Verfahrensanweisungen eine überprüfbare und vollständige Dokumentation voraus.

3.3. Verantwortungsabgrenzung

Hersteller mit einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG bzw. Be- oder Verarbeiter mit einer Erlaubnis nach § 20c AMG können Teile der Qualitätssicherung, z.B. in Form von zur Verfügung gestellten Standardarbeitsanweisungen, für die Gewebeentnahme übernehmen. Die Entnahmeeinrichtung kann auch in das QS-System des Herstellers bzw. Be- oder Verarbeiters integriert werden, mit dem sie unter vertraglicher Bindung Gewebe gewinnt. Wichtig ist dabei jedoch stets, dass die Verantwortlichkeiten in den verschiedenen Teilbereichen klar definiert sind und schriftlich fixiert werden.

Sollten die Entnahmeeinrichtung und der Hersteller bzw. Be- oder Verarbeiter nicht personenidentisch (im Sinne einer juristischen Person) sein, müssen die jeweiligen Zuständigkeitsbereiche durch einen Verantwortungsabgrenzungsvertrag (VAV) festgelegt werden.

Vereinbarungen zwischen Entnahmeeinrichtungen und Herstellern bzw. Be- oder Verarbeitern und anderen Dritten müssen § 9 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) entsprechen und sich dabei an den Vorgaben des Art. 24 der Richtlinie 2004/23/EG orientieren. Dementsprechend müssen in der Vereinbarung die Verantwortlichkeiten sowie die genauen Verfahren vertraglich festgelegt werden. Dies gilt insbesondere für Spenderauswahlkriterien, das Entnahmeverfahren und die Spenderdokumentation.

Eine Entnahmeeinrichtung kann auch Verträge mit Dritten abschließen, die ausschließlich Transport oder Analytik, d.h. keine Herstellung für sie betreiben. Auch in diesen Fällen sind die Verträge in Übereinstimmung mit § 9 AMWHV so zu gestalten, dass zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer eine klare Abgrenzung der Verantwortung besteht.

Ferner hat eine Entnahmeeinrichtung darauf zu achten, dass ein von ihr beauftragtes Untersuchungslabor die Fähigkeit zur Erledigung der beauftragten Tätigkeiten besitzt, was durch eine dem Untersuchungslabor erteilte Erlaubnis gemäß § 20b Abs. 1 AMG belegt wird. Es ist alternativ möglich, die Tätigkeit des Untersuchungslabors über die vertragliche Bindung mit dem Hersteller bzw. dem Be- oder Verarbeiter mit Erlaubnis nach § 13 bzw. nach § 20c AMG abzusichern (§ 20b Abs. 2 AMG). Der Auftragnehmer muss durch den Auftraggeber auditiert werden. Von der Entnahmeeinrichtung beauftragte Unternehmen sind im QS-System der Entnahmeeinrichtung zu benennen.

4. Dokumentation

4.1. Allgemeine Anforderungen

Der gesamte Ablauf von der Spenderauswahl, über die Entnahme und Weiterverarbeitung von Geweben oder Zellen bis hin zu ihrer therapeutischen Anwendung beim Empfänger muss lückenlos dokumentiert werden (vgl. Art. 8 Richtlinie 2004/23/EG). Der Entnahmeeinrichtung kommt dabei die Dokumentation aller Abläufe ihres Handlungs- und Zuständigkeitsbereichs zu, wobei in diesem Zusammenhang insbesondere auch die Bestimmungen der §§ 14 und 15 TPG zu berücksichtigen sind.

In Verantwortung des autorisierten und durchführenden Arztes muss die Dokumentation parallel zu jedem Arbeitsschritt erstellt werden. Sämtliche Aufzeichnungen sind gewissenhaft, vollständig und gegenüber Unberechtigten vertraulich zu führen. Die Vertraulichkeitsvorschriften des Art. 14 der Richtlinie 2004/23/EG und die deutschen Datenschutzvorschriften sind einzuhalten.

Die Dokumentation muss alle Arbeitsschritte, Maßnahmen und insbesondere auch die Freigabe des Gewebes zur therapeutischen Anwendung oder zur Weitergabe an den Hersteller bzw. den Be- oder Verarbeiter mit Angabe des Datums und des jeweils durchführenden, d.h. für die Entnahme verantwortlichen Arztes, einschließlich dessen Unterschrift, festhalten. Die Einträge müssen leserlich und dürfen nicht löschbar sein.

Korrekturen oder nachträgliche Ergänzungen in der Dokumentation dürfen nur von autorisierten Personen durchgeführt werden und sind ebenfalls mit Angabe des Datums und mit Unterschrift der durchführenden Person zu versehen. Sie sind derart vorzunehmen, dass Originaleintragungen lesbar bleiben.

Alle im Rahmen der Dokumentation erstellten Aufzeichnungen, Unterlagen und Dokumente müssen von der Entnahmeeinrichtung für 30 Jahre nach Ablauf des Verfalldatums des Gewebes archiviert werden, sofern sich aus § 15 TPG nicht eine geringere Dokumentationsfrist ergibt. Nach Ablauf von 30 Jahren sind die Daten zu löschen oder zu anonymisieren.

4.2. Spezielle Anforderungen

Das Dokumentationssystem muss jederzeit den Zugriff auf alle relevanten Daten zur Gewebespende ermöglichen und eine lückenlose Datensicherung gewährleisten. Die Erfassung und Archivierung der Daten kann schriftlich oder auch elektronisch erfolgen (vgl. Art. 8 Abs. 4 Richtlinie 2004/23/EG). Bei elektronischer Datenerfassung und Archivierung muss ein validiertes Verfahren verwendet werden, um Datenverlust ausschließen zu können. Das für die Dokumentation verwendete Archiv muss ggf. von der zuständigen Behörde genehmigt werden (vgl. Anhang IV, Nr. 1.4.4. zur Richtlinie 2006/17/EG).

Unabhängig von der Form der Datenerfassung und Archivierung muss grundsätzlich sichergestellt werden, dass die zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit erforderlichen Daten in einwandfreier, d.h. in unbeschädigter und leserlicher Form die gesetzliche Archivierungsdauer von 30 Jahren überstehen.

Die vollständige Spenderdokumentation wird gemäß § 8d Abs. 2 TPG in der Entnahmeeinrichtung und zudem mindestens in Form eines Entnahmeberichts (siehe hierzu auch Punkt 11 des GFP-Leitfadens) auch beim Hersteller bzw. Be- oder Verarbeiter aufbewahrt.

Die Archivierung muss unter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen aus § 14 TPG in einem geeigneten Bereich der von der Genehmigung nach § 20b AMG erfassten Räume erfolgen.

Für den Fall der Schließung einer Entnahmeeinrichtung, in der die Aufbewahrung der Dokumentation erfolgt, müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden, um sicherzustellen, dass die Dokumentation in der gesetzlich vorgeschriebenen Aufbewahrungszeit erhalten und verfügbar bleibt.

5. Räumliche Ausstattung und Einrichtung von Entnahmeeinrichtungen

5.1. Vorbemerkungen

Das wesentliche Ziel aller Maßnahmen hinsichtlich der räumlichen, technischen und hygienischen Anforderungen an Entnahmeeinrichtungen ist der Schutz von Spender und Empfänger, aber auch von Personal, vor Infektionen und anderen schädlichen Einflüssen. Zu diesem Schutz tragen betrieblich-organisatorische, funktionell-bauliche und apparativ-technische Präventivmaßnahmen bei [9,10].

Deren wechselseitige Gewichtung für eine Gewebe- oder Zellspende wird wesentlich durch das Ausmaß, d.h. die Invasivität des Eingriffs, den Kontaminationsgrad der Körperregion, aus der die Spende entnommen werden soll und durch die jeweiligen örtlichen Bedingungen der Entnahmeeinrichtung bestimmt.

Von weiterer Bedeutung ist, ob es sich beim Spender um eine lebende oder tote Person handelt. Die notwendigen Anforderungen an die oben genannten Präventionsmaßnahmen können daher für die Gewinnung verschiedener Gewebe oder Zellen unterschiedlich sein und müssen sich nach der jeweiligen Aufgabenstellung, d.h. der Art und Weise der Spende, richten.

Grundsätzlich ist jedoch sicherzustellen, dass unabhängig von der Invasivität des Eingriffs, dem Kontaminationsgrad der Entnahmeregion und anderen Einflussgrößen sowohl bei lebenden und toten Spendern hygienisch einwandfreies Arbeiten unter Berücksichtigung der jeweiligen medizintechnischen Ausrüstung und des Personalaufwands möglich ist.

Als grundlegende Vorgaben sind in diesem Zusammenhang die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut (RKI) aus dem Jahr 2000 – zu den Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen [11] – zu beachten. Hierdurch wird auch deutlich, dass der vorliegende GFP-Leitfaden für eine Gewebeentnahme keine zusätzlichen Ansprüche an Hygiene und räumliche Ausstattung stellt, sondern dass er lediglich die bereits bestehenden Sicherheitsvorgaben und Schutzmassnahmen des RKI zu Operationen und anderen invasiven Eingriffen berücksichtigt, die eben auch für die operative Gewinnung von Geweben beim Menschen und somit für Entnahmeeinrichtungen gelten.

Bestehen von Seiten des Herstellers bzw. des Be- oder Verarbeiters, an den das entnommene Gewebe zur Aufbereitung weitergereicht werden soll, weitere und begründete Auflagen oder spezielle Anforderungen an die räumliche, technische und hygienische Ausstattung einer Entnahmeeinrichtung, sind auch diese Vorgaben von der Entnahmeeinrichtung zu berücksichtigen.

5.2. Benennung und Festlegung der Räume, in denen die Entnahme stattfindet

Die Betriebsräume (Operations-, Eingriffs-, Behandlungsräume, Sektionssaal oder andere zweckentsprechende Räume) in denen Gewebe gewonnen wird, müssen benannt sein und innerhalb eines Lageplans eindeutig zugeordnet werden können. Der Lageplan ist den zuständigen Arzneimittel überwachenden Behörden auf Anfrage zur Verfügung zu stellen.

Einer Benennung der Räume, in denen die Entnahme stattfindet, bedarf es nicht zwingend für den Fall der Gewebeentnahme bei toten Spendern. Falls eine Gewebeentnahme bei verstorbenen Spendern nicht innerhalb der von der Erlaubnis erfassten Räume erfolgt, sind diese im Entnahmeprotokoll anzugeben (vgl. Anhang IV, Nr. 1.3.4. zur Richtlinie 2006/17/EG). Die Eignung der Entnahmeräumlichkeiten ist durch den für die Entnahme verantwortlichen Arzt zu bewerten und ebenfalls zu dokumentieren.

Entnahmeräumlichkeiten gelten grundsätzlich als geeignet, sofern die Gewebeentnahme in jeweils für den speziellen Eingriff tauglichen Betriebsräumen unter Einhaltung der üblichen Anforderungen, einschließlich der notwendigen Hygienemaßnahmen, durchgeführt wird. Maßgeblich sind dafür die Vorgaben des RKI zu den „Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen“ [11].

Bei der Festlegung der zur Gewebeentnahme vorgesehenen Räume ist der Kontaminationsgrad der betroffenen Körperregion zu berücksichtigen, die in nicht kontaminierte (aseptische, d. h. physiologisch keimfreie) Regionen, potenziell kontaminierte (bedingt aseptische) Regionen und kontaminierte (physiologisch besiedelte) Regionen eingeteilt werden. Zu unterscheiden ist ferner, ob es sich um eine Gewebeentnahme beim lebenden oder beim toten Spender handelt.

Aus infizierten Regionen – diese sind zu unterscheiden von physiologisch besiedelten Regionen – bzw. bei Vorliegen einer systemischen Infektion muss eine Gewebeentnahme unterbleiben. Bei Spendern von Augenhornhaut mit bakterieller Sepsis sind die Ausnahmeregeln dieser Bestimmung zu beachten (siehe Anhang I, Nr. 1.1.5. zur Richtlinie 2006/17/EG).

5.3. Ausstattung und Einrichtung

Die Betriebsräume, deren Ausrüstung und Einrichtungsgegenstände müssen leicht und wirksam zu reinigen und zu desinfizieren sein. Eine Gewebeentnahme ist in sauberen Räumen durchzuführen. Das Ziel, Kreuzkontaminationen zu verhindern, wird durch sterile Einmalinstrumente wesentlich erleichtert.

Zur Entnahme verwendete Instrumente und Bestecke müssen qualitativ hochwertig sein. Sie sind gemäß Art. 2 Abs. 7 der Richtlinie 2006/17/EG zu qualifizieren oder speziell zu zertifizieren.

Werden aus praktischen Erwägungen heraus wiederverwendbare Instrumente oder Instrumentensets benutzt, müssen diese zur Entfernung von Infektionserregern oder von anderen schädlichen Einflüssen mit einem normgerechten, in seinen Einzelschritten validierten und dokumentierten Aufbereitungsverfahren gereinigt und sterilisiert werden (vgl. Anhang IV, Nr. 1.3.9. zur Richtlinie 2006/17/EG).

Wiederverwendbare Bestecke sind regelmäßig für die Entnahme von Geweben zu inspizieren und instand zu halten (siehe hierzu auch Punkt 5.5. des GFP-Leitfadens). Instrumente und Hilfsmittel, die bei der Gewebeentnahme in direkten Kontakt mit dem entnommenen Gewebe treten, sollten in eine Einrichtungsliste aufgenommen werden. Wo immer möglich, werden mit CE-Kennzeichen versehene medizinische Instrumente und Geräte genutzt. Beteiligtes Personal ist auf geeignete Weise im Umgang mit diesen Geräten zu schulen (vgl. Anhang IV, Nr. 1.3.10. zur Richtlinie 2006/17/EG).

Bei der Entnahme von Gewebe, bei dem die Möglichkeit der Übertragung von TSE-Erregern besteht, sind bevorzugt sterile Einmalinstrumente zu verwenden. Ist dies nicht möglich, müssen die verwendeten Instrumente nach den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts zur Vorgehensweise bei möglicher Creutzfeldt-Jakob-Krankheit aufbereitet werden [12]. Grundsätzlich müssen in diesem Zusammenhang auch die Spenderausschlusskriterien nach Anhang I, Nr. 1.1.4. zur Richtlinie 2006/17/EG zur Vermeidung der Krankheitsübertragung durch Prionen berücksichtigt werden.

5.4. Raumlufttechnische Anforderungen an die Entnahmestellen

Die raumlufttechnischen Anforderungen an die Entnahmeeinrichtungen orientieren sich am Ausmaß der Invasivität, d.h. am Gefährdungsgrad des Eingriffs (bei Lebendspendern) sowie am Kontaminationsgrad der Körperregion (gilt auch bei toten Spendern) aus der die Gewebeentnahme erfolgen soll.

Für die zur Entnahme von Gewebe aus physiologisch keimfreien und potentiell kontaminierten Regionen beim Lebendspender bestimmten Räumlichkeiten gelten die gleichen Anforderungen wie für Operationsräume (Raumklasse I nach DIN 1946, Teil 4 [11]). Gleiche Bedingungen sind für die Gewebeentnahme aus physiologisch keimfreien Regionen eines verstorbenen Spenders zum Infektionsschutz des gespendeten Gewebes zu empfehlen.

Unter Anwendung aseptischer Entnahmetechniken kann bei einer Gewebeentnahme aus physiologisch keimfreien Regionen von postmortalen Spendern auch auf eine raumlufttechnische Anlage verzichtet werden, sofern im Anschluss die Keimfreiheit des entnommenen Gewebes durch ein validiertes Prüfverfahren nachgewiesen werden kann, oder bei hierfür geeignetem Gewebe, wie z.B. Knochen, Keimfreiheit durch ein validiertes Inaktivierungsverfahren hergestellt wird, dessen korrekte Durchführung im Einzelfall zu dokumentieren ist.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Verfahren zur Untersuchung der Sterilität bzw. Keimbelastung von entnommenen Geweben ist zu beachten, dass insbesondere bei großvolumigen Gewebestücken ausschließliche Abstrich- oder Abklatschuntersuchungen an deren Oberfläche nicht ausreichend sicher sind [13]. Soweit möglich, sind in diesen Fällen daher Spül- bzw. Durchspüluntersuchungen oder Anreicherungsverfahren anzuwenden. Vor der Anwendung von Inaktivierungsverfahren ist ggf. auch eine Bestimmung der Eingangskeimbelastung (Bioburden) erforderlich, um sicherzustellen, dass die Kapazität des vorgesehenen Verfahrens zur Inaktivierung nicht überschritten wird.

Für die Gewebeentnahme aus physiologisch besiedelten Arealen von toten Spendern ist aus infektionspräventiver Sicht keine raumlufttechnische Anlage erforderlich. Gleiches gilt unter diesen Bedingungen beim Lebendspender, sofern sich hieraus, nach dem jeweils aktuellen Kenntnisstand der medizinischen Wissenschaft und Technik, kein erhöhtes Entnahme- bzw. Infektionsrisiko für ihn ergibt.

5.5. Inbetriebnahme, Wartung und Instandsetzung

Die Qualifizierung, d.h. die technische und hygienische Abnahmeprüfung, raumlufttechnischer Anlagen in OP-Sälen und anderen Betriebsräumen zur Gewebeentnahme muss vor deren Inbetriebnahme anhand einer Musterlastanordnung unter Berücksichtigung der einschlägigen Richtlinien (DIN 1946, Teil 4 oder ggf. VDI 2167-1) durchgeführt werden. Filterdichtsitz, Lecktest und Requalifizierungen sollten regelmäßig, mindestens aber alle zwei Jahre bzw. nach Eingriffen an der Endfilterstufe wiederholt werden.

Geräte, Instrumente oder andere Ausrüstungsgegenstände einer Entnahmeeinrichtung, die für die sichere Durchführung einer Gewebeentnahme kritisch sind, müssen nach den Anweisungen des Herstellers vorbeugend und regelmäßig gewartet werden (vgl. Anhang IV, Nr. 1.3.8. zur Richtlinie 2006/17/EG). Aus Gründen der Qualitätssicherung und Nachverfolgbarkeit ist daher zu empfehlen, diese Ausrüstungsgegenstände in einen Wartungsplan aufzunehmen. Aus einem geeigneten Wartungsplan muss ersichtlich werden, wie häufig, zu welchen Zeitpunkten und durch wen die Wartungen durchzuführen sind. Empfindliche und häufig benutzte Geräte (z.B. Autoklaven für die Sterilisation von OP-Instrumenten) sollten engeren Wartungszeiträumen unterworfen werden. Ausrüstungen mit einer kritischen Messfunktion sind zu kalibrieren. Wartungen sind von qualifizierten Fachkräften auszuführen.

Falls bestimmte Wartungen nicht von hierfür qualifiziertem Personal der Entnahmeeinrichtung durchgeführt werden können, sind Wartungsverträge mit Fachfirmen abzuschließen. Die beauftragende Entnahmeeinrichtung sollte sich von der Qualifikation des Personals überzeugen. Zeitintervalle und Wartungsumfang sollten im Wartungsvertrag festgelegt werden. Die Dokumentation der Wartung ist zu archivieren. Die Überwachung und Einhaltung von Wartungsplänen obliegt der verantwortlichen ärztlichen Person der Entnahmeeinrichtung.

Anlagen, Geräte und OP-Instrumente sowie andere für die Sicherheit und Qualität der Entnahme kritischen Instrumente, Bestecke oder Ausrüstungsgegenstände die nicht mehr funktionstüchtig sind, müssen Instand gesetzt oder ausgetauscht werden. Neue und in Stand gesetzte, für eine Gewebeentnahme kritische Ausrüstungsgegenstände sind bei der Installation zu testen bzw. vor ihrer (Wieder)Inbetriebnahme auf ihre sachgemäße Funktion zu prüfen oder zu (re)validieren.

6. Hygiene

6.1. Hygienemaßnahmen und Hygieneplan der Entnahmeeinrichtungen

Nach dem Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG) muss in Krankenhäusern und Einrichtungen für stationäres oder ambulantes Operieren ein Hygieneplan bestehen (Hygieneplan nach § 36 Abs. 1 IfSG bzw. Unfallverhütungsvorschrift Gesundheitsdienst (UVV), BGV C8 (bisherige VBG 103) (Anhang 2)) [14]. Entsprechend dieser Bestimmung müssen auch Entnahmeeinrichtungen über einen regelmäßig aktualisierten Hygieneplan verfügen.

Der erforderliche Hygieneplan richtet sich nach den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) und setzt sich aus einzelnen fach- und tätigkeitsbezogenen Hygieneanleitungen zusammen (entsprechende Vorgaben hierzu, wie z.B. zur Infektionsprävention in Pflege, Diagnostik und Therapie, zur Reinigung, Desinfektion, Sterilisation und zur Betriebsorganisation in speziellen Bereichen, finden sich auf der Homepage des RKI (www.rki.de) unter: Infektionsschutz ➧ Krankenhaushaushygiene ➧ Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention), die sowohl zum Schutz des Spenders (bei Lebendspendern), zum Schutz des entnommenen Gewebes (gilt auch bei verstorbenen Spendern) als auch zum Schutz des Personals schriftlich festzulegen und zu beachten sind. Anforderungen an die Hygiene bei ambulant oder stationär durchgeführten invasiven Eingriffen (und damit auch an eine ambulant oder stationär durchgeführte Gewebeentnahme) unterscheiden sich im Übrigen nicht [11].

Ein geeigneter Hygieneplan berücksichtigt alle erforderlichen technischen und betrieblich-organisatorischen Maßnahmen. Ziel ist auch hier die Verhinderung von Infektionen durch Mikroorganismen sowie von schädigenden Einflüssen durch erforderliche Reinigungs-, Desinfektions-, Sterilisations-, Ver- und Entsorgungsmaßnahmen einschließlich der regelmäßigen Anleitung von Personal zu hygienegerechtem Verhalten.

Die entsprechend erforderlichen Hygienemaßnahmen sind je Tätigkeitsbereich zu beschreiben. Im Hygieneplan ist festzulegen, wann welche Maßnahmen wie und von wem durchzuführen sind und welcher Mitarbeiter der Entnahmeeinrichtung ggf. für die Einhaltung einzelner Maßnahmen verantwortlich ist.

Der zu regelnde Bereich umfasst sowohl die Personalhygiene, die Hygienemaßnahmen an der entnehmenden Stelle, einschließlich mikrobiologischer Überwachungen und die speziellen hygienischen Anforderungen an die jeweilige Gewebeentnahme. Spezielle Anforderungen an einen Hygieneplan werden ggf. auch mit dem Hersteller bzw. dem Be- oder Verarbeiter festgelegt.

Die Durchführung der Hygienemaßnahmen – insbesondere die der arbeitstäglichen Reinigung und Desinfektion der Entnahmeräumlichkeiten – ist in angemessener Form zu dokumentieren.

Die Überwachung und Einhaltung des Hygieneplans in einer klinischen Einrichtung unterliegt in der Regel einem hygienebeauftragten Arzt in Abstimmung mit dem zuständigen Fachpersonal (Hygienefachkraft, Krankenhaushygieniker). Für die Einhaltung aller notwendigen hygienischen Maßnahmen in einer Entnahmeeinrichtung, die nicht über diese personelle Ausstattung verfügt, ist die verantwortliche ärztliche Person zuständig.

6.2. Spezielle hygienische Maßnahmen von Entnahmepersonal und für Spender vor, während und nach der Spende

Auch hier gelten die Empfehlungen des RKI, die in den Mitteilungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beschrieben sind [11]. Sie beinhalten detaillierte Anforderungen an die durchzuführenden hygienischen Maßnahmen.

Erfolgt die Gewebeentnahme aus sterilen oder bedingt kontaminierten Bereichen so gelten die gleichen Bedingungen wie für Operationen (Bereichskleidung, präoperative Händedesinfektion, sterile Handschuhe und Operationskleidung einschließlich Mund-Nasen-Schutz, Kopfbedeckung, Schuhe, gründliche Desinfektion/Antiseptik der Haut der Entnahmestelle).

Erfolgt die Entnahme aus physiologisch besiedelten Arealen, so muss diese mit sterilem Instrumentarium und (mindestens) mit sterilen Handschuhen und Mund-Nasen-Schutz vorgenommen werden. Gleiche Bedingungen gelten für die Gewebeentnahme bei verstorbenen Spendern, wobei auch hier der operative Zugang auf den Ort der Entnahme zu beschränken ist. Es ist ein lokal steriler Bereich mit sterilem Abdeckmaterial vorzubereiten (vgl. Anhang IV, Nr. 1.3.3. zur Richtlinie 2006/17EG).

Vor Haut und Schleimhaut durchdringenden Eingriffen ist eine Desinfektion/Antiseptik des Entnahmegebiets erforderlich. Dieselben Anforderungen gelten für die Entnahme von Haut- oder Schleimhautzellen.

Darüber hinaus müssen vor dem Hintergrund des Anhangs IV, Nr. 1.3.7. zur Richtlinie 2006/17/EG Verfahren und Protokolle vorhanden sein, die das Risiko einer Kontaminierung der Gewebe bzw. Zellen durch möglicherweise mit einer übertragbaren Krankheit infiziertes Personal minimieren. Es sind daher regelmäßige Gesundheitskontrollen für beteiligtes Entnahmepersonal zu empfehlen. Die verantwortliche ärztliche Person der Entnahmeeinrichtung muss entscheiden, welche Maßnahmen in Bezug auf Mitarbeiter ergriffen werden müssen, von denen ein nicht vertretbares mikrobiologisches Risiko ausgehen könnte.

7. Personelle Ausstattung

7.1. Personal in Schlüsselstellung und assistierendes Personal

Beim lebenden Spender darf die Entnahme von menschlichem Gewebe zur Herstellung eines Arzneimittels – einschließlich eines zur Verwendung in einer klinischen Prüfung bestimmten Prüfpräparats (§ 3 Abs. 3 GCP-V) – gemäß § 8 Abs. 1 Satz 1 Nr. 4 TPG nur von einem Arzt vorgenommen werden. Abweichend hiervon kann die Entnahme bei verstorbenen Spendern gemäß § 3 Abs. 1 Satz 2 TPG auch durch anderes hierfür qualifiziertes Personal unter der Verantwortung und nach fachlicher Weisung eines Arztes durchgeführt werden.

Treten bei einer Gewebeentnahme unerwartete Probleme auf (z.B. bei verstorbenen Spendern mit vorher nicht bekannten Darmverletzungen), muss der für die Entnahme verantwortliche Arzt die weitere Spendereignung feststellen.

Assistierendes Personal muss entsprechend des jeweiligen Entnahmevorgangs mit angemessener Qualifizierung und in ausreichender Zahl vorhanden sein, um einen sicheren und reibungslosen Entnahmevorgang zu ermöglichen. Auch für diesen Personenkreis müssen klare, dokumentierte und aktuelle Aufgabenbeschreibungen bestehen, die, z.B. in Form von SOPs, im zugehörigen Qualitätshandbuch hinterlegt werden. Die jeweils zugeordneten Aufgaben, Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten müssen für assistierendes Personal verständlich sein.

7.2. Schulung und Schulungsnachweise beteiligter Personen

Personen die Gewebe entnehmen, müssen vor ihrer ersten selbstständigen Entnahme eine für diesen Zweck absolvierte Schulung erhalten. Die Schulung kann entweder durch einen autorisierten Ausbilder des Herstellers mit einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG bzw. des Be- oder Verarbeiters mit einer Erlaubnis nach § 20c AMG oder durch einen – für das jeweilige Verfahren und die Technik der Entnahme – bereits geschulten, qualifizierten ärztlichen Mitarbeiter der Entnahmeeinrichtung durchgeführt werden (vgl. Art. 2 Abs. 2 der Richtlinie 2006/17/EG).

Ausgehend von der Spenderauswahl, der Spenderaufklärung, der Entnahmetechnik bis hin zur Kennzeichnung, Verpackung, Lagerung und Rückverfolgbarkeit des entnommenen Gewebes muss die Schulung alle theoretischen und praktischen Aspekte berücksichtigen. Hierzu gehören auch alle relevanten Sicherheits-, Hygiene, Gesundheits- und Dokumentationsvorschriften sowie entsprechende ethische, rechtliche und gesetzliche Bestimmungen.

Operations- und Entnahmetechniken sollten ausführlich erläutert und demonstriert werden und wenn nötig vom Auszubildenden an unbedenklichen Simulationsobjekten geübt werden. Notwendige Hilfsmittel und Unterrichtsunterlagen sind dem Schulungsteilnehmer bereitzustellen.

Soweit erforderlich, sind auch für Personen, die Gewebe entnehmen (d.h. Ärzte oder im Fall der Entnahme beim toten Spender ggf. anderweitig hierfür qualifizierte Personen), regelmäßige Weiterbildungsmaßnahmen durchzuführen. Dies gilt insbesondere bei Änderungen von Entnahmetechniken und -verfahren sowie im Zuge neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Ein- und Ausschlusskriterien für Gewebespender und zur Hygiene.

Assistierendes Personal für die Entnahme muss in regelmäßigen Abständen geschult werden, wobei die Schulung auch hier alle relevanten Aspekte des Qualitätssicherungssystems berücksichtigen muss. Die Schulung von assistierendem Personal obliegt dem Zuständigkeitsbereich der verantwortlichen ärztlichen Person. Schulungen müssen mit Angabe des Datums und durch Unterschrift des Ausbilders dokumentiert und archiviert werden.

7.3. Fremd- und Zusatzpersonal

Wird für bestimmte Tätigkeiten oder Aufgaben einer Entnahmeeinrichtung Fremdpersonal eingesetzt, z.B. für Reinigungs- und Desinfektionsarbeiten der Betriebsräume, muss sichergestellt werden, dass dieses Personal für die durchzuführenden Arbeiten geeignet ist. Mit den Leistungserbringern sind entsprechende Verträge abzuschließen. Auch Zusatz- oder Fremdpersonal muss regelmäßig geschult werden, dies gilt insbesondere hinsichtlich der hygienischen Anforderungen der Entnahmeeinrichtung.

8. Inspektionen und Audits

8.1. Selbstinspektionen

Einer Entnahmeeinrichtung sind regelmäßige Selbstinspektionen zu empfehlen. Sie sollten mindestens alle zwei Jahre durchgeführt werden. Es ist ein Selbstinspektionsplan zu erstellen. Das Ergebnis einer Inspektion ist schriftlich zu fixieren. Gefundene Missstände müssen schriftlich festgehalten und zeitnah behoben werden. Entnahmeeinrichtungen können die Selbstinspektion auch von einem beauftragten und hierfür qualifizierten Unternehmen durchführen lassen. In diesem Fall sind unter Beachtung der Vorgaben des § 9 AMWHV entsprechende schriftliche Verträge abzuschließen.

8.2. Auditierung durch Hersteller bzw. Be- oder Verarbeiter

Entnahmeeinrichtungen können von einem Hersteller bzw. Be- oder Verarbeiter im Vorfeld der Beantragung oder im Rahmen einer bereits bestehenden Erlaubniserteilung zur Gewebeentnahme auditiert werden. In der Regel wird der Entnahmeeinrichtung ein Fragebogen übersandt, der beantwortet werden muss. Eine praktische Überprüfung vor Ort kann angeschlossen werden, um die schriftlichen Aussagen der Entnahmeeinrichtung zu verifizieren.

8.3. Behördliche Inspektionen

Behördeninspektionen können angekündigt oder auch unangekündigt erfolgen. Im angekündigten Fall werden die wesentlichen Dokumente der Entnahmeeinrichtung zur Qualitätssicherung von der Behörde in der Regel vorab überprüft. Eine örtliche Begehung der Entnahmeeinrichtung kann sich anschließen und liegt im Ermessen der Behörde.

Es liegt ebenso im Ermessen der Behörde, von einer Besichtigung der Entnahmeeinrichtung vor der Erlaubniserteilung abzusehen (§ 20b Abs. 1 Satz 4 AMG). Über die Durchführung einer Inspektion wird ein Bericht erstellt und der Einrichtung übersandt (§ 4 Abs. 7 AMGVwV). Gefundene Mängel müssen entsprechend der behördlichen Aufforderung behoben werden.

9. Voraussetzungen zur Entnahme von menschlichen Geweben oder Zellen

9.1. Gesetzliche Bestimmungen

Menschliche Gewebe i. S. d. § 1a Nr. 4 TPG und damit auch einzelne Zellen zur Verwendung bei Menschen, wozu auch der Zweck der Herstellung eines Arzneimittels einschließlich eines Prüfpräparats zählt, können sowohl von postmortalen Spendern (z.B. Augenhornhäute, Haut, Knochen, Gefäße oder Herzklappen) als auch von Lebendspendern (z.B. Knochenmark, Femurköpfe bei Implantation einer primären Hüftendoprothese oder Knorpelgewebe für die autologe Chondrozyten-Transplantation) für eine gerichtete oder ungerichtete Spende (bezogen auf den Empfänger) gewonnen werden.

Diesbezügliche europarechtliche Vorgaben sind in Art. 2 der Richtlinie 2006/17/EG enthalten. Die in deren Umsetzung erlassenen nationalen Bestimmungen zu den Voraussetzungen für die Gewebeentnahme bei toten Spendern sind in Abschnitt 2 des TPG in den §§ 3 bis 7 TPG und für Lebensspender im Abschnitt 3 des TPG in den §§ 8 bis 8c TPG enthalten. Darüber hinaus müssen die Vorgaben des § 8d TPG sowie die Bestimmungen des § 9 TPG erfüllt werden.

Nach § 8d TPG ist die Entnahmeeinrichtung dazu verpflichtet:

(1) die Anforderungen an die Entnahme von Geweben nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzuhalten, insbesondere an die Spenderidentifikation, das Entnahmeverfahren und die Spenderdokumentation

(2) sicherzustellen, dass nur Gewebe von Spendern entnommen werden, bei denen eine ärztliche Beurteilung nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik ergeben hat, dass der Spender dafür medizinisch geeignet ist

(3) sicherzustellen, dass die für Spender nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik erforderlichen Laboruntersuchungen in einem Untersuchungslabor nach § 8e TPG durchgeführt werden

(4) sicherzustellen, dass die Gewebe für die Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung oder Aufbewahrung nur freigegeben werden, wenn die ärztliche Beurteilung nach Nummer 2 und die Laboruntersuchung nach Nummer 3 ergeben haben, dass die Gewebe für diese Zwecke geeignet sind

(5) bei lebenden Spendern vor und nach der Entnahme Maßnahmen für eine erforderliche medizinische Versorgung sicherzustellen

(6) eine Qualitätssicherung für die Maßnahmen nach den Nummern 2 bis 5 sicherzustellen

Gemäß § 9 Abs. 2 TPG hat die mögliche Entnahme und Übertragung eines vermittlungspflichtigen Organs Vorrang vor der Entnahme von Geweben. Sie darf durch eine Gewebeentnahme nicht beeinträchtigt werden. Die Entnahme von Geweben bei einem möglichen Spender vermittlungspflichtiger Organe nach § 11 Abs. 4 Satz 2 TPG ist erst dann zulässig, wenn eine von der Koordinierungsstelle beauftragte Person dokumentiert hat, dass die Entnahme oder Übertragung von vermittlungspflichtigen Organen nicht möglich ist oder durch die Gewebeentnahme nicht beeinträchtigt wird (siehe hierzu auch § 11 Abs. 4 Satz 3 und 4 TPG).

9.2. Allgemeine und spezielle Auswahlkriterien für Gewebespender

Geeignete Ein- und Ausschlusskriterien für Gewebespender müssen sowohl den Sicherheitsanforderungen für Spender als auch den Sicherheits- und Qualitätsanforderungen für Empfänger gerecht werden. Das bedeutet, dass bei Lebendspendern durch die Gewebeentnahme kein Leben oder Gesundheit beeinträchtigender Schaden entstehen darf und dass die entnommenen Gewebe oder deren Zubereitungen nach Übertragung beim Empfänger die therapeutisch gewünschte Wirkung ohne unverhältnismäßige Nebenwirkungen erzielen können (siehe hierzu auch § 8 Abs. 1 Satz 1 TPG).

Die Auswahlkriterien für Spender beruhen daher vor dem Hintergrund der einleitenden Ausführungen des Anhangs I zur Richtlinie 2006/17/EG auf einer Risikoanalyse im Zusammenhang mit der Verwendung der spezifischen Gewebe. Anzeichen für solche Risiken sind durch die körperliche Untersuchung, eine Anamnese, biologische Untersuchungen, die postmortale Untersuchung bei verstorbenen Spendern und durch sonstige hierfür geeignete Untersuchungen zu ermitteln.

Falls die Spende nicht aufgrund einer dokumentierten Risikobewertung gerechtfertigt ist, die von dem entnehmenden Arzt durchgeführt wird, sind Spender von der Spende auszuschließen, sofern eine der Voraussetzungen, bzw. Ausschlusskriterien des Anhang I (für Spender von Geweben und Zellen, ausgenommen Spender von Keimzellen) oder des Anhang III (für Spender von Keimzellen) der Richtlinie 2006/17/EG auf sie zutrifft.

Bestehen für Gewebe zusätzliche oder speziell auf sie ausgerichtete Auswahlkriterien für Spender, wie z.B. in Deutschland mit den Bestimmungen des bereits erwähnten Transplantationsgesetzes, den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Hämotherapie, zu Knochen, Augenhornhäuten oder anderen Geweben und Zellen (siehe hierzu auch Punkt 19.2. des GFP-Leitfadens), den Empfehlungen medizinischer Fachgesellschaften, wie die der Deutschen Gesellschaften für Unfallchirurgie sowie Orthopädie und Orthopädische Chirurgie zur autologen Chondrozyten-Transplantation oder von Seiten der belieferten Hersteller bzw. Be- oder Verarbeiter, sind auch diese Vorgaben zur Beurteilung der Spendertauglichkeit zu berücksichtigen.

Ferner ist den jeweils zuständigen medizinischen Fachgesellschaften in diesem Zusammenhang zu empfehlen, weitere, d.h. entsprechend gewebstypische Auswahlkriterien für Spender oder auch Empfänger zu definieren und festzulegen, falls solche Richtlinien oder Empfehlungen für bestimmte Gewebe oder Zellen, hieraus hergestellter Zubereitungen und deren indikationsbezogener therapeutischer Anwendung in Anbetracht evidenzbasierter Erkenntnisse sinnvoll sind und noch nicht bestehen.

Ein- und Ausschlusskriterien für Gewebespender einschließlich der erforderlichen Labortests und Freigabeverfahren müssen im QS-System der Entnahmeeinrichtung festgelegt werden, wobei die einschlägigen gesetzlichen Vorgaben und Richtlinien, insbesondere des § 8d TPG, sowie der jeweils aktuelle Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen sind.

9.3. Laboruntersuchungen zur Prüfung der Spendereignung

Die im Zusammenhang mit der Risikobewertung und des Ausschlusses eines Spenders erforderlichen Laboruntersuchungen sowie die Anforderungen an deren Durchführung sind in Art. 4 der Richtlinie 2006/17/EG i. V. m. den Anhängen II und III für lebende und tote Spender, die autologe und allogene Spende sowie für die Spende von Keimzellen (einschließlich Partnerspende und Spende von Dritten) beschrieben.

Obligatorische Tests für Spender (ausgenommen Keimzellspender) gemäß Artikel 4 Abs. 1 und dem Anhang II, Nr. 1 zur Richtlinie 2006/17/EG sind serologische Untersuchungen zu HIV-1, HIV-2, HBV und HCV sowie zu Syphilis, wobei unter bestimmten Bedingungen und je nach Vorgeschichte des Spenders und den Merkmalen der gespendeten Gewebe oder Zellen zusätzliche Laboruntersuchungen erforderlich sein können (z.B. RhD, HLA, Malaria, CMV, Toxoplasma, EBV, Trypanosoma cruzi).

Die jeweils erforderlichen Laboruntersuchungen für Gewebespender gemäß des im Lichte des Art. 4 der Richtlinie 2006/17/EG zu interpretierenden § 8d Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 TPG dürfen nach § 8e TPG nur von einem Untersuchungslabor vorgenommen werden, dem eine Erlaubnis nach § 20b Abs. 1 AMG erteilt worden ist oder das unter vertraglicher Bindung mit einem Hersteller oder Be- oder Verarbeiter tätig ist, dem die Erlaubnis für die vertragliche Tätigkeit des Untersuchungslabors erteilt wurde (§ 20b Abs. 2 AMG).

Das Untersuchungslabor ist dabei verpflichtet, eine Qualitätssicherung für die nach § 8d Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 TPG vorgeschriebenen Laboruntersuchungen sicherzustellen. Die Art der für Laboruntersuchungen angewandten Verfahren ist gemäß Anhang II, Nr. 2.1. zur Richtlinie 2006/17/EG mit Blick auf den Verwendungszweck nach dem Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Prüfverfahren müssen regelmäßig dahingehend bewertet werden, ob sie noch valide sind und müssen ggf. revalidiert werden.

Erforderliche Laboruntersuchungen sind nach zuvor erstellten Standardarbeitsanweisungen (Prüfanweisung) durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von den Festlegungen der Spezifikation müssen dokumentiert und gründlich untersucht werden.

Die für die Laborergebnisse verantwortliche Person hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist.

Laboruntersuchungen zur Feststellung der Spendereignung können auch durch den Hersteller bzw. den Be- oder Verarbeiter durchgeführt werden, sofern dies in einem entsprechenden Vertrag mit der Entnahmeeinrichtung geregelt ist (siehe hierzu auch Punkt 3.3. des GMP-Leitfadens). Wenn das Untersuchungslabor über keine eigene Erlaubnis nach § 20b Abs. 1 AMG verfügt, hat der Hersteller bzw. der Be- oder Verarbeiter gemäß § 20b Abs. 1 Satz 3 Nr. 4 AMG eine Qualitätssicherung für die nach § 8d Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 TPG vorgeschriebenen Laboruntersuchungen sicherzustellen.

10. Spende- und Entnahmeverfahren

10.1. Einwilligung und Spenderidentifizierung

Gemäß § 8 Abs. 2 Satz 4 TPG muss vor der Gewebeentnahme bei lebenden Spendern der Arzt bestätigen und dokumentieren, dass die Spendeeinwilligung nach § 8 Abs. 2 Satz 1 und 2 TPG vorliegt. Im Lichte des Anhangs IV, Nr. 1.1.1. zur Richtlinie 2006/17/EG ist auch die zuverlässige Spenderidentifikation zu dokumentieren.

Der Spenderaufklärung – insbesondere auch im Sinne der Guten Fachlichen Praxis – kommt für die Spendeeinwilligung eine ganz wesentliche Bedeutung zu. In § 8 Abs. 2 Satz 1 TPG wurde daher präzisiert, dass der Spender durch einen Arzt in verständlicher Form aufzuklären ist über:

(1) den Zweck und die Art des Eingriffs
(2) die Untersuchungen sowie das Recht, über deren Ergebnisse unterrichtet zu werden
(3) die Maßnahmen, die dem Schutz des Spenders dienen, sowie den Umfang und mögliche, auch mittelbare Folgen und Spätfolgen der beabsichtigten Gewebeentnahme für seine Gesundheit
(4) die ärztliche Schweigepflicht
(5) die zu erwartende Erfolgsaussicht der Gewebeübertragung und sonstige Umstände, denen er eine Bedeutung für die Spende beimisst
(6) die Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten

Ein weiterer, wichtiger Hintergrund der Spenderaufklärung ist, dass eine Gewebeentnahme – auch wenn sie von einem Arzt nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik durchgeführt wird – im juristischen Sinne eine tatbestandsmäßige Körperverletzung darstellt. Um eine Gewebeentnahme rechtmäßig vornehmen zu können, bedarf es daher zu ihrer Rechtfertigung der Einwilligung des Spenders.

Die alleinige schriftliche Aufklärung in Form der vielfach verwendeten Aufklärungsbögen erfüllt nicht die von der Rechtssprechung gesetzten Erfordernisse an eine Aufklärung. Die Aufklärung hat daher grundsätzlich durch ein Arzt-Patienten-Gespräch zu erfolgen. In diesem Gespräch ist dem Spender die Möglichkeit der Nachfrage zu geben. Seine Fragen müssen vollständig und richtig beantwortet werden. Bestehende Risiken dürfen nicht verharmlost werden. Der Spender muss darüber informiert werden, dass seine Einwilligung Voraussetzung für die Gewebeentnahme ist.

Ist der Spender gleichzeitig Empfänger müssen ggf. bestehende Behandlungsalternativen angesprochen werden (gleiches ist auch bei der Empfängeraufklärung zu beachten, wenn Spender und Empfänger nicht personenidentisch sind). Dies gilt insbesondere für solche Alternativmethoden, die bei vergleichbarer therapeutischer Wirksamkeit mit einem geringeren Risikopotential für Spender oder Empfänger verbunden sind.

Nach erfolgter Aufklärung soll der Spender in der Lage sein, das „Für und Wider“ des Eingriffs und der Spende eigenständig abzuwägen, um so sein Selbstbestimmungsrecht in angemessener Art und Weise wahrnehmen zu können. Dazu gehört nach der Guten Fachlichen Praxis auch, dass ihm eine angemessene Bedenkzeit eingeräumt wird, damit er die Informationen des Arztes verarbeiten und abwägen kann. Der Spender soll seine Entscheidung ohne Zeitdruck treffen können. Wie lang eine ausreichende Bedenkzeit ist, richtet sich nach dem Einzelfall, unter anderem auch nach dem Risiko der Entnahme.

Für das Aufklärungsgespräch ist es außerdem erforderlich, dass der Spender die volle Entscheidungsfreiheit besitzt. Wenn z.B. bereits Schlafmittel oder andere Sedativa verabreicht wurden, verfügt er nicht mehr über die erforderliche Entscheidungsfreiheit.

Die Aufklärung zur Spende muss von einem fachkundigen Arzt vorgenommen werden, der auch entsprechende Sachkenntnisse in der jeweiligen Gewebeentnahme haben muss. Im Falle der Gewebeentnahme von lebenden Spendern zur allogenen Verwendung muss der Spender gemäß § 8 Abs. 2 Satz 3 TPG – außer im Falle der Knochenmarkspende – in Anwesenheit eines weiteren Arztes aufgeklärt werden.

Die Anwesenheit eines weiteren Arztes bei der Aufklärung ist jedoch bei der Gewebeentnahme im Rahmen einer medizinischen Behandlung (§ 8b TPG – z.B. Femurkopfentnahme bei der Primärimplantation einer Hüftendoprothese) und bei der Entnahme von Gewebe zur Rückübertragung (§ 8c TPG – z.B. autologe Chondrozyten-Transplantation) nicht erforderlich.

Nicht notwendig ist, dass der aufklärende Arzt auch derjenige ist, der später das Gewebe entnimmt. Eine Aufklärung durch Pflegepersonal ist unzulässig. Bei Vorliegen einer fehlerhaften Aufklärung, z.B. auch bei Aufklärung nach bereits durchgeführter Spende, ist von einer unwirksamen Einwilligung auszugehen. Eine Gewebeentnahme ohne Einwilligung des Spenders ist ethisch nicht vertretbar, strafbar und ist daher zu unterlassen. Es ist in diesem Zusammenhang auch zu empfehlen, standardisierte Aufklärungsbögen zu verwenden, damit alle Aspekte und Risiken der Spende berücksichtigt und keine relevanten Inhalte der Aufklärung übersehen werden. Ist ein Spender der deutschen Sprache nicht ausreichend mächtig, muss die Aufklärung mit Hilfe eines geeigneten Übersetzers durchgeführt werden.

Es ist ergänzend im Lichte des Anhangs IV, Nr. 1.1.2. zur Richtlinie 2006/17/EG darauf hinzuweisen, dass ein lebender Spender zu bestätigen hat, dass er alle Angaben im Zusammenhang mit der Gewebespende nach bestem Wissen und Gewissen gemacht hat. Gemäß § 8 Abs. 3 Satz 1 TPG ist die Entnahme auch nur dann zulässig, wenn der Spender sich zu einer ärztlich empfohlenen Nachbetreuung bereit erklärt hat.

Nach § 8 Abs. 2 Satz 4 TPG ist die Spendeeinwilligung schriftlich mit Angabe der Unterschrift des Spenders oder seines gesetzlichen Vertreters, des aufklärenden Arztes und – sofern erforderlich – der Unterschrift des weiteren Arztes zu dokumentieren. Die Niederschrift soll zur Dokumentation des Zeitpunktes der Aufklärung datiert werden.

Sie muss auch eine Angabe über die versicherungsrechtliche Absicherung der gesundheitlichen Risiken des Entnahmeeingriffs enthalten. Der Spender kann seine Einwilligung schriftlich oder mündlich widerrufen.

Bei Minderjährigen ist für eine Fremdspende nur die Entnahme von Knochenmark zulässig und zwar nur dann, wenn die zusätzlichen Anforderungen des § 8a TPG erfüllt sind. Der gesetzliche Vertreter eines minderjährigen Spenders ist entsprechend der vorstehend beschriebenen Art und Weise aufzuklären. Auch der Minderjährige selbst ist aufzuklären, soweit dies im Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist. Eine von ihm zum Ausdruck gebrachte Ablehnung der Entnahme ist zu beachten.

Bei toten Spendern ist eine Gewebeentnahme im Inland nur dann zulässig, wenn ihr Hirntod nach den einschlägigen Richtlinien der Bundesärztekammer festgestellt worden ist (§§ 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2, 16 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 TPG). Im Übrigen richtet sich bei toten Spendern die Zulässigkeit der Gewebeentnahme nach § 4 TPG. Sie ist hiernach nur zulässig, sofern der Spender in die Entnahme schriftlich eingewilligt hat. Fehlt es an einer solchen Einwilligung und liegt auch kein schriftlicher Widerspruch des potentiellen Spenders vor, so ist der nächste Angehörige (§ 1a Nr. 5 TPG) des Spenders zu befragen, ob ihm eine Erklärung des Verstorbenen zur Gewebespende bekannt ist. Ist dies nicht der Fall, so ist die Entnahme nur zulässig, wenn ein Arzt den nächsten Angehörigen über eine in Betracht kommende Gewebeentnahme unterrichtet hat und dieser zugestimmt wurde. Kommt eine Entnahme von Organen und Geweben in Betracht, soll die Einholung der Zustimmung zusammen erfolgen (einzügige Aufklärung). Der nächste Angehörige ist darauf hinzuweisen, dass er bei seiner Entscheidung den mutmaßlichen Willen des Verstorbenen zu berücksichtigen hat. Der Arzt hat bei der Befragung festzustellen, ob der nächste Angehörige in den letzten zwei Jahren vor dem Tot des Spenders persönlichen Kontakt zu diesem hatte. Hatte der Verstorbene die Entscheidung über die Gewebeentnahme einer anderen Person übertragen, so tritt diese an die Stelle des nächsten Angehörigen.

Im Falle der Entnahme von Geweben bei toten Föten und Embryonen sind die Vorgaben des § 4a TPG maßgeblich.

10.2. Spenderevaluierung (dieser Abschnitt gilt nicht für die Partnerspende von Keimzellen und für autologe Spender)

Zu den gemäß § 8d Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 TPG nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzuhaltenden Anforderungen an das Entnahmeverfahren zählt vor dem Hintergrund des Anhangs IV, Nr. 1.2.1. zur Richtlinie 2006/17/EG, dass die einschlägigen medizinischen und verhaltensbezogenen Informationen zur Spenderevaluierung von einer hierzu befugten Person nach den unter Punkt 11 (Spenderdokumentation) des vorliegenden GFP-Leitfadens beschriebenen Anforderungen zu erheben und zu dokumentieren sind.

Zur Erhebung der entsprechenden Informationen sind verschiedene zweckdienliche Quellen zu nutzen, darunter mindestens eine Befragung des Spenders – sofern es sich um einen lebenden Spender handelt – sowie ggf. folgende Informationsquellen (vgl. Anhang IV, Nr. 1.2.2. zur Richtlinie 2006/17/EG):

(1) die Krankenakte des Spenders
(2) bei verstorbenen Spendern die Befragung einer Person, die den Spender gut kannte
(3) eine Befragung des behandelnden Arztes
(4) eine Befragung des Hausarztes
(5) der Autopsiebericht

Darüber hinaus ist beim verstorbenen Spender und – sofern gerechtfertigt – beim lebenden Spender eine körperliche Untersuchung durchzuführen, um etwaige Anzeichen zu erkennen, die allein bereits für den Ausschluss des Spenders ausreichen oder die anhand der medizinischen und persönlichen Vorgeschichte des Spenders überprüft werden müssen. Die gesamte Spenderakte ist unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie 2006/17/EG (Anhang IV, Nr. 1.2.4.) von einem qualifizierten Angehörigen eines Gesundheitsberufs auf die Eignung des Spenders zu überprüfen und zu bewerten sowie mit Angabe des Datums von ihm zu unterschreiben.

10.3. Entnahmeverfahren für Gewebe

Die jeweiligen Entnahmeverfahren müssen der Art der Spende und der gespendeten Gewebe angemessen sein. Entsprechend der Forderung des Anhang IV, Nr. 1.3. zur Richtlinie 2006/17/EG müssen die verwendeten Entnahmetechniken und -verfahren die Sicherheit und Gesundheit des lebenden Spenders gewährleisten und diejenigen Eigenschaften der Gewebe schützen, die für ihre vorgesehene klinische Verwendung erforderlich sind. Darüber hinaus muss das verwendete Entnahmeverfahren das Risiko einer mikrobiellen Kontamination oder einer anderen schädlichen Verunreinigung minimieren, insbesondere dann, wenn die Gewebe und Zellen anschließend nicht sterilisiert werden können (vgl. 2006/17/EG, Anhang IV, Nr. 1.3.2.).

Unabhängig davon, ob es sich beim Spender um eine lebende oder tote Person handelt, ist die Entnahme und alle mit ihr zusammenhängenden Maßnahmen unter Achtung der Würde des Spenders in einer der ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechenden Weise durchzuführen. Beim toten Spender bedeutet dies auch, dass sobald Gewebe oder Zellen entnommen wurden, sein Leichnam wieder so herzustellen ist, dass er größtmögliche Ähnlichkeit mit seiner ursprünglichen anatomischen Form aufweist (vgl. 2006/17/EG, Anhang IV, Nr. 1.3.5.). Der Leichnam des Spenders muss in würdigem Zustand zur Bestattung übergeben werden. Vor der Übergabe an den Bestatter ist dem nächsten Angehörigen Gelegenheit zu geben, den Leichnam zu sehen (§ 6 Abs. 2 TPG).

Weitere Anforderungen an die Entnahme von Geweben bei lebenden und toten Spendern hinsichtlich der apparativen, räumlichen, hygienischen und personellen Ausstattung sind unter den Punkten 5 bis 7 des vorliegenden GFP-Leitfadens beschrieben.

10.4. Entnahmeanweisungen und Entnahmeprotokoll

Zu den gemäß § 8d Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 TPG nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzuhaltenden Anforderungen an das Entnahmeverfahren zählt es vor dem Hintergrund des Art. 2 Abs. 5 der Richtlinie 2006/17/EG, dass die Gewebeentnahme einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, zu kennzeichnen und zu transportieren nach einer zuvor erstellten Standardarbeitsanweisung (Entnahmeanweisung) unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Voraussetzungen und in Übereinstimmung mit der Guten Fachlichen Praxis durchgeführt werden.

Bei Geweben oder deren Zubereitungen, die nach § 21a AMG genehmigt wurden, muss die Entnahmeanweisung den Genehmigungsunterlagen entsprechen. Die Entnahmeanweisung muss dabei mindestens Regelungen enthalten:

(1) zur Identifizierung und Feststellung der Eignung des Spenders
(2) zur Entnahme der Spenden sowie zum Umgang mit dem entnommenen Material, einschließlich der einzusetzenden Ausrüstung
(3) zu den Entnahmeverfahren und zur Verhinderung einer bakteriellen oder sonstigen Kontamination bei der Entnahme, sowie erforderlichenfalls weiterer Maßnahmen zur Minimierung von Kontaminationen der Produkte
(4) zur Angabe des Entnahmeorts bei verstorbenen Spendern, soweit dieser außerhalb der Einrichtung liegt, und dort erforderlichenfalls einzuhaltender Bedingungen, sowie der Dokumentation des Zeitraums zwischen Eintritt des Todes und der Entnahme der Spende
(5) zu Anforderungen an die Spendenbehältnisse sowie an die verwendeten Aufbewahrungs- und Transportlösungen
(6) zur Kennzeichnung der Spenden
(7) sowie zu Bedingungen der eventuellen Zwischenlagerung der Spenden bis zu ihrem Transport zur Be- oder Verarbeitung.

Die Gewebeentnahme ist gemäß der Entnahmeanweisung durchzuführen und unbeschadet der Dokumentationspflichten aus § 8d Abs. 2 TPG vollständig zu protokollieren (Entnahmeprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen.

Die für die Gewebeentnahme verantwortliche Person hat im Entnahmeprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Entnahme entsprechend der Entnahmeanweisung durchgeführt worden ist.

Darüber hinaus ist jeglicher während der Entnahme auftretende Zwischenfall, der einem lebenden Spender Schaden zugefügt hat oder zugefügt haben kann oder der sich auf die Sicherheit und Qualität des entnommenen Gewebes auswirken kann sowie das Ergebnis jeglicher Untersuchungen zur Feststellung der entsprechenden Ursache zu dokumentieren und in Verantwortung der verantwortlichen ärztlichen Person zu überprüfen (siehe hierzu auch Punkt 14 und 15 des GFP-Leitfadens).

11. Spenderdokumentation

Zu den gemäß § 8d Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 TPG nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzuhaltenden Anforderungen an die Spenderdokumentation zählt es vor dem Hintergrund des Anhangs IV, Nr. 1.4.1., für jeden Spender eine Akte mit folgenden Angaben anzulegen:

(1) Spenderidentität (Vorname, Familienname und Geburtsdatum). Sind Mutter und Kind an der Spende beteiligt, sowohl den Namen und das Geburtsdatum der Mutter als auch den Namen, soweit bekannt, und das Geburtsdatum des Kindes

(2) Alter, Geschlecht, medizinische und Verhaltensanamnese (die erhobenen Informationen müssen ausreichen, um ggf. die Anwendung der Ausschlusskriterien zu ermöglichen)

(3) ggf. Befund der körperlichen Untersuchung

(4) ggf. Hämodilutionsformel (siehe hierzu auch Anhang II, Nr. 2.3. zur Richtlinie 2006/17/EG)

(5) klinische Daten, Ergebnisse der Labortests und sonstiger durchgeführter Tests

(6) wurde eine Autopsie vorgenommen, sind deren Ergebnisse in die Akte aufzunehmen (bei Geweben und Zellen, die nicht langfristig gelagert werden können, ist ein vorläufiger mündlicher Autopsiebericht aufzuzeichnen)

(7) bei Spendern hämatopoetischer Vorläuferzellen ist die Eignung des Spenders für den ausgewählten Empfänger zu dokumentieren. Sind Spender und Empfänger genetisch nicht verwandt und hat die für die Entnahme verantwortliche Organisation nur begrenzten Zugang zu den Empfängerdaten, müssen der Transplantationseinrichtung die zur Bestätigung der Eignung zweckdienlichen Spenderdaten zur Verfügung gestellt werden

Sofern das Gewebe nicht in der gleichen Abteilung oder Einrichtung be- oder verarbeitet wird, in der es entnommen wurde, ist zusätzlich zur Spenderakte und dem Entnahmeprotokoll ein Entnahmebericht zu erstellen, der an den Hersteller bzw. den Be- oder Verarbeiter zu übermitteln ist. Der Entnahmebericht muss die ordnungsgemäße Anamnese und Bewertung der Spendereignung einschließlich der Spenderaufklärung bestätigen und in Anbetracht des Anhangs IV, Nr. 1.4.2. zur Richtlinie 2006/17/EG mindestens folgende zusätzliche Informationen enthalten:

(1) die Identifizierung, Name und Anschrift der be- oder weiterverarbeitenden Stelle, die die Gewebe bzw. Zellen erhalten soll
(2) Angaben über die Spenderidentität (einschließlich der Angabe, wie und von wem der Spender identifiziert wurde)
(3) Beschreibung und Identifizierung der entnommenen Gewebe bzw. Zellen (einschließlich der zur Testung entnommenen Gewebe oder Zellen)
(4) Identität der für diese Entnahme zuständigen Person, einschließlich deren Unterschrift
(5) Datum, Uhrzeit (wenn zweckdienlich, Beginn und Ende), Ort der Entnahme und das verwendete Verfahren (SOP), einschließlich etwaiger Zwischenfälle, ggf. Umgebungsbedingungen in der Entnahmeeinrichtung (Beschreibung des Bereichs, wo die Entnahme stattfand)
(6) bei verstorbenen Spendern Beschreibung der Bedingungen, unter denen die Leiche aufbewahrt wurde (z.B. gekühlt oder nicht), ggf. Zeitpunkt des Beginns und des Endes der Kühlung
(7) Identifizierung/Chargennummern der verwendeten Reagenzien und Transportlösungen
(8) sofern möglich, muss der Bericht bei verstorbenen Spendern, Ort und Zeitpunkt des Todes enthalten

Wird Sperma zu Hause gewonnen, ist dies im Entnahmebericht anzugeben. Der Bericht enthält in diesem Falle nur:

(1) die Identifizierung, den Namen und die Anschrift der Gewebebank, die das Sperma erhalten soll

(2) Angaben über die Spenderidentität

(3) sofern möglich, können Datum und Uhrzeit der Entnahme angegeben werden

Es ist ergänzend darauf hinzuweisen, dass Einrichtungen der medizinischen Versorgung entsprechend § 13a TPG dafür zu sorgen haben, dass für Zwecke der Rückverfolgung oder für Zwecke der Risikoerfassung nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes oder anderen Rechtsvorschriften auch jedes übertragene Gewebe von dem behandelnden Arzt oder unter dessen Verantwortung dokumentiert werden muss. Eine Rechtsverordnung auf Grundlage des § 16a TPG steht hierzu noch aus. Weitere allgemeine und spezielle Anforderungen an die Dokumentation sind unter Punkt 4.1. und 4.2. des vorliegenden GFP-Leitfadens beschrieben.

12. Verpackung, Lagerung und Kennzeichnung entnommener Gewebe

Vor dem Hintergrund des Anhangs IV, Nr. 1.5. zur Richtlinie 2006/17/EG sind alle gewonnenen Gewebe nach durchgeführter Entnahme so zu lagern und zu verpacken, dass das Kontaminationsrisiko minimiert wird. Die verwendeten Behälter müssen für die Lagerung und den Transport des jeweiligen biologischen Materials geeignet sein. Sie müssen die Sicherheit und Qualität der darin enthaltenen Gewebe schützen und gewährleisten.

Gewebe sind unter Bedingungen und bei Temperaturen aufzubewahren, bei denen ihre Merkmale und biologischen Funktionen erhalten bleiben. Höchstlagerfristen (einschließlich Transportzeiten) sind in diesem Zusammenhang zu spezifizieren und festzulegen. Sie dürfen nicht zu einer Beeinträchtigung der erforderlichen Gewebeeigenschaften führen.

Die Transportverfahren müssen validiert sein. Primärbehältnisse und Materialien mit direktem Gewebekontakt müssen qualifiziert sein. Behälter und Materialien zur Primär- und Sekundärverpackung werden im Idealfall vom Hersteller bzw. dem Be- oder Verarbeiter zur Verfügung gestellt.

Die Verpackung muss außerdem die Kontaminierung der für die Verpackung und den Transport der Gewebe verantwortlichen Personen vermeiden (vgl. Anhang IV, Nr. 1.5.1. zur Richtlinie 2006/17/EG).

Jede Gewebe enthaltende Verpackung ist zum Zeitpunkt der Entnahme zu kennzeichnen. Die Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge sind in entsprechenden Vorschriften, z.B. in SOPs, niederzulegen und einzuhalten.

Vor dem Hintergrund des Anhangs IV, Nr. 1.6. zur Richtlinie 2006/17/EG muss der Gewebe enthaltende Primärbehälter mindestens Angaben zur Spenderidentität und zum Spenderkode sowie zur Art des Gewebes tragen. Ist der Primärbehälter groß genug, muss er zusätzlich mit folgenden Angaben versehen werden:

(1) Art der Spende und Spenderidentität oder Spenderkode
(2) Datum und, sofern möglich, Uhrzeit der Entnahme
(3) Warnung vor einem möglichen Gefährdungspotenzial
(4) sofern vorhanden, Art der verwendeten Zusätze
(5) bei autologen Spenden der Hinweis „Nur zur autologen Verwendung“ und bei gerichteten Spenden die Angaben zum Empfänger

Sofern eine der Angaben 2 bis 5 nicht auf dem Primärbehälter angebracht werden kann, ist sie auf einem Begleitdokument auszuweisen, das dem Primärbehälter beigelegt wird. Auch zur Testung beigefügte Gewebe- oder Blutproben sind genau zu kennzeichnen, um die Zuordnung zum Spender zu ermöglichen und um Verwechslungen ausschließen zu können. Außerdem müssen auch diese Proben mit Angaben über den Ort und die Zeit der Entnahme versehen werden.

Werden die Gewebe von einem Dritten (z.B. von einem Transportunternehmen) befördert, muss entsprechend den Vorgaben des Anhangs IV, Nr. 1.7. zur Richtlinie 2006/17/EG jeder Transportbehälter mindestens folgende Angaben tragen:

(1) „Vorsicht“, „Gewebe und Zellen“
(2) Identität der Einrichtung, aus der die Packung transportiert wird (Anschrift und Telefonnummer) sowie Ansprechpartner für Problemfälle
(3) Identität der weiterverarbeitenden Stelle oder Bestimmungsgewebebank (Anschrift und Telefonnummer) und des Ansprechpartners für die Anlieferung des Behälters
(4) Datum und Uhrzeit des Transportbeginns

(5) Angaben über die Transportbedingungen, die für die Sicherheit und Qualität der Gewebe bzw. Zellen relevant sind

(6) bei allen Zellproben ist hinzuzufügen: „Nicht bestrahlen“

(7) weist der Spender bekanntermaßen ein positives Testergebnis für einen Marker einer relevanten Infektionskrankheit auf, ist hinzuzufügen: „Biologische Gefährdung“

(8) bei autologen Spendern ist hinzuzufügen: „Nur zur autologen Verwendung“

(9) Angaben über die Lagerungsbedingungen (wie z. B. „Nicht einfrieren“)

13. Transport

Der Transport von entnommenen Geweben zum Hersteller bzw. zum Be- oder Verarbeiter muss unter sicheren und kontrollierten Bedingungen stattfinden, die den Erhalt der für die spätere klinische Anwendung erforderlichen Eigenschaften der Gewebe einschließlich deren Sterilität gewährleisten. Die verwendeten Transportverfahren müssen grundsätzlich geeignet sein und sind gemäß Art. 2 Abs. 5 der Richtlinie 2006/17/EG schriftlich festzulegen. Transportanweisungen müssen die Art des Transportbehältnisses und dessen Kennzeichnung sowie die Mitgabe eventueller Proben und des Entnahmeberichts an die be- oder verarbeitende Einrichtung festlegen.

Bei der Verfahrensvalidierung zum Transport sind Anforderungen an Temperatur sowie an biologische, chemische und physikalische Parameter zu beachten. Auch jahreszeitliche Temperaturschwankungen sind ggf. zu berücksichtigen. Muss z.B. durch zusätzliche Kühlung ein bestimmter Temperaturbereich während des Transports eingehalten werden, empfiehlt sich die Anwendung eines geeigneten Thermoindikators der in der Umverpackung angebracht werden kann. Ein temperaturstabiler Versand kann dadurch überwacht und dokumentiert werden. Für den Transport sind unter den jeweils festgelegten Bedingungen Transportzeiten zu spezifizieren, die den Erhalt der erforderlichen Zell- und Gewebeeigenschaften gewährleisten.

Der Abholtermin bei der Entnahmeeinrichtung und die Übergabe beim Hersteller bzw. beim Be- oder Verarbeiter muss dokumentiert werden. Der Zugriff unberechtigter Dritter ist auch während des Transports auszuschließen. Ggf. muss ein äußerer Transportbehälter verwendet werden, der versiegelt wird. Abweichungen oder Transportzwischenfälle müssen der Entnahmeeinrichtung und dem Hersteller bzw. dem Be- oder Verarbeiter gemeldet werden.

Transportverträge müssen mit geeigneten Unternehmen abgeschlossen werden. Das Unternehmen muss gewährleisten, dass die validierten Transportbedingungen eingehalten werden können.

Entnahmeeinrichtungen können über einen Verantwortungsabgrenzungsvertrag den Hersteller bzw. den Be- oder Verarbeiter oder Dritte mit dem Transport von entnommenen Geweben oder Zellen beauftragen (siehe hierzu auch Punkt 3.3.).

14. Maßnahmen bei Auftreten oder Verdacht schwerwiegender Zwischenfälle oder schwerwiegend unerwünschter Reaktionen

Schwerwiegende Zwischenfälle sind im TPG (§ 1a Nr. 10) und im AMG (§ 63 c Abs. 6) definiert, wobei das TPG noch näher ausführt, dass auch jede fehlerhafte Identifizierung oder Verwechslung von Keimzellen oder Embryonen im Rahmen von Maßnahmen einer medizinisch unterstützen Befruchtung als schwerwiegender Zwischenfall zu verstehen ist.

Schwerwiegender Zwischenfall in Entnahmeeinrichtungen ist jedes Ereignis im Zusammenhang mit der Gewinnung, Aufbewahrung und Abgabe des Gewebes, das bestimmte unerwünschte Folgen haben kann.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen sind ebenfalls im TPG (§ 1a Nr. 11) und im AMG (§ 63c Abs. 7) definiert. Dabei handelt es sich, soweit Entnahmeeinrichtungen betroffen sind, um unbeabsichtigte Reaktionen – einschließlich der Übertragung einer Krankheit auf den Spender – die im Zusammenhang mit der Gewebegewinnung auftreten und bestimmte unerwünschte Folgen haben können (schwerwiegend unerwünschte Reaktionen können auch beim Empfänger im Zusammenhang mit der Übertragung der Gewebezubereitung auftreten).

Bei Auftreten oder dem Verdacht von schwerwiegenden Zwischenfällen oder unerwünschten Reaktionen bei der Gewinnung, aber auch der Anwendung von Geweben oder deren Zubereitungen ist unverzügliches Handeln erforderlich. Hierfür zuständig ist der Arzt, der den jeweiligen Vorgang durchführt (also z.B. die Entnahme).

Er wird ggf. unverzüglich den Rat der verantwortlichen ärztlichen Person einholen, um die notwendigen Maßnahmen zur Abwendung oder Minimierung gesundheitlicher Schäden und Risiken aller potentiell hiervon betroffener Patienten und Personen zu veranlassen. Entsprechend geeignete Handlungsweisungen für Mitarbeiter sind im QS-System der Entnahmeeinrichtung aufzunehmen (siehe hierzu auch Punkt 15 des GFP-Leitfadens). Die Durchführung dieser Vorgaben ist bei Auftreten oder Verdacht von schwerwiegenden Zwischenfällen oder schwerwiegend unerwünschten Reaktionen von der verantwortlichen ärztlichen Person zu überwachen.

Verfügt eine Entnahmeeinrichtung nicht über die Möglichkeit angemessene Hilfsmaßnahmen bei Auftreten oder Verdacht unerwünschter Ereignisse einzuleiten (z.B. bei einem Entnahmezwischenfall zum Schutz des Lebens oder der Gesundheit eines Spenders), ist eine Gewebeentnahme zu unterlassen.

Dieser GFP-Leitfaden erfasst nicht die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen gemäß § 63b AMG bei nach dem AMG zulassungspflichtigen Gewebezubereitungen (das sind Zubereitungen, die nicht unter den § 21a AMG fallen, weil sie mit industriellen Verfahren be- oder verarbeitet werden und deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der EU nicht hinreichend bekannt sind und deren Wirkungen und Nebenwirkungen nicht aus wissenschaftlichem Erkenntnismaterial ersichtlich sind).

15. Meldepflichten

Gewebeeinrichtungen und damit auch Entnahmeeinrichtungen müssen gemäß § 13c Abs. 1 TPG ein Rückverfolgungsverfahren festlegen, mit dem sie jedes Gewebe, das durch einen schwerwiegenden Zwischenfall oder durch eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion beeinträchtigt sein könnte, unverzüglich aussondern, von der Abgabe ausschließen und die belieferten Einrichtungen der medizinischen Versorgung (§ 1a Nr. 9 TPG) unterrichten können.

Einrichtungen der medizinischen Versorgung müssen jeden schwerwiegenden Zwischenfall, der auf Tätigkeiten in der Entnahmeeinrichtung zurückgeführt werden könnte, sowie unerwünschte Reaktionen die bei oder nach der klinischen Anwendung von Geweben oder deren Zubereitungen auftreten und die in Zusammenhang mit ihrer Qualität oder Sicherheit stehen, unverzüglich nach deren Feststellung dokumentieren und dem Hersteller bzw. dem Be- oder Verarbeiter, von dem sie das Gewebe erhalten haben, unverzüglich melden (§ 13b TPG).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach § 21a AMG hat gemäß 63c Abs. 1 und 2 AMG ausführliche Unterlagen über jeden Verdacht eines schwerwiegenden Zwischenfalls, der sich auf die Qualität oder Sicherheit der Gewebezubereitung auswirken kann und über jeden Verdacht einer schwerwiegend unerwünschten Reaktion, die die Qualität oder Sicherheit der Gewebezubereitung beeinflussen oder auf sie zurückgeführt werden kann, zu führen und die Verdachtsfälle der Bundesoberbehörde – dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden zu melden.

Bei nicht genehmigungspflichtigen Geweben oder Gewebezubereitungen hat die Gewebeeinrichtung – und damit auch die Entnahmeeinrichtung – nach § 63c Abs. 3 AMG jeden Verdacht eines schwerwiegenden Zwischenfalls, der sich auf die Qualität oder Sicherheit der Gewebe oder deren Zubereitungen auswirken kann und jeden Verdacht einer schwerwiegend unerwünschten Reaktion, die die Qualität oder Sicherheit der Gewebe bzw. Gewebezubereitung beeinflussen oder auf sie zurückgeführt werden kann, zu dokumentieren und unverzüglich nach Bekanntwerden der zuständigen Überwachungsbehörde zu melden. Die angezeigten Zwischenfälle und Reaktionen sind auf ihre Ursache und Auswirkung zu untersuchen und zu bewerten. Die Ergebnisse müssen der Überwachungsbehörde unverzüglich mitgeteilt werden, ebenso die ergriffenen Maßnahmen zur Rückverfolgung und zum Schutz von Spender und Empfänger.

Entsprechende Anweisungen und Zuständigkeiten zur Erfassung, Analyse, Bewertung, Dokumentation und Meldung von schwerwiegenden Zwischenfällen oder unerwünschten Reaktionen sind unter Berücksichtigung der jeweils gültigen gesetzlichen Bestimmungen im QS-System der Entnahmeeinrichtung festzulegen.

Für die Erfüllung der Meldepflichten bei Erkennung oder Verdacht von schwerwiegenden Zwischenfällen oder unerwünschten Reaktionen ist die verantwortliche ärztliche Person der Entnahmeeinrichtung zuständig.

Eine Entnahmeeinrichtung hat gemäß § 8d Abs. 3 TPG eine Dokumentation über ihre Tätigkeiten zu führen und diese öffentlich zugänglich zu machen sowie dem Paul-Ehrlich-Institut jährlich einen Bericht zukommen zu lassen.

16. Literatur (Auswahl) und Anmerkungen zum Text

1. Eine Entnahmeeinrichtung i. S. d. Klammerdefinition des § 20b Abs. 1 AMG ist stets auch eine Gewebeeinrichtung i. S. d. TPG (§ 1a Nr. 8 TPG). Die Definition der Entnahmeeinrichtung in § 2 Nr. 11 AMWHV hat gegenüber der Klammerdefinition in § 20b Abs. 1 AMG keinen eigenständigen Regelungsgehalt. Die in § 2 Nr. 11 AMWHV enthaltene Bezugnahme auf § 13 AMG ist infolge des Gewebegesetzes überholt und soll im Rahmen der Änderung der AMWHV durch die als Referentenentwurf vorliegende Änderungsverordnung (Stand 07.08.2007) entfallen.

2. ABl.-EG L 102, S. 48.

3. ABl.-EG L 38, S. 40.

4. Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz) vom 20.07.2007, BGBl 2007 Teil I, S. 1574.

5. Vgl. Bundestag Drucksache 16/5443 (elektronische Vorabfassung), zu Nr. 30a (Einfügung des § 16b TPG), S. 99.

6. Siehe EG-GMP-Leitfaden, Bundesanzeiger Nr. 210 vom 09.11.2006, S. 2523.

7. Gaissmaier C, Fritz J, Angele P, Niethard FU, Weise K, Bauer H, Pannenbecker A. Das Gewebegesetz – neue gesetzliche Bestimmungen für die Gewinnung von Geweben oder Zellen für die Herstellung eines Arzneimittels. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2007; Heft 4: 369-374.

8. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen, Bundesgesetzblatt 2004, Teil I S. 2081, zuletzt geändert durch Art. 4 der VO zur Ablösung der PharmBetrV (Bundesgesetzblatt 2006, Teil I S. 2542).

9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guideline for prevention of surgical site infection. ICHE 1999; 20: 247-280.

10. Hansis M, Arens S. Pathophysiologie der postoperativen Infektentstehung an Knochen und Weichteilen. Akt Traumatol 1996; 26: 183-191.

11. Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. Mitteilungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Insitut. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2000; 43: 644-648.

12. Task Force vCJK am Robert-Koch-Institut (RKI): Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK). Epidemiologie, Erkennung, Diagnostik und Prävention unter besonderer Berücksichtigung einer iatrogenen Übertragung durch Medizinprodukte, insbesondere chirurgische Instrumente. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2002; 45: 376-394.

13. Veen MR, Bloem RM, Petit PL. Sensitivity and negative predictive value of swab cultures in musculoskeletal allograft procurement. Clin Orthop Rel Res 1994; 300: 259-263.

14. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG). BGBl 2000 Teil I, S. 1045, zuletzt geändert durch Art. 6 des Gewebegesetzes, BGBl 2007 Teil I, S. 1574.

17. Abkürzungsverzeichnis

AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
BÄK	Bundesärztekammer
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BGBl	Bundesgesetzblatt
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CMV	Cytomegalievirus
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union

GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GFP	Gute Fachliche Praxis
GMP	Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
IfSG	Infektionsschutzgesetz
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
QM	Qualitätsmanagement
QS	Qualitätssicherung
RhD	Rhesusfaktor D
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard Operation Procedure)
TFG	Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz)
TPG	Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz)
TSE	Übertragbare spongiforme Enzephalopathie (Transmissible Spongiform Encephalopathy)
VAV	Verantwortungsabgrenzungsvertrag

18. Glossar

(nach den Begriffsdefinitionen des TPG (mit Stern (*) gekennzeichnet) und der Richtlinien 2004/83/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG)

allogene Verwendung: die Entnahme von Zellen oder Geweben von einer Person und ihre Übertragung auf eine andere Person

autologe Verwendung: die Entnahme von Zellen oder Geweben und ihre Rückübertragung auf ein und dieselbe Person

Beschaffung: ein Prozess, durch den Gewebe oder Zellen verfügbar gemacht werden

Direktverwendung: jegliches Verfahren, bei dem Zellen gespendet und verwendet werden, ohne in eine Gewebebank aufgenommen zu werden

*Einrichtung der medizinischen Versorgung: ein Krankenhaus oder eine andere Einrichtung mit unmittelbarer Patientenbetreuung, die fachlich-medizinisch unter ständiger ärztlicher Leitung steht und in der ärztliche medizinische Leistungen erbracht werden

*Entnahme: die Gewinnung von Organen oder Geweben

Entnahmeeinrichtung: eine Einrichtung des Gesundheitswesens oder eine Krankenhausabteilung oder eine andere Stelle, die zur Entnahme menschlicher Gewebe und Zellen tätig wird und möglicherweise nicht als Gewebebank akkreditiert, benannt, zugelassen oder lizenziert ist

gerichtete Spende: Spende, deren Zuordnung zum Empfänger bereits zum Zeitpunkt der Entnahme vom Spender bekannt ist

*Gewebe: alle aus Zellen bestehenden Bestandteile des menschlichen Körpers, die keine Organe im Sinne der Organdefinition sind, einschließlich einzelner menschlicher Zellen

*Gewebeeinrichtung: eine Einrichtung, die Gewebe zum Zwecke der Übertragung entnimmt, untersucht, aufbereitet, be- oder verarbeitet, konserviert, kennzeichnet, verpackt, aufbewahrt oder an andere abgibt

Keimzellen: alle Gewebe und Zellen, die für die Verwendung zur assistierten Reproduktion bestimmt sind

Konservierung: der Einsatz chemischer Stoffe, veränderter Umgebungsbedingungen oder sonstiger Mittel während der Verarbeitung mit dem Ziel, eine biologische oder physikalische Beeinträchtigung von Zellen oder Geweben zu verhüten oder zu verzögern

kritisch: mit möglichem Einfluss auf Qualität und/oder Sicherheit oder mit den Zellen und Geweben in Berührung kommend

Lagerung: die Aufbewahrung des Produkts unter angemessenen kontrollierten Bedingungen bis zur Verteilung

*nächste Angehörige: in der Rangfolge ihrer Aufzählung a) der Ehegatte oder der eingetragene Lebenspartner, b) die volljährigen Kinder, c) die Eltern oder, sofern der mögliche Organ- oder Gewebespender zur Todeszeit minderjährig war und die Sorge für seine Person zu dieser Zeit nur einem Elternteil, einem Vormund oder einem Pfleger zustand, dieser Sorgeinhaber, d) die volljährigen Geschwister, e) die Großeltern

*nicht regenerierungsfähige Organe: alle Organe, die sich beim Spender nach der Entnahme nicht wieder bilden können

*Organe: mit Ausnahme der Haut, alle aus verschiedenen Geweben bestehenden Teile des menschlichen Körpers, die in Bezug auf Struktur, Blutgefäßversorgung und Fähigkeit zum Vollzug physiologischer Funktionen eine funktionale Einheit bilden, einschließlich der Organteile und einzelnen Gewebe oder Zellen eines Organs, die zum gleichen Zweck wie das ganze Organ im menschlichen Körper verwendet werden können

Partnerspende: die Spende von Keimzellen zwischen einem Mann und einer Frau, die angeben, eine Intimbeziehung zu führen

Qualitätsmanagement: die koordinierten Tätigkeiten zur Leitung und Kontrolle einer Einrichtung in Bezug auf Qualität

Qualitätssystem: die Organisationsstruktur, festgelegte Zuständigkeiten, Verfahren, Prozesse und Ressourcen für die Durchführung des Qualitätsmanagements, einschließlich aller Tätigkeiten, die direkt oder indirekt zur Qualität beitragen

Rückverfolgbarkeit: die Möglichkeit, das Gewebe bzw. die Zelle auf jeder Stufe von der Entnahme über die Verarbeitung, Testung und Lagerung bis zur Weitergabe an den Empfänger oder zur Entsorgung zu lokalisieren und zu identifizieren, einschließlich der Möglichkeit, den Spender und die Gewebebank oder die Produktionseinrichtung, welche die Gewebe bzw. Zellen erhält, verarbeitet oder lagert, zu ermitteln, sowie der Möglichkeit, in der/den die Gewebe bzw. Zellen transplantierenden medizinischen Einrichtung(en) den/die jeweiligen Empfänger zu ermitteln; Rückverfolgbarkeit bedeutet auch die Möglichkeit, alle zweckdienlichen Daten im Zusammenhang mit den Produkten und Materialien zu lokalisieren und zu ermitteln, die mit diesen Geweben bzw. Zellen in Berührung kommen

*schwerwiegende unerwünschte Reaktion: eine unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, beim Spender oder Empfänger im Zusammenhang mit der Entnahme oder der Übertragung von Geweben, die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert

*schwerwiegender Zwischenfall: jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Entnahme, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe von Geweben, das die Übertragung einer ansteckenden Krankheit, den Tod oder einen lebensbedrohenden Zustand, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust von Patienten zur Folge haben könnte oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern könnte oder zu einer Erkrankung führen oder diese verlängern könnte; als schwerwiegender Zwischenfall gilt auch jede fehlerhafte Identifizierung oder Verwechslung von Keimzellen oder Embryonen im Rahmen von Maßnahmen einer medizinisch unterstützten Befruchtung

Spende: die Abgabe von zur Verwendung beim Menschen bestimmten menschlichen Geweben oder Zellen

Spender: jeder lebende oder verstorbene Mensch, der als Quelle von menschlichen Zellen oder Geweben fungiert

Standardarbeitsanweisungen (SOP): schriftliche Anweisungen zur Beschreibung der einzelnen Schritte eines spezifischen Verfahrens, einschließlich der zu verwendenden Materialien und Methoden sowie des erwarteten Endprodukts

*Übertragung: die Verwendung von Organen oder Geweben in oder an einem menschlichen Empfänger sowie die Anwendung beim Menschen außerhalb des Körpers

Validierung (oder „Qualifizierung“ in Bezug auf Anlagen oder Umgebungen): Erbringung eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass ein spezifischer Prozess, Standardverfahren, Ausrüstungsgegenstand oder eine Umgebung ausnahmslos ein Produkt herstellt, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht; ein Prozess wird validiert, um zu bewerten, wie effektiv die Leistung eines Systems für den Verwendungszweck ist

Verarbeitung: sämtliche Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Aufbereitung, Handhabung, Konservierung und Verpackung von zur Verwendung beim Menschen bestimmten Geweben oder Zellen

*vermittlungspflichtige Organe: Herz, Lunge, Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse und Darm im Sinne der Organdefinition, die nach § 3 oder § 4 TPG entnommen worden sind

Verteilung: die Beförderung und Abgabe von zur Verwendung beim Menschen bestimmter Geweben oder Zellen

Verwendung beim Menschen: den Einsatz von Geweben oder Zellen in oder an einem menschlichen Empfänger sowie extrakorporale Anwendungen (siehe auch Übertragung)

19. Gesetze, Verordnungen, Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen die bei der Umsetzung des GFP-Leitfadens besonders zu beachten sind

19.1. Gesetze und Verordnungen

(es ist ggf. die jeweils gültige Fassung zu beachten)

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)

Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz – TPG)

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)

Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG)

Verordnung über das Meldewesen nach §§ 21 und 22 des Transfusionsgesetzes (Transfusionsgesetz-Meldeverordnung – TFGMV)

Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG)

Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)

Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG)

Medizinproduktebetreiberverordnung (MPBetreibV)

Gesetz über die Haftung für fehlerhafte Produkte (Produkthaftungsgesetz – ProdHaftG)

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV)

Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen

Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8.2.2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen

19.2. Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen der Bundesärztekammer

(es ist ggf. die jeweils gültige Fassung zu beachten, siehe hierzu auch: www.bundesärztekammer.de, unter: Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen)

Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)

Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern

Richtlinien der Bundesärztekammer zur Transplantation peripherer Blutstammzellen

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

Richtlinien zum Führen einer Hornhautbank

Richtlinien zum Führen einer Knochenbank

Richtlinien zur Verwendung fetaler Zellen und fetaler Gewebe

Richtlinien zur Organtransplantation

Richtlinie zur Qualitätssicherung in der Transplantationsmedizin

Richtlinien zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Immunhämatologie

Empfehlungen zur ärztlichen Fortbildung

(Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte

20. Beteiligte Fachgesellschaften, Autoren und Danksagung

Der vorliegende GFP-Leitfaden wurden im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) von der Arbeitsgemeinschaft „Geweberegeneration und Gewebeersatz“ der DGU & DGOOC unter Beteiligung der nachfolgenden Fachgesellschaften und Autoren verfasst:

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG), Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH), Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie e.V. (DGVC), Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Alte Jakobstr. 77, 10179 Berlin

Beteiligte Autoren:

*Dr. med. Christoph Gaissmaier, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen, Schnarrenbergstr. 95, 72076 Tübingen

Dr. jur. Arnd Pannenbecker, Kleiner Rechtsanwälte, Alexanderstraße 3, 70184 Stuttgart

*Dr. med. Jürgen Fritz, Winghofer Medicum, Röntgenstraße 38, 72108 Rottenburg

Prof. Dr. med. vet. Peter Heeg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Krankenhaushygiene, Akademischer Direktor, Elfriede-Aulhorn-Strasse 6, 72076 Tübingen

*PD Dr. med. Peter Angele, Universitätsklinik Regensburg, Abteilung für Unfallchirurgie, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Hans Jörg Meisel, Ärztlicher Direktor der Klinik für Neurochirurgie der BG-Kliniken Bergmannstrost, Merseburger Straße 165, 06112 Halle

*Prof. Dr. med. Fritz-Uwe Niethard, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Ärztlicher Direktor der Orthopädischen Universitätsklinik der RWTH-Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen

*Prof. Dr. med. Kuno Weise, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Ärztlicher Direktor der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, Schnarrenbergstr. 95, 72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Hartwig Bauer, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Luisenstr. 58/59, 10117 Berlin

*Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft „Geweberegeneration und Gewebeersatz“ der DGU & DGOOC. Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. Kuno Weise (DGU) & Univ.-Prof. Dr. med. Fritz-Uwe Niethard (DGOOC).

Danksagung:

Besonderer Dank gebührt dem Bundesministerium für Gesundheit und der Vertretung der Arzneimittel überwachenden Landesbehörden sowie Herrn Dr. rer. nat. Heinz Joseph, Vorsitzender des Arbeitskreis BioPharm des BPI und Herrn Norbert Otto, Obmann im VDI für Blatt VDI 2083-3 und deutscher Vertreter im ISO-Komitee für Blatt DIN EN ISO 14644-3, für die fachliche Beratung und Unterstützung während der Erstellung des GFP-Leitfadens.