

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 14. 02. 2014 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats beschlossen:

Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank

Vorwort

Mit dem Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebe-gesetz) vom 20.07.2007 zur Umsetzung der Richtlinie 2004/23/EG (Geweberichtlinie) sowie der Verordnung über die Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz (TPG-Gewebe-verordnung – TPG-GewV) und der Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 26.03.2008 (AMWHV) zur Umsetzung der Richtlinien 2006/17/EG und 2006/86/EG wurden die wesentlichen Regelungen für den Umgang mit menschlichem Gewebe, das zur Anwendung beim Menschen bestimmt ist, im Transplantations-gesetz (TPG) und im Arzneimittelgesetz (AMG) sowie in den entsprechen- den Verordnungen festgeschrieben.

Vor diesem Hintergrund ist Ziel dieser von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut erarbeiteten Richtlinie gemäß § 16b TPG, den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft zu den Anforderungen an die ärztliche Beurteilung der medizinischen Eignung als Gewebespende, die Unter-suchung der Gewebespende und die Entnahme, Übertragung und An-wendung von Augenhornhäuten festzustellen und die verschiedenen Re-gelungen auf gesetzlicher und untergesetzlicher Ebene zu konkretisie-ren. Damit sollen praktikable und einheitliche Rahmenbedingungen im Hinblick auf die Qualität der Gewebe bzw. Gewebezubereitungen und die Versorgung der betroffenen Patienten geschaffen werden, die den an der Gewinnung, Verarbeitung und Übertragung von Augenhornhäuten Beteiligten die notwendige Rechtssicherheit geben.

Die Richtlinie wurde vom Arbeitskreis „Richtlinien zum Führen einer Augenhornhautbank“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundes- ärztekammer unter Beteiligung und Anhörung u. a. von Sachverständigen der betroffenen Fach- und Verkehrskreise und der zuständigen Behörden von Bund und Ländern sowie im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut erstellt, vom Vorstand und vom Plenum des Beirats beschlossen und vom Vorstand der Bundesärztekammer im Februar 2014 verabschiedet. Für die teils kontroversen, aber stets konstruktiven Diskussionen ebenso wie für ihr vielfach ehrenamtliches Engagement sei allen Beteiligten an dieser Stelle ausdrücklich gedankt.

Die Augenhornhauttransplantation als weltweit häufigste Transplan- tation beim Menschen stellt medizinisch gesehen einen Routineeingriff dar. Der Verlust der Sehkraft durch eine Beschädigung oder Trübung der Augenhornhaut infolge eines Unfalls oder einer Erkrankung lässt sich meist nur durch die Transplantation der Augenhornhaut eines Verstorbe- nen behandeln. Für die betroffenen Patienten ist die Transplantation eine bedeutende und häufig unersetzliche Therapie, um mit einer gespende- ten Augenhornhaut ihre Sehkraft wiederzugewinnen. Diese erfolgreiche Behandlung wäre ohne die Einwilligung der Spender bzw. ihrer Angehö- rigen nicht möglich; denen, die sich zu einer freiwilligen und altruisti- schen Spende entschließen, gebührt ebenso wie ihren Angehörigen ein besonderer Dank.

Nicht zuletzt die große Anerkennung der freiwilligen und altruisti- schen Spende verpflichtet die Ärzteschaft zu einem verantwortungsvol- len Umgang mit den Augenhornhauttransplantaten.



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



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



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



Prof. Dr. med. T. Reinhard
Federführender des Arbeitskreises „Richtlinien
zum Führen einer Augenhornhautbank“

1. Einleitung

Die vorliegende Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank (nachfolgend als Richtlinie bezeichnet) vereint untergesetzliche Regularien der Bundesärztekammer sowie der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Sie ersetzt damit die Arbeitsrichtlinien (Gute Fachliche Praxis für Hornhautbanken) der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft sowie die Richtlinien der Bundesärztekammer zum Führen einer Augenhornhautbank und führt deren Inhalte in einem Regelwerk zusammen.

Mit dem Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (GewebeGesetz) vom 20.07.2007 zur Umsetzung der EU-Geweberichtlinie 2004/23/EG und der Durchführungsrichtlinien 2006/17/EG und 2006/86/EG wurden die wesentlichen Regelungen für den Umgang mit menschlichem Gewebe, das zur Anwendung beim Menschen bestimmt ist, im Transplantationsgesetz (TPG), in der TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV), im Arzneimittelgesetz (insbesondere §§ 1–4, 4a, 13, 20b–d, 21, 21a, 63, 63a, 63i, 64, 67, 72 ff. und 142 AMG) und in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (insbesondere Abschnitte 1, 2 und 5a AMWHV) festgeschrieben (s. 17.1., Bezugsdokumente).

Die vorliegende Richtlinie gemäß § 16b TPG und gemäß §§ 20b und 20c AMG in Verbindung mit §§ 2 und 3 AMWHV hat zum Ziel, durch die Verknüpfung der transplantationsrechtlichen und der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen ein für den praktischen Anwender verständliches und übersichtliches Regelwerk zu schaffen, um ein unkoordiniertes Nebeneinander der Bestimmungen aus unterschiedlichen Rechtskreisen zu vermeiden und eine bundeseinheitliche Anwendung zu gewährleisten.

2. Geltungsbereich der Richtlinie

Die vorliegende Richtlinie spiegelt den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich der Entnahme von Spenderhornhäuten und deren Übertragung zum Zeitpunkt ihres Erlasses bzw. ihrer letzten Überarbeitung wider. Sie soll den betroffenen Fachkreisen die notwendige Handlungsgrundlage geben und die erforderlichen Voraussetzungen beschreiben, damit die Gewinnung und Herstellung von Augenhornhäuten unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt wird und hierbei sowie bei der Anwendung von Augenhornhäuten zur Transplantation die höchstmögliche Sicherheit für den Empfänger gewährleistet wird.

Diese Richtlinie gilt für alle Ärztinnen und Ärzte, die mit

- dem Gewinnen, den Laboruntersuchungen, der Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder dem Inverkehrbringen von Augenhornhäuten bzw. Augen zur Gewinnung von Hornhauttransplantaten und
- der Anwendung von Augenhornhäuten zur Transplantation befasst sind.

Soweit für die Durchführung bestimmter Leistungen andere Personen verantwortlich sind, gilt diese Richtlinie auch für diese Personen, denn gemäß § 16b Abs. 1 TPG stellen die Richtlinien den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft dar. Die Einhaltung des Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft wird gemäß § 16b Abs. 2 TPG vermutet, wenn diese Richtlinien der Bundesärztekammer beachtet worden sind.

Die Richtlinie gilt gemäß § 1 Abs. 2 TPG nicht für die Gewinnung, Laboruntersuchung, der Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Augenhornhäuten, die nicht zur Anwendung beim Menschen gedacht sind.

Die für diesen Bereich geltenden Gesetze, Verordnungen, Richtlinien sowie Leitlinien und Empfehlungen sind unter 17.1., Bezugsdokumente, aufgeführt. Die von dieser Richtlinie Betroffenen sind gehalten, regelmäßig die Entwicklung dieser Richtlinie sowie der zugrunde liegenden gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zu beachten und ihre Tätigkeiten im Anschluss an Aktualisierungen dieser Richtlinie zeitnah in Einklang zu bringen.

3. Spendergewinnung und Gewebeentnahme

Im TPG werden die Voraussetzungen für die postmortale Spende einer Augenhornhaut geregelt. Gemäß §§ 3 und 4 TPG dürfen Augenhornhäute nur von einem Spender gewonnen werden, der zu Lebzeiten eine Einwilligung zur Gewebespende erteilt hat oder dessen Angehöriger nach seinem Tod im Sinne des Verstorbenen der Gewebespende zugestimmt hat. Darüber hinaus muss der Tod des Gewebespenders den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Feststellung des Hirntodes (s. 17.2., Literaturverzeichnis) entsprechend festgestellt werden. Dabei genügt die Feststellung durch einen Arzt, wenn der endgültige nicht behebbare Stillstand von Herz und Kreislauf eingetreten ist und seitdem mehr als drei Stunden vergangen sind. Dies ist im Entnahmebericht entsprechend zu dokumentieren, beispielsweise durch eine Kopie des Leichenschauheines. Liegen weniger als drei Stunden zwischen irreversiblen Herz-Kreislaufstillstand und geplanter Hornhautentnahme, beispielsweise bei Multiorganspendern, muss die Todesfeststellung gemäß § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 und Abs. 2 Nr. 2 TPG durch zwei dafür qualifizierte Ärzte erfolgen, die den Gewebespenden unabhängig voneinander untersucht haben. Die an den Untersuchungen zur Todesfeststellung beteiligten Ärzte dürfen gemäß § 5 Abs. 2 TPG weder an der Entnahme noch an der Übertragung der Gewebe des Spenders beteiligt sein und nicht Weisungen eines Arztes unterstehen, der an diesen Maßnahmen beteiligt ist.

Augenhornhäute können sowohl bei postmortalen Organspendern als auch unabhängig von einer Organspende gewonnen werden. Die Spendertestung sowie die Gewinnung, Konservierung und Allokation von Augenhornhauttransplantaten müssen in Zusammenarbeit mit einer Augenhornhautbank erfolgen, die über eine Erlaubnis zur Gewinnung von Gewebe gemäß § 20b AMG, eine Erlaubnis für die Laboruntersuchungen gemäß § 20b AMG sowie eine Erlaubnis für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Augenhornhauttransplantaten gemäß § 20c AMG verfügt. Wird ein Transplantat in den Verkehr gebracht, muss eine Genehmigung nach § 21a AMG des Paul-Ehrlich-Instituts als zuständiger Bundesoberbehörde gemäß § 77 Abs. 2 AMG vorliegen. Änderungen in den Angaben und Unterlagen sind dem Paul-Ehrlich-Institut gemäß § 21a Abs. 7 AMG mitzuteilen bzw. von diesem zu genehmigen.

Sofern Gewinnung, Be- und Verarbeitung, Konservierung und Allokation von Augenhornhauttransplantaten unter derselben Verfügungsgewalt stattfinden, d. h. im Rahmen des Betriebs einer lokalen Augenhornhautbank in einer Klinik oder Abteilung einer Einrichtung der medizinischen Versorgung, in der die Transplantate auch angewendet werden, sind für die Gewinnung

von Gewebe nur eine Erlaubnis der zuständigen Landesbehörde nach § 20b AMG sowie eine Erlaubnis der zuständigen Behörde des Landes, in dem die Betriebsstätte liegt oder liegen soll, im Benehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 20c AMG für die Be- und Verarbeitung erforderlich. In diesem Fall ist eine Genehmigung nach § 21a AMG nicht erforderlich, denn hier liegen kein Wechsel der Verfügungsgewalt und kein Inverkehrbringen vor.

Gemäß § 20d AMG (sog. „Einhandregelung“) bedarf es keiner Erlaubnis nach § 20b Abs. 1 AMG und § 20c Abs. 1 AMG für eine Person, die Arzt oder sonst zur Ausübung der Heilkunde beim Menschen befugt ist und die dort genannten Tätigkeiten mit Ausnahme des Inverkehrbringens ausübt, um das Gewebe oder die Gewebezubereitung persönlich bei ihren Patienten anzuwenden; das setzt allerdings voraus, dass z. B. auch die infektionsserologischen Untersuchungen gemäß § 20b Abs. 1 AMG oder die Prüfung gemäß § 20c AMG vom Anwender persönlich durchgeführt werden. Diese Ausnahme gilt nicht für Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind. Die Anzeigepflicht gemäß § 67 AMG ist einzuhalten.

3.1. Spendergewinnung

Augenhornhäute werden in der Regel unabhängig von einer Organspende entnommen, seltener im Rahmen von postmortalen Organspenden. Augenhornhäute dürfen entnommen werden, wenn:

- 1) gemäß § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG der Gewebespende in die Gewebeentnahme eingewilligt hatte (beispielsweise dokumentiert durch einen Organ-/Gewebespendeaussweis), oder gemäß § 4 TPG die nächsten Angehörigen der Gewebeentnahme zugestimmt haben. Hierzu müssen die zustimmenden Angehörigen in den letzten 2 Jahren vor dem Tod des Gewebespenders in persönlichem Kontakt mit diesem gestanden haben. Dies muss durch Befragung des nächsten Angehörigen festgestellt werden. Nach § 4 Abs. 2 TPG genügt die Entscheidung des zuerst erreichten Angehörigen, wenn der nächste Angehörige nicht in einer angemessenen Zeit erreichbar ist. Es reicht bei mehreren gleichrangigen Angehörigen aus, wenn von einem die Zustimmung eingeholt wird. Der bekannte Widerspruch eines einzelnen Angehörigen unterbindet die Gewebespende.
- 2) gemäß § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG der Tod des Gewebespenders nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, festgestellt ist und
- 3) gemäß § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 TPG der Eingriff durch einen Arzt vorgenommen wird. Die Entnahme von Gewebe darf gemäß § 3 Abs. 1 S. 2 TPG auch durch andere dafür qualifizierte Personen unter der Verantwortung und nach fachlicher Weisung eines Arztes durchgeführt werden.

Im Falle einer simultanen Gewebe- und Organspende gilt gemäß § 4 Abs. 1 S. 3 TPG, dass die Gesprächsführung im Hinblick auf die Organ- und Gewebespende einzügig erfolgen soll. Bei der parallelen postmortalen Organ- und Gewebeentnahme hat die Organspende gemäß § 9 Abs. 3 TPG gegenüber der Gewebespende Vorrang.

Um diese geforderte Einzigigkeit zu gewährleisten, soll die Einwilligung einholende Person im Rahmen der Einholung

der Zustimmung zur Organspende auch nach der Zustimmung zur Gewebespende fragen. Die Entscheidung über den geeigneten Zeitpunkt, den Inhalt und den Umgang sowie die Führung dieses Gesprächs erfordert entsprechende Erfahrung. Die die Einwilligung einholende Person ist diesen Anforderungen gemäß zu qualifizieren. Die Meldeverfahren und Schulungsverpflichtungen gemäß §§ 34 und 40 AMWHV sind zu beachten. Zu dem Gespräch sollte zur ärztlichen Beurteilung gemäß § 11 Abs. 4 S. 2 TPG bei potentiellen Organspendern ein Mitarbeiter der Koordinierungsstelle hinzugezogen werden.

3.1.1. Einwilligung, Spenderakte

Das Einholen der Einwilligungserklärung entsprechend der Vorgaben der §§ 3 und 4 TPG erfolgt unter der Verantwortung eines Arztes. Liegt keine Erklärung des Spenders vor und ist auch den nächsten Angehörigen eine solche Erklärung nicht bekannt, so ist gemäß § 4 Abs. 1 S. 2 TPG die Entnahme nur zulässig, wenn ein Arzt den nächsten Angehörigen über eine in Frage kommende Gewebeentnahme unterrichtet und dieser ihr zugestimmt hat; diese Unterrichtung und Zustimmung sind auch fernmündlich möglich. Gemäß § 4 Abs. 1 S. 6 TPG kann der nächste Angehörige mit dem Arzt vereinbaren, dass er seine Erklärung innerhalb einer bestimmten, vereinbarten Frist widerrufen kann; diese Vereinbarung bedarf der Schriftform.

Gemäß § 4 Abs. 4 TPG hat der Arzt Ablauf, Inhalt und Ergebnis der Beteiligung der nächsten Angehörigen zu dokumentieren und gemäß § 15 Abs. 1 TPG mindestens 30 Jahre aufzubewahren.

Die Feststellung der Spendereignung in der Entnahmeeinrichtung und die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen in dem Gewebespendelabor sind gemäß § 33 AMWHV in einer Standardarbeitsanweisung festzulegen.

Für jeden Spender ist von der Entnahmeeinrichtung eine Akte mit Angaben gemäß § 5 Abs. 1 TPG-GewV (s. 17.1., Bezugsdokumente) anzulegen und von einem Arzt zu unterzeichnen.

3.1.2. Auswahlkriterien für Hornhautspender

Im Rahmen der Prüfung der Eignung eines Verstorbenen zur Gewebespende sind gemäß § 7 TPG insbesondere Ärzte, Einrichtungen der medizinischen Versorgung und Behörden verpflichtet, unverzüglich Auskunft zu geben. Die Eignung zur Gewebespende ist von der verantwortlichen Person/des Arztes nach § 20c AMG bzw. des beauftragten Arztes nach § 8d Abs. 1 Nr. 2 TPG der Augenhornhautbank zu überprüfen.

Gemäß § 3 Abs. 1 TPG-GewV beruht die ärztliche Beurteilung zur medizinischen Eignung des toten Spenders nach § 8d Abs. 1 S. 2 Nr. 2 TPG auf der Risikobewertung in Bezug auf die jeweilige Verwendung der Spenderaugen bzw. -hornhäute und der Art der Gewebe. Anzeichen für solche Risiken sind gemäß Anlage 1 der TPG-GewV (s. 17.1., Bezugsdokumente) durch Anamnese, zweckdienliche Quellen wie Krankenakten und Befragung behandelnder Ärzte, biologische Untersuchung, postmortale Untersuchung und sonstige geeignete Untersuchungen zu ermitteln. Auch eine körperliche Untersuchung des toten Spenders ist hierzu entsprechend Anlage 1 der TPG-GewV (s. 17.1., Bezugsdokumente) vor der Gewebeentnahme erforderlich. Der Spender ist von der Spende auszuschließen, wenn es Hinweise auf eines der Ausschlusskriterien gibt, die in der Anlage 1 (s. 16.1., Anlage 1, Spenderausschlusskriterien) der gemäß § 3 Abs. 1 TPG-GewV für Augenhornhäute spezifizierten Anla-

ge 1 der TPG-GewV aufgeführt sind. Allerdings sieht § 3 Abs. 1 S. 3 TPG-GewV die Ausnahmeregelung vor, dass „im Einzelfall aus medizinischen Gründen und aufgrund einer Risikobewertung durch einen Arzt hiervon abgewichen“ werden kann. Die Risikobewertung ist zu dokumentieren.

3.1.3. Laboruntersuchungen auf Infektionsmarker

Bei allen Spendern sind gemäß Anlage 3 der TPG-GewV mindestens folgende biologische Tests durchzuführen:

- | | | |
|----|-------------|--------------------|
| a) | HIV 1 und 2 | Anti-HIV 1 und 2. |
| b) | Hepatitis B | HBsAg, Anti HBc. |
| c) | Hepatitis C | Anti HCV, HCV-NAT. |
| d) | Syphilis | s. u. |

Ist der Anti-HBc-Test positiv und der HBsAg negativ, so kann eine negative HBV-PCR (Mindestsensitivität 12 IU/ml) die klinische Verwendbarkeit ermöglichen.

Zum Ausschluss einer Infektion mit *Treponema pallidum* ist ein validierter Testalgorithmus einzusetzen. Ein spezifischer oder nichtspezifischer nichtreaktiver Test kann die Freigabe der Gewebe bzw. Zellen ermöglichen. Wird ein nicht spezifischer Test durchgeführt, steht ein reaktives Untersuchungsergebnis der Entnahme oder Freigabe nicht entgegen, sofern ein spezifischer Test zur Bestätigung von *Treponema pallidum* nicht reaktiv ist. Ein Spender, dessen Probe auf einen spezifischen *Treponema*-Test reagiert, ist einer gründlichen Risikobewertung zu unterziehen, um die klinische Verwendbarkeit festzustellen.

HTLV-I-Antikörpertests sind bei Spendern vorzunehmen, die in Gebieten mit hoher Prävalenz leben oder daher stammen oder deren Sexualpartner oder Eltern aus solchen Gebieten stammen.

Unter bestimmten Umständen sind zusätzliche Laboruntersuchungen erforderlich, je nach Vorgeschichte des Spenders und den Merkmalen der gespendeten Gewebe.

Die Laboruntersuchungen sind in einem qualifizierten Labor durchzuführen, welches folgende Bedingungen erfüllt:

1. Das Labor verfügt über eine eigene Erlaubnis nach § 20b Abs. 1 AMG und hat eine Vereinbarung mit einer Hornhautbank nach § 9 AMWHV über die Durchführung der jeweiligen Spenderuntersuchungen abgeschlossen oder
 2. Das Labor übt die Tätigkeiten unter vertraglicher Bindung mit einer Hornhautbank, die über eine § 20c-Erlaubnis verfügt, aus. In diesem Fall muss die Hornhautbank auch die Erlaubnis nach § 20b Abs. 2 AMG für die Durchführung der Spenderuntersuchungen besitzen.
- Bei Spendern, die nicht nur Gewebe sondern auch Organe spenden, ist im Einzelfall zu überprüfen, ob das mit der Durchführung der Untersuchung anlässlich der Organspende beauftragte Labor über eine Erlaubnis gemäß § 20b AMG verfügt. Ist dies nicht der Fall, so müssen die Tests in einem Labor wiederholt werden, das über eine behördliche Erlaubnis gemäß § 20b AMG verfügt.

Die biologischen Tests werden am Serum oder Plasma des Spenders, wobei das verwendete Material genau zu dokumentieren ist, vorgenommen. Sie sollten nicht an anderen Flüssigkeiten oder Sekreten, wie z. B. Humor aqueus oder Humor vitreus, durchgeführt werden, sofern dies nicht eigens durch Verwendung eines für eine solche Flüssigkeit validierten Tests klinisch gerechtfertigt ist.

Bei verstorbenen Spendern müssen gemäß Anlage 3 der TPG-GewV entweder bis zu sieben Tage vor dem Tod entnommene

Blutproben verwendet werden oder, falls dies nicht möglich ist, müssen die Blutproben so schnell wie möglich und nicht später als 24 Stunden nach dem Tod entnommen werden. Hierbei ist die Möglichkeit einer Verwechslung von prä mortal entnommenen Blutproben (Rückstellproben) zu berücksichtigen und dieses Risiko durch geeignete Maßnahmen zu minimieren (z. B. Kontrolle und Dokumentation der Beschriftung der Probengefäße).

Allgemeine Anforderungen an die Bestimmung biologischer Marker

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der jeweils gültigen Fassung (<http://www.bundesaerztekammer.de>) ist zu beachten. Die Art des zu verwendenden Tests ist mit Blick auf den Verwendungszweck nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu validieren.

3.1.4. Verwendung von Spenderhornhäuten für wissenschaftliche Zwecke

Die Verwendung von Hornhautgewebe zur wissenschaftlichen Nutzung ist vom Geltungsbereich des TPG nicht erfasst. Allgemeine Regelungen finden sich u. a. im AMG, in den Datenschutzgesetzen der Länder und des Bundes sowie in Bestattungsgesetzen der Länder, die in ihren Regelungen variieren.

Die Datenschutzgesetze enthalten u. a. Regelungen zur Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten durch Forschungseinrichtungen, zur Zulässigkeit der Datenerhebung, -verarbeitung und -nutzung sowie zur Einwilligung. Personenbezogene Daten dürfen nur für einen im Voraus bestimmten Zweck erhoben und verwendet werden. Der Zweckbindungsgrundsatz ist eng mit der Frage verknüpft, wie konkret sich die vom Spender erteilte Einwilligung auf die spätere Verwendung des Proben- und Datenmaterials beziehen muss. Datenschutzbedingte Verwendungsschranken beziehen sich gemäß §§ 1 Abs. 1 und 4 BDSG grundsätzlich auf die Verarbeitung personenbezogener Angaben.

Spenderhornhäute oder Teile hiervon können unter Beachtung folgender Grundsätze zur Forschung verwendet werden:

1. Die Spende ist freiwillig. Der Spender oder ein Angehöriger i. S. v. § 4 TPG hat in die Gewinnung und Nutzung von Augenhornhäuten eingewilligt bzw. ihr zugestimmt.
2. Mit der Einwilligung bzw. Zustimmung wird eine Zweckbindung bewirkt. Unter der Voraussetzung, dass der Spender bzw. der Angehörige darüber hinreichend aufgeklärt wurde und entsprechend eingewilligt bzw. zugestimmt hat, sollte es möglich sein, dass die Augenhornhäute und die damit verbundenen Daten für ein bestimmtes Forschungsprojekt oder für eine bestimmte Forschungsrichtung zeitlich unbegrenzt für die wissenschaftliche Forschung verwendet werden dürfen. Dem Spender bzw. dem Angehörigen steht es offen, individuell bestimmte Verwendungen vorzuschreiben bzw. auszuschließen.
3. Die Einwilligung bzw. Zustimmung zur Verwendung der Spenderhornhäute kann jederzeit widerrufen werden. Auf das Widerrufsrecht kann verzichtet werden. Der Widerruf kann sich nur auf identifizierbare und noch nicht anonymisierte Spenderhornhäute und Daten beziehen. Die Spender bzw. Angehörigen sind zuvor darüber zu informieren, dass bereits erzielte Forschungs-

ergebnisse nicht zu vernichten sind, soweit darin die Daten nur in aggregierter Form und ohne Personenbezug enthalten sind.

4. Die personenbezogenen Daten sind zu anonymisieren, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist.
5. Der Spender bzw. der Angehörige ist auf eine mögliche Weitergabe von Gewebe und Daten hinzuweisen.
6. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren. Die Dokumentation enthält insbesondere Angaben über die Information und Einwilligung des Spenders bzw. Angehörigen.
7. Das geplante Forschungsvorhaben ist entsprechend den gesetzlichen und berufsrechtlichen Regelungen der zuständigen Ethikkommission der jeweiligen Universitätsklinik oder Landesärztekammern zur Beratung vorzulegen. Das Ethikvotum ist auch der Entnahmeeinrichtung nach § 20b AMG und der kooperierenden Gewebebank bekanntzugeben.

Diese Grundsätze gelten auch für nach der Transplantation verbleibendes corneales oder sklerales Restgewebe.

Für in vitro Studien werden nur Spenderhornhäute verwendet, die den Qualitätsstandards zur Verwendung am Menschen nicht genügen und somit verworfen würden.

3.2. Entnahmeverfahren für Spenderhornhäute

Gemäß § 2 TPG-GewV ist die Entnahmeeinrichtung insbesondere verpflichtet, sicherzustellen, dass die Art und Weise der Entnahme hinsichtlich der Art der gespendeten Gewebe geeignet ist und die für ihre Verwendung erforderlichen biologischen und physikalischen Eigenschaften erhalten bleiben. Die Entnahme der Spenderaugen bzw. -hornhäute erfolgt durch gemäß § 34 Abs. 1 AMWHV durch ein Schulungsprogramm qualifizierte Personen, die gemäß § 3 Abs. 1 S. 1 TPG Ärzte sind oder gemäß § 3 Abs. 1 S. 2 TPG qualifizierte Personen unter der Verantwortung und nach fachlicher Weisung eines Arztes sind.

Für die Gewinnung von Gewebe durch Entnahmeeinrichtungen gelten die Regelungen des § 34 AMWHV. Die Entnahmeverfahren müssen diejenigen Eigenschaften der Spenderhornhaut schützen, die für deren letztendliche klinische Verwendung erforderlich sind, und gleichzeitig das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung während des Verfahrens minimieren, insbesondere da Spenderhornhäute nicht sterilisiert werden können.

Als Entnahmeorte kommen Räume innerhalb, aber auch außerhalb des Krankenhauses, dem eine Hornhautbank angegliedert ist, in Frage, beispielsweise Institute für Pathologie oder Rechtsmedizin, klinische Stationen oder andere Bereiche von Krankenhäusern sowie Bestattungsinstitute. Bei der Augenhornhautentnahme ist grundsätzlich die Regelung des „mobilen Entnahmeteam“ gemäß § 34 Abs. 2 Nr. 4 AMWHV möglich.

Der Zugang zum Entnahmeort ist zu beschränken. Der Entnahmeort sollte zum Entnahmezeitpunkt nicht gleichzeitig durch andere Personen genutzt werden. Er ist so zu wählen, dass eine offensichtliche Kontamination durch z. B. Schmutzaufwirbelung und Aerosolerzeugung in unmittelbarer Nähe ausgeschlossen wird.

Die gesamte Entnahme der Spenderhornhaut bzw. des Spendergewebes, abgesehen von der Räumlichkeit, erfolgt analog zu einem ophthalmochirurgischen Eingriff an einem lebenden Patienten. Das die Entnahme durchführende Personal muss der Art der Entnahme entsprechend gekleidet sein, um das Risiko einer Kontamination des zu entnehmenden Gewebes, aber auch einer Eigengefährdung zu minimieren. Dazu gehört, sich ordnungs-

gemäß zu desinfizieren (chirurgische Händedesinfektion), sterile Kleidung sowie sterile Handschuhe, Gesichtsmasken bzw. Schutzmasken und Kopfschutz zu tragen.

Es ist im Entnahmegebiet ein lokaler steriler Bereich mit sterilen Tüchern einzurichten, nachdem eine wirksame Haut- und Bindehautdesinfektion mit einem geeigneten Desinfektionsmittel (z. B. PVP-Jod) erfolgt ist.

Zu einem geeigneten Zeitpunkt nach der Desinfektion von Haut und Bindehaut und vor einer Behandlung des Gewebes mit Antibiotika und/oder Antimykotika ist eine für die Cornea repräsentative Probe für eine mikrobiologische Kontrolluntersuchung zu entnehmen (s. Anlage 2). Die mikrobiologische Testung dieser Probe unterliegt der Erlaubnis nach § 20c Abs. 1 AMG, d. h. sie kann auch durch die Hornhautbank selbst durchgeführt werden.

Das Ergebnis dieser Untersuchung ist für die Freigabe der Spenderhornhäute relevant. Vorhandene Mikroorganismen sind anhand einer Referenzliste zu bewerten (s. Anlage 3). Spenderhornhäute, in deren Abstrich gemäß der Anlage 2 unerwünschte Mikroorganismen nachgewiesen wurden, sind von der weiteren Verarbeitung auszuschließen und unverzüglich nach bekanntwerden des Ergebnisses aus der Kultivierung zu entfernen.

Für die Bulbus- und Hornhautentnahme sind sterile Medizinprodukte (Instrumente und Entnahmebestecke) zu verwenden. Die Instrumente und Entnahmebestecke müssen für ihren Verwendungszweck geeignet und qualitativ hochwertig sein und sind regelmäßig für die Entnahme von Geweben instand zu halten. Werden wiederverwendbare Instrumente benutzt, so muss ein validiertes Reinigungs- und Sterilisierungsverfahren zur Entfernung von Infektionserregern vorhanden sein, welches dem zur routinemäßigen Aufbereitung von Operationsinstrumenten nach § 4 Abs. 2 der Medizinprodukte-Betreiberverordnung entspricht.

Falls medizinische Geräte (z. B. elektrische Trepanssysteme) für die Entnahme verwendet werden, gilt § 34 Abs. 2 Nr. 1 AMWHV und die Anforderungen der Medizinprodukte-Betreiberverordnung sind einzuhalten. Das gesamte beteiligte Personal ist nach Vorgabe der Medizinprodukte-Betreiberverordnung auf geeignete Weise im Umgang mit solchen Geräten zu schulen.

Nach der Gewebeentnahme ist der Leichnam des Gewebespenders gemäß § 6 TPG in würdigem Zustand zur Bestattung zu übergeben. Die Leiche ist so wiederherzustellen, dass sie die größtmögliche Ähnlichkeit mit ihrer ursprünglichen anatomischen Form aufweist. Dies kann, soweit aufgrund der Entnahmetechnik erforderlich, durch Verwendung geeigneter Prothesen sowie den Verschluss der Lider erfolgen.

Bei Leichenspendern ist der Entnahmeort aufzuzeichnen und der zwischen dem Tod und der Entnahme verstrichene Zeitraum anzugeben, um sicherzustellen, dass die erforderlichen biologischen und/oder physikalischen Eigenschaften der Gewebe erhalten bleiben.

Die Gewebe entnehmende Person bzw. Organisation erstellt einen Entnahmebericht gemäß § 34 Abs. 7 AMWHV i. V. m. § 5 Abs. 2 TPG-GewV, welcher der Hornhautbank übermittelt wird. Im Entnahmebericht ist zu dokumentieren, dass die Gewebe für die Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung oder Aufbewahrung freigegeben sind. Die Angaben des Entnahmeberichts sind in § 5 TPG-GewV und § 34 Abs. 7 AMWHV geregelt (s. 17.1., Bezugsdokumente).

Alle Abweichungen im Prozess sowie während der Entnahme aufgetretene Zwischenfälle sind einschließlich der daraufhin er-

folgten Untersuchung zu dokumentieren. Die für die Entnahme verantwortliche Person hat gemäß § 5 Abs. 2 TPG-GewV und § 34 Abs. 7 S. 5 AMWHV im Entnahmebericht mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Entnahme entsprechend der Entnahmeanweisung durchgeführt worden ist und die Gewebe im Sinne des § 8d Abs. 1 Nr. 4 TPG freigegeben sind.

Nach der Entnahme sind die gewonnenen Spenderhornhäute bzw. -augen so zu verpacken, dass das Kontaminationsrisiko minimiert wird. Verpackung und Transport müssen der Spende angemessen sein und die Eigenschaften der Gewebe schützen, die für ihre Verwendung erforderlich sind, sowie das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung der Spende minimieren. Hierfür eignet sich bei der Corneoskleralkomplexentnahme besonders ein steriler, luftdicht verschließbarer Schraubbehälter aus Kunststoff mit Kulturmedium. Für die Bulbusentnahme sollte ein steriler, luftdicht verschließbarer Schraubbehälter aus Kunststoff mit einer sterilen, physiologischen Elektrolytlösung verwendet werden, der eine „Feuchte Kammer“ erzeugt. Die Spenderhornhäute sind bei Temperaturen zu lagern und zu transportieren, bei denen ihre Merkmale und biologischen Funktionen erhalten bleiben. Diese Temperaturen entsprechen grundsätzlich den unten erwähnten Lagerungstemperaturen, in Abhängigkeit von der Kultivierungsmethode. Der Transport von Spenderaugen sollte gekühlt erfolgen bei Temperaturen zwischen +1° und +10° C (z. B. mit Kühlelementen). Temperaturen unter 0° C sind strikt zu vermeiden. Die Transportdauer ist dabei so zu begrenzen, dass die maximal akzeptable postmortale Zeit (Postmortemzeit + Entnahmedauer + ggf. Transport bei Bulbi), bis die entnommenen Hornhäute in Kulturmedien gelangen, von 72 h (für Organkultur) bzw. 16 h (für Kurzzeitkultur) nicht überschritten wird. Die Transportdauer von der Entnahmeeinrichtung bis zur Gewebebank sollte 48 h nicht überschreiten.

Die mittels Corneoskleralkomplexentnahme gewonnenen Spenderhornhäute für Organkultivierung können bei Temperaturen von $\geq +10^\circ\text{C}$ bis $\leq +40^\circ\text{C}$ zur Hornhautbank transportiert werden.

Die Packung und die Art des Transportes müssen so gewählt werden, dass die Einhaltung der o. g. Temperaturen sicher gewährleistet ist. Dies ist durch die Hornhautbank in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Sollte eine Temperaturstabilität durch die Verpackung und die Transportdauer nicht zweifelsfrei gesichert werden können (Transportvalidierung), so ist ein Temperaturmessgerät beizulegen, welches mindestens halbstündlich die Temperatur im Inneren der Verpackung misst und die Daten speichert. Die Verpackung muss außerdem die Kontaminationsrisiken der für die Verpackung und den Transport der Gewebe verantwortlichen Personen minimieren.

Die verpackten Gewebe sind in einem Behälter zu transportieren, der für den Transport biologischen Materials geeignet ist und der die Sicherheit und die Qualität der darin enthaltenen Gewebe gewährleistet.

Etwaige zur Testung bestimmte beigefügte Gewebe- oder Blutproben sind genau zu kennzeichnen, um die Identifizierung des Spenders sicherzustellen, zudem müssen sie Angaben über Ort und Zeit der Probennahme tragen.

3.3. Kennzeichnung der entnommenen Gewebe

Für die Gewinnung von Gewebe durch die Entnahmeeinrichtung gelten die Regelungen des § 34 AMWHV. Jedes Gewebe enthaltende Transportgefäß ist zum Zeitpunkt der Entnahme zu

kennzeichnen. Der Behälter für Gewebe muss mindestens Angaben gemäß § 34 Abs. 6 AMWHV tragen (s. 17.1., Bezugsdokumente).

Für den Transport zur Be- oder Verarbeitung und Entgegennahme von Gewebe in der Gewebereinrichtung gilt § 35 AMWHV. Die Behältnisse für den Transport des Gewebes zur Be- oder Verarbeitung sind mit Angaben gemäß § 35 Abs. 2 AMWHV (s. 17.1., Bezugsdokumente) zu versehen.

Für die Be- oder Verarbeitung und Lagerung durch die Gewebereinrichtung gelten die Regelungen des § 36 AMWHV. Demnach müssen Gewebe und Gewebezubereitungen vor ihrem Inverkehrbringen mit den Angaben gemäß § 36 Abs. 8 AMWHV i. V. m. § 10 Abs. 8b AMG (s. 17.1., Bezugsdokumente) gekennzeichnet werden.

4. Organisationsstruktur und Qualitätsmanagement

Eine Hornhautbank muss insbesondere gemäß § 8d TPG i. V. m. § 32 AMWHV über eine Organisationsstruktur verfügen, die für die Verarbeitung von Spenderhornhäuten geeignet ist. In einem Organigramm müssen die Verantwortlichkeiten und Weisungsbefugnisse eindeutig ersichtlich sein.

4.1. Qualitätsmanagementsystem

Jede Hornhautbank muss gemäß § 32 AMWHV ein dokumentiertes Qualitätsmanagementsystem nach den Grundsätzen der „Guten Fachlichen Praxis“ verwenden und auf dem neuesten Stand halten.

Die Hornhautbanken treffen alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass im Rahmen des Qualitätssicherungssystems für alle Prozesse Standardarbeitsanweisungen gemäß §§ 32–39 AMWHV vorliegen.

4.2. Dokumentation und Aufzeichnungen

Es muss gemäß § 5 TPG i. V. m. § 32 AMWHV ein System vorhanden sein, das eine klar definierte, korrekte und vollständige Dokumentation ergibt. Das System muss sicherstellen, dass alle Schritte nachvollziehbar sind, d. h. Kodierung, Spendereignung, Beschaffung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung, Transport, Verteilung und Entsorgung. Diese Dokumentation muss von der verantwortlichen Person nach § 20b AMG bzw. § 20c AMG regelmäßig auf Aktualität und Effizienz überprüft werden.

Das System muss unter der Aufsicht der verantwortlichen Person stehen und sicherstellen, dass eine Spenderhornhaut den Anforderungen an Sicherheit und Qualität für die Freigabe und Verteilung entspricht. Dies sollte auf einem Prüfprotokoll erfolgen, in dem alle sicherheits- und qualitätsrelevanten Punkte aufgelistet sind.

Für jede kritische Tätigkeit (Entnahme und Präparation, Lagerung, sowie alle Manipulationen an der Spenderhornhaut) sind die entsprechenden Materialien und Ausrüstungen sowie das Personal zu identifizieren und zu dokumentieren.

Die Aufzeichnungen müssen lesbar und unauslöschlich sein. Sie dürfen handgeschrieben sein oder auf ein anderes validiertes System (Computer) übertragen werden.

Alle Aufzeichnungen, die für die Sicherheit und Qualität der Spenderhornhaut kritisch sind, sind so zu führen, dass der Zugang zu diesen Daten gemäß § 15 Abs. 2 TPG mindestens 30 Jahre nach dem Ablauf des Verfallsdatums des Gewebes, der Übertragung des Gewebes oder der Entsorgung sichergestellt ist.

Die Aufzeichnungen müssen den gültigen datenschutzrechtlichen Bestimmungen entsprechen. Der Zugang zu den Daten ist auf Personen, die von der verantwortlichen Person dazu die Befugnis erhalten, sowie die zuständige Behörde zwecks Inspektions- und Kontrollmaßnahmen zu beschränken.

4.3. Personal

Das Personal der Hornhautbank muss gemäß §§ 3–5 TPG-GewV i. V. m. § 32 AMWHV in ausreichender Anzahl vorhanden und für seine Aufgaben qualifiziert sein. Die Kompetenz des Personals ist regelmäßig im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems zu bewerten.

Alle Mitarbeiter müssen über klare, dokumentierte und aktuelle Aufgabenbeschreibungen verfügen. Jeder Hornhautbank muss ein approbierter Arzt zur Verfügung stehen, der über die medizinische Tätigkeit in der Hornhautbank (z. B. Spenderauswahl und Kontraindikationsprüfung, Prüfung klinischer Ergebnisse und serologischer Tests) berät und Aufsicht führt.

Das Personal muss einführende und grundlegende Schulungen, bei Bedarf (z. B. Änderungen der Verfahren oder neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen) aktualisierte Schulungen erhalten.

Die Schulungsprogramme müssen sicherstellen, dass alle Mitarbeiter sich bei der Durchführung der ihnen zugewiesenen Aufgaben als kompetent erweisen.

Die Mitarbeiter müssen den organisatorischen Rahmen, das Qualitätsmanagementsystem sowie die Gesundheits- und Sicherheitsvorschriften der Einrichtung, in der sie arbeiten, verstehen und ausreichend über den weiteren ethischen, rechtlichen und gesetzlichen Zusammenhang ihrer Arbeit informiert sein.

Jede Hornhautbank benennt eine verantwortliche Person, die mindestens die Voraussetzungen und Qualifikationen gemäß § 20c Abs. 3 AMG erfüllen muss.

Die Hornhautbank hat der zuständigen Landesbehörde den Namen und die Qualifikation der verantwortlichen Person mitzuteilen. Wird die verantwortliche Person endgültig oder vorübergehend ersetzt, so teilt die Hornhautbank der zuständigen Behörde unverzüglich den Namen der neuen verantwortlichen Person und das Datum, an dem sie ihre Tätigkeit aufnimmt, mit.

4.4. Festzuhaltende Mindestdaten der Spenderhornhaut, des Spenders, des Empfängers

Die in der Hornhautbank gespeicherten Daten müssen Angaben gemäß § 8d Abs. 2 sowie § 13a TPG i. V. m. § 7 TPG-GewV (s. 17.1., Bezugsdokumente) umfassen.

Die Übertragung von Gewebe ist durch Einrichtungen der medizinischen Versorgung gemäß § 13a TPG i. V. m. § 7 TPG-GewV zu dokumentieren.

4.5. Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit

Die Hornhautbank hat gemäß §§ 13a–c TPG i. V. m. §§ 7–9 TPG-GewV über ein wirksames System zu verfügen, mit dem die eingegangenen und verteilten Spenderhornhäute eindeutig identifiziert und gekennzeichnet werden. Dieses muss gewährleisten, dass die Spenderhornhaut und ggf. alle ihre Teile zu jedem Zeitpunkt eindeutig identifizierbar sind.

Das System zur Identifizierung von Spenderhornhäuten muss auf allen Stufen der Verarbeitung in der Hornhautbank eindeutig freigegebene von nicht freigegebenen (in der Quarantäne befindlichen) und ausgesonderten Spenderhornhäuten unterscheiden.

Es ist sicherzustellen, dass sämtliche Spenderhornhäute vom Spender zum Empfänger und umgekehrt zurückverfolgt werden können. Diese Rückverfolgbarkeit betrifft auch alle einschlägigen Daten über Produkte und Materialien, die mit diesen Geweben in Berührung kommen. Für jede kritische Tätigkeit ist die Identifizierung des ausführenden Personals sicherzustellen, z. B. durch Namensstempel.

Die für eine vollständige Rückverfolgbarkeit erforderlichen Aufzeichnungen gemäß § 15 Abs. 2 TPG sind mindestens 30 Jahre nach der klinischen Verwendung oder dem Verfallsdatum in einem geeigneten Archiv aufzubewahren.

4.6. Aufbewahrung der Daten und Datenschutz

Es gilt § 15 TPG. Alle Aufzeichnungen müssen im Einklang mit den Datenschutzvorschriften während des gesamten angegebenen Aufbewahrungszeitraumes klar erkennbar, leicht abrufbar und vor unbefugter Änderung geschützt sein sowie in diesem Zustand aufbewahrt werden.

Die an der Hornhautentnahme, -bearbeitung und -übertragung beteiligten Personen dürfen personenbezogene Daten der Gewebespender und der Gewebeempfänger nicht offenbaren.

Spätestens nach Eingang der Spenderhornhäute/-augen in der Hornhautbank ist eine Pseudonymisierung (z. B. durch eine Kennnummer) vorzunehmen. Die Lagerung, ggf. Bearbeitung und Verteilung hat in anonymisiertem Zustand zu erfolgen.

Die im Zusammenhang mit der Hornhautspende erhobenen personenbezogenen Daten dürfen ausschließlich für die Bereitstellung von Hornhauttransplantaten verarbeitet oder genutzt werden.

4.7. Beziehungen zwischen Hornhautbanken und Dritten

Hornhautbanken müssen schriftliche Vereinbarungen mit einem Dritten nach § 9 AMWHV schließen, wenn eine Tätigkeit, z. B. die Entnahme von Gewebe, außerhalb der Einrichtung erfolgt. Die Hornhautbank kann insbesondere in folgenden Fällen Vereinbarungen mit Dritten treffen:

1. Übertragung eines Teils der Hornhautgewinnung und -verarbeitung.
2. Übertragung von Laboruntersuchungen (Infektionsserologie, mikrobiologische Untersuchungen).
3. Übertragung der Verteilung von freigegebenen Spenderhornhäuten.

Die Beurteilung und Auswahl Dritter ist von der Hornhautbank sorgfältig vorzunehmen. Die Hornhautbank führt eine vollständige Liste ihrer mit Dritten abgeschlossenen Vereinbarungen. In den Vereinbarungen zwischen Hornhautbanken und Dritten sind die Verantwortlichkeiten, die von Dritten wahrgenommen werden, und die genauen Verfahren festzulegen. Der Dritte muss die gesetzlichen Anforderungen erfüllen. Die Anforderungen dieser Richtlinie sind einzuhalten, entsprechende Verpflichtungen sind in die Vereinbarung zu übernehmen. Auf Verlangen der zuständigen Behörde(n) legen die Hornhautbanken Kopien ihrer Vereinbarungen mit Dritten vor.

4.8. Register, Jahresbericht und Meldepflicht der Hornhautbank

Die Hornhautbank führt gemäß § 8d Abs. 3 TPG eine Statistik als Zusammenstellung ihrer Tätigkeiten.

Eine Veröffentlichung zu den Leistungs- und Komplikationszahlen (Jahresbericht jeder Hornhautbank nach von der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vorgegebenem Schema) soll eben-

so erfolgen wie ein Jahresbericht der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.

Gemäß § 8d TPG besteht für alle Gewebereinrichtungen eine gesetzliche Meldepflicht gegenüber der Bundesbehörde, d. h. dem Paul-Ehrlich-Institut, im Hinblick auf die Zahl der entnommenen, be- und verarbeiteten, abgegebenen/transplantierten, eingeführten und ausgeführten Gewebe. Die TPG-Meldung muss jährlich bis zum 1. März des Folgejahres auf vom Paul-Ehrlich-Institut zur Verfügung gestellten Formblättern erfolgen.

5. Einrichtungen und Räumlichkeiten

Eine Hornhautbank muss nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben in AMG und AMWHV über geeignete Einrichtungen verfügen, die dem Hauptzweck, der Konservierung von Spenderhornhäuten, entsprechen. Der Betrieb in der Hornhautbank soll vom Klinik- und Patientenbetrieb getrennt sein. Insbesondere ist auf eine strikte Trennung zwischen Verarbeitungsbereich sowie sonstigen Räumen zu achten. Der Verarbeitungsbereich der Hornhautbank ist ausschließlich für den Zweck der Verarbeitung, Konservierung, Beurteilung und Lagerung von humanen Geweben zur Transplantation zu verwenden.

Bei allen Bearbeitungsschritten in der Hornhautbank, bei der die Spenderhornhaut der Umgebung offen exponiert ist, ist während der Be- oder Verarbeitung ein Luftreinheitsgrad für Keimzahl und Partikelzahl entsprechend der Klasse A der Definition des EG-GMP-Leitfadens Anhang 1 (Bekanntmachung vom 12. März 2008, BAnz, S. 1217), mit einer für die Be- oder Verarbeitung des Gewebes geeigneten Hintergrundumgebung, die in Bezug auf Partikel- und Keimzahl mindestens der Klasse D des Anhangs 1 des Leitfadens entspricht, erforderlich.

Die Eignung der Sicherheitswerkbank als Reinraum der Klasse A und die Eignung des umgebenden Raumes als Reinraum der Klasse D ist durch Qualifizierung/regelmäßige Requalifizierung nach den von Anhang 1 des o. g. EG-GMP-Leitfadens vorgegebenen Kriterien und Methoden nachzuweisen.

Zusätzlich ist die Einhaltung der Umgebungsbedingungen während der Be- und Verarbeitung der Gewebe durch regelmäßige Partikelmessungen und mikrobiologisches Monitoring ebenfalls nach den Vorgaben des Anhangs 1 des EG-GMP-Leitfadens nachzuweisen. Ein Monitoringplan ist zu erstellen.

6. Ausrüstungen und Materialien

Sämtliche Ausrüstungen müssen den arzneimittelrechtlichen Vorgaben in AMG und AMWHV entsprechend ihres Verwendungszweckes gestaltet und gewartet werden. Sie müssen eine Gefährdung der Empfänger und/oder des Personals auf ein Minimum begrenzen.

Alle kritischen Ausrüstungen und technischen Geräte (insbesondere die Laminar-Air-Flow Box, bei der Organkultur die Brutschränke und bei der hypothermen Lagerung die Kühlschränke) sind zu identifizieren, zu qualifizieren und deren Funktion zu überprüfen, regelmäßigen Inspektionen zu unterziehen und nach den Anweisungen des Herstellers vorbeugend zu warten. Sind durch die Ausrüstung kritische Parameter berührt, müssen diese Gegenstände angemessene Überwachungsrichtungen besitzen, damit Fehlfunktionen und Defekte festgestellt werden können und damit gewährleistet ist, dass die kritischen Parameter zu jedem Zeitpunkt innerhalb akzeptabler Grenzen gehalten werden. Alle Ausrüstungen mit einer kritischen Messfunk-

tion sind, soweit verfügbar, anhand einer verfolgbaren Norm zu kalibrieren. Dies gilt insbesondere für das Mikroskop (und ggf. Bildverarbeitungsprogramme) mit dem die Endothelzeldichte der Spenderhornhaut bestimmt wird.

Neue, gewartete und reparierte Ausrüstungen sind bei der Installation zu testen, vor dem Gebrauch zu qualifizieren und durch die verantwortliche Person freizugeben. Die Testergebnisse sind zu dokumentieren.

Wartung, Instandsetzung, Reinigung, Desinfektion und Dekontamination aller kritischen Ausrüstungen sind regelmäßig durchzuführen und entsprechend in einem Logbuch zu dokumentieren.

Es müssen Verfahren für den Betrieb jedes Teils der kritischen Ausrüstung vorhanden sein, die ausführlich angeben, welche Maßnahmen im Falle von Fehlfunktionen oder Versagen zu ergreifen sind.

Die Standardarbeitsanweisungen müssen die Spezifikationen aller kritischen Materialien und Reagenzien ausführlich angeben.

7. Qualitätsüberprüfungen

Prüfungen der Gewebe sind gemäß § 37 AMWHV durchzuführen. Abweichungen von den vorgeschriebenen Qualitäts- und Sicherheitsstandards müssen zu dokumentierten Untersuchungen führen, die eine Entscheidung über mögliche Korrektur- und Präventivmaßnahmen einschließen. Was mit nicht vorschriftsmäßigen Spenderhornhäuten geschieht, ist anhand schriftlicher Verfahrensanweisungen unter Aufsicht der verantwortlichen Person zu entscheiden und aufzuzeichnen. Alle betroffenen Spenderhornhäute und ggf. deren Teile müssen identifiziert und dokumentiert werden.

Korrekturmaßnahmen sind zeitnah und effektiv zu dokumentieren, einzuleiten und abzuschließen. Präventiv- und Korrekturmaßnahmen sind nach der Implementierung auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen.

8. Eingang der Spendergewebe in der Hornhautbank

Wenn die entnommenen Spenderhornhäute/-augen in der Hornhautbank ankommen, wird gemäß § 35 AMWHV überprüft und dokumentiert, ob die Lieferung, einschließlich der Transportbedingungen, der Verpackung, der Kennzeichnung sowie der zugehörigen Unterlagen und Blutproben, den Vorschriften und den Spezifikationen der Hornhautbank entspricht.

Jede Hornhautbank muss sicherstellen, dass die Gewebe unter Quarantäne aufbewahrt werden, bis sie zusammen mit den betreffenden Unterlagen auf ihre Vorschriftsmäßigkeit hin kontrolliert oder überprüft worden sind.

Die Hornhautbank muss über dokumentierte Verfahrensanweisungen für den Umgang mit Sendungen verfügen, die den Vorschriften nicht entsprechen, um jegliches Kontaminationsrisiko für andere Gewebe auszuschließen. Die Annahme oder Ablehnung entgegengenommener Gewebe ist zu dokumentieren.

9. Kultivierung und Kontrolluntersuchungen

Prinzipiell ist die Kultivierung von Spenderhornhäuten auf zwei Arten möglich. Hierbei handelt es sich um die Organkultur und die Kurzzeitkultur (hypotherme Lagerung).

Das Kulturmedium ist ein wesentlicher Punkt zur Gewährleistung der Qualität und Sicherheit der Spenderhornhaut. Es ist daher ein für den Zweck der Hornhautkonservierung erprobtes Kulturmedium zu verwenden (z. B. MEM mit Serumzusatz).

Der Zusatz von Rinderserum ist unter folgenden Voraussetzungen erlaubt:

1. Serum entspricht der Monografie Ph. Eur. 5.2.8. in Hinblick auf die Minimierung eines BSE-Risikos (EDQM/TSE-Zertifikat).
2. Test auf Mycoplasmen ist negativ.
3. Serum ist sterilfiltriert bzw. durch ein anderes Verfahren sterilisiert worden.
4. Serum entspricht der Monografie Ph. Eur. „Bovine serum“ und ist entsprechend virusinaktiviert.

Auch nach Desinfektion des Auges mit geeigneten Desinfektionsmitteln wie PVP-Jodlösung kann nicht von einer Sterilität des Ausgangsmaterials ausgegangen werden. Daher werden dem Kulturmedium üblicherweise Antibiotika und Antimykotika zugesetzt. Die für dieses Verfahren zur Keimreduktion angewendeten Wirkstoffe sind auf der Grundlage der zu erwartenden Bakterien- und Pilzspezies auszuwählen und in definierten Konzentrationen einzusetzen.

Für die Kultivierung von Spenderhornhäuten hält jede Hornhautbank mindestens nachfolgende Kultivierungsbedingungen ein, die notwendig sind, um die erforderlichen biologischen Eigenschaften der Spenderhornhaut aufrechtzuerhalten.

Diese sind für die verschiedenen Kultivierungsmethoden folgende:

1. Hypotherme Lagerung/Kurzzeitkultur im geschlossenen System bei normaler Raumluft: Temperatur zwischen +1 und +10° C.
2. Organkultur im geschlossenen System: Temperatur zwischen +30 und 38° C bei normaler Raumluft. Zur Vorbereitung der Transplantation anschließend: Organkultur in dextranshaltigem Entquellungs-/Transportmedium in geschlossenem System (Temperatur zwischen $\geq +10$ und $\leq +40$ ° C bei normaler Raumluft).
3. Organkultur im offenen System (mit Begasung): Temperatur zwischen +30 und 38° C bei normaler Raumluft mit 5 % +/- 1 % CO₂ Anreicherung. Zur Vorbereitung der Transplantation anschließend: Organkultur in dextranshaltigem Entquellungs-/Transportmedium im offenen System (mit Begasung; Temperatur zwischen $\geq +10$ und $\leq +40$ ° C bei normaler Raumluft mit 5 % +/- 1 % CO₂ Anreicherung).

Entsprechend des initialen Volumens des Kulturmediums werden folgende Zeiten für den Mediumwechsel definiert:

Initiales Volumen des Kulturmediums	Zeitpunkt des Medienwechsels
40 bis 60 ml	3. bis 10. Tag
60 bis 100 ml	3. bis 14. Tag
100 ml	3. bis 28. Tag

Die Hornhautbank stellt sicher, dass sämtliche Lagerungsprozesse unter kontrollierten Bedingungen stattfinden.

Es sind Lagerungseinrichtungen zu verwenden, die die Spenderhornhäute vor der Freigabe bzw. in Quarantäne eindeutig von denjenigen trennen und unterscheiden, die freigegeben wurden, sowie von denjenigen, die verworfen werden, um Verwechslungen zu vermeiden. Alle Gewebe und Gewebesubereitungen müssen vor ihrem Inverkehrbringen gekennzeichnet werden (s. unter 12.2. und 12.3.).

Für jede Art der Lagerungsbedingungen ist die Höchstdauer zu spezifizieren. Der gewählte Zeitraum muss unter anderem die mögliche Verschlechterung der erforderlichen Zell- und Gewebeeigenschaften berücksichtigen.

1. Für die Organkultur gilt dabei ein Zeitraum von insgesamt 34 Tagen, einschließlich der Lagerung im dextranshaltigen Entquellungs-/Transportmedium, wobei diese 6 Tage nicht überschreiten sollte.
2. Für die hypotherme Lagerung beträgt die Höchstdauer 14 Tage.

Die kritischen Verfahren sind zu validieren und dürfen die Gewebe oder Zellen nicht klinisch unwirksam oder schädlich für den Empfänger werden lassen. Die Validierung kann auf Studien beruhen, welche die Hornhautbank selbst durchgeführt hat, oder auf Daten aus Veröffentlichungen, sofern vergleichbare Bedingungen vorliegen, oder, bei etablierten Verarbeitungsverfahren, auf einer nachträglichen Bewertung der klinischen Ergebnisse.

Die Hornhautbank nimmt sämtliche Verarbeitungsschritte und Kontrolltests, die die Qualität und die Sicherheit betreffen, in ihre Standardarbeitsanweisungen auf und stellt sicher, dass sie unter kontrollierten Bedingungen und in Übereinstimmung mit der „Guten Fachlichen Praxis“ durchgeführt werden.

Es ist nachzuweisen, dass die validierten Verfahren vom Personal in der Hornhautbank einheitlich gemäß den genehmigten Standardarbeitsanweisungen durchgeführt werden (z. B. in einem Herstellungsprotokoll).

Vor der Implementierung einer signifikanten Änderung der Verarbeitung ist das geänderte Verfahren zu validieren und zu dokumentieren.

Das Kultivierungsverfahren ist regelmäßig kritisch zu bewerten, um sicherzustellen, dass es weiterhin die angestrebten Ergebnisse erzielt.

Die Verfahren zur Aussonderung von Spenderhornhäuten müssen die Kontamination anderen Spendergewebes, der Verarbeitungsumgebung und des Personals vermeiden.

Kontrolluntersuchungen während der Kultivierung

Das Kulturmedium ist regelmäßig makroskopisch auf Anzeichen einer Kontamination zu überprüfen. Hierbei ist insbesondere auf Trübung oder Änderung der Indikatorfarbe des Mediums sowie auf ungewöhnliche Ablagerungen in der Flasche und das Aussehen der Corneoskleralscheibe zu achten. Besteht der Verdacht einer Kontamination, so ist eine geeignete mikrobiologische Untersuchung zu veranlassen und die betroffenen Spenderhornhäute unter erweiterter Quarantäne zu stellen.

Während der Kultivierung muss gemäß § 37 AMWHV mindestens einmal eine Prüfung von Gewebe und Gewebesubereitungen auf Einhaltung der festgelegten Spezifikation nach vorher erstellter Standardarbeitsanweisung (Prüfeinweisung) in Übereinstimmung mit der „Guten Fachlichen Praxis“ durchgeführt werden. § 33 Abs. 3 AMWHV gilt entsprechend.

Während der Kultivierung ist eine mikroskopische Untersuchung der Endothelzellschicht durchzuführen. Dies sollte bei Spenderhornhäuten im entquollenen Zustand, kurz vor der geplanten Transplantation stattfinden. Dabei ist die Gesamtendothelfläche zu begutachten und die zentrale Endothelzeldichte durch eine standardisierte und etablierte Zählmethode zu ermitteln.

Im Rahmen der Kultivierung der Spenderhornhaut ist eine zuverlässige mikroskopische Untersuchung an der Spaltlampe zum

Ausschluss von sichtbaren, pathologischen Veränderungen durchzuführen.

Sowohl während der Organkultur als auch der hypothermen Lagerung ist jeweils mindestens eine mikrobiologische Kontrolluntersuchung des Kulturmediums der Spenderhornhaut durchzuführen. Die Eignung der gewählten Methode für das Untersuchungsmaterial ist zu belegen (unter weitestmöglicher Berücksichtigung der Kapitel 2.6.1 und 2.6.27 der Europäischen Pharmakopöe, Method Suitability Test bzw. Method validation). Fachlich begründete Abweichungen in den Testverfahren sind im Genehmigungsantrag darzulegen. Hierbei ist der Einfluss der antimikrobiellen Zusätze auf die Nachweisbarkeit noch vorhandener vermehrungsfähiger Mikroorganismen zu berücksichtigen. Zur Reduzierung des Probenahmefehlers ist die nach Herstellungsverfahren und Testmethode maximal mögliche Probenmenge zu testen, idealerweise 20 ml zu gleichen Teilen unter aeroben und anaeroben Bedingungen.

Die Entnahme der ersten Mediumprobe für die mikrobiologische Untersuchung sollte für die Organkultur am Tag 5 ± 2 der Kultivierung erfolgen. Bei kurzzeitkultivierten Hornhäuten ist ein äquivalenter mikrobiologischer Kontrolltest wie bei den organokultivierten Hornhäuten durchzuführen.

Aufgrund der begrenzten Lagerfähigkeit der Spenderhornhäute kann abweichend von den in den Kapiteln 2.6.1 bzw. 2.6.27 der Europäischen Pharmakopöe angegebenen Zeiten für die Dauer der Inkubation die Beurteilung nach dem „Negative-to-date“-Konzept erfolgen. Hierbei wird ein Zwischenergebnis eines noch nicht abgeschlossenen Kontrolltests für die Freigabe der Gewebesubereitung herangezogen. Die Inkubationsdauer soll bei Anwendung dieses Konzepts sowohl für Proben von in Organkultur aufbewahrten Spenderhornhäuten als auch bei der hypothermen Lagerung 5 ± 2 Tage betragen, bis eine freigaberelevante Beurteilung des Keimwachstums in den mikrobiologischen Kulturmedien entsprechend der angewandten Methode vorgenommen werden darf. Die Freigabe der Spenderhornhäute auf der Grundlage der Ergebnisse des mikrobiologischen Kontrolltests am Kulturmedium erfolgt somit frühestens am Tag 6 der Kultivierung. Der mikrobiologische Test wird anschließend bis zum Tag 14, bzw. bei Verwendung eines Kulturautomatensystems mindestens bis zum 7. Tag, weitergeführt und täglich auf ein mögliches Keimwachstum hin bewertet.

Nur Spenderhornhäute, die in dem beschriebenen Test einen negativen mikrobiologischen Befund aufweisen, dürfen für die Verwendung am Menschen freigegeben werden.

Spenderhornhäute, bei denen die mikrobiologische Untersuchung des Kulturmediums einen Keimnachweis erbracht hat, werden unverzüglich aus dem Bestand genommen. An der mikrobiologisch auffälligen Probe erfolgen eine Speziesidentifizierung und eine Resistenzprüfung.

Bei Anwendung des „Negative-to-date“-Konzepts ist bei einem nachfolgenden, nach der Freigabe/Transplantation und während der weiteren Inkubation auftretenden Nachweis von Keimwachstum umgehend die transplantierende Einrichtung zu informieren, um eine kurzfristige Kontrolluntersuchung und ggf. Behandlung des Empfängers zu ermöglichen. Weiterhin ist eine Speziesidentifizierung durch die Hornhautbank durchzuführen sowie ein Resistogramm anzufertigen. Diese Ergebnisse sind umgehend an die transplantierende Einrichtung weiterzuleiten. In gleicher Weise ist bei positiven mikrobiologischen Befunden zu verfahren, die aus weiteren Proben des Kulturmediums resultieren.

Die Ergebnisse weiterführender mikrobiologischer Untersuchungen dienen neben den für eine eventuelle Therapie notwendigen In-

formationen auch der Rückverfolgung der Eintragswege von Mikroorganismen sowie der Aufdeckung systematischer Fehler und sind als Maßnahme zur Risikoeinschätzung bestimmter Verfahrensschritte und damit auch zur Vermeidung künftiger Kontaminationen anzusehen. Der mikrobiologische Befund wird zusammen mit dem Herstellungsprotokoll der Spenderhornhaut aufbewahrt.

Sollte sich die Partnerhornhaut einer kontaminierten Probe im Bestand befinden, so wird diese in Quarantäne belassen und einer wiederholten Testung auf Sterilität unterzogen. Im Falle eines unauffälligen Ergebnisses der wiederholten Testung kann diese Hornhaut zur Transplantation durch die verantwortliche Person im Sinne einer begründeten Einzelfallentscheidung freigegeben werden.

Eine weitere mikrobiologische Testung so spät wie möglich während der Kultivierung und unter Anwendung des oben beschriebenen „Negative-to-date“-Konzepts wird empfohlen.

10. Vermeidung von Kontaminationen

Neben den mit den genannten Verfahren nachweisbaren Bakterien und Pilzen sind Kontaminationen von Augenhornhäuten auch durch mit den herkömmlichen Methoden nicht anzüchtbare Mikroorganismen einschließlich Parasiten und Viren möglich.

Um das Risiko der Verunreinigung der Augenhornhäute durch Infektionserreger und als apathogen geltende Keime so gering wie möglich zu halten, sind entsprechende Maßnahmen bei Spenderauswahl, Spendertestung, Entnahme, Zwischenlagerung, Transport, Verarbeitung, Kultivierung und Allokation zu ergreifen. Hierbei ist auch das Risiko einer Kontamination der Gewebe durch Personal, Umgebung (einschließlich Oberflächen der Entnahme- und Verarbeitungsbereiche), verwendete Behältnisse und Materialien sowie einer Kreuzkontamination zwischen einzelnen Spendern zu berücksichtigen.

Beim Umgang mit dem Gewebe bei der Entnahme und in der Gewebebank sind die Grundsätze des aseptischen Arbeitens strikt einzuhalten. Neben der Schaffung der räumlichen und technischen Voraussetzungen sind eine Analyse der hygienisch relevanten Arbeitsschritte, die Erstellung eines Hygiene- und Reinigungsplanes sowie die Schulung der Mitarbeiter notwendig.

Das Gewebe darf nur mit sterilen Instrumenten und Materialien in direkten Kontakt kommen. Die Hände und andere Körperbereiche des Personals sind wirksam als Kontaminationsquelle auszuschalten, wobei sowohl Desinfektion und Bekleidung als auch die Handhabung der Instrumente und Gewebe eine wichtige Rolle spielen. Die Arbeitsschritte und der Materialgebrauch sind so zu gestalten, dass Kreuzkontaminationen vermieden werden.

11. Freigabe der Spenderhornhäute für die Anwendung am Menschen

Es muss sichergestellt sein, dass die Spenderhornhäute durch die verantwortliche Person oder deren Vertreter gemäß § 20c AMG nicht freigegeben werden, bevor die Anforderungen des § 38 AMWHV erfüllt sind. Dabei gelten folgende Spezifikationen:

1. Vollständige Kontraindikationsprüfung des Spenders mit unauffälligem Ergebnis.
2. Spendereinwilligung liegt vor.
3. Postmortale Zeit ≤ 72 h (bzw. ≤ 16 h für Spenderhornhäute, die kurzzeitkultiviert werden) bis zum Beginn der Kultivierung.
4. Negative serologische bzw. molekularbiologische Diagnostik des Spenders (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, Syphilis).

5. a) Entweder negative mikrobiologische Testung der während der Entnahme der Augenhornhäute gewonnenen Proben oder
b) Nachweis von Kontaminanten in diesen Proben, die nicht in der Anlage 3 (16.3., Referenzliste für die mikrobiologische Untersuchung) aufgeführt sind oder nicht gemäß Anlage 2 als sonstige unerwünschte Mikroorganismen festgelegt sind.
6. Bei Spendern mit dokumentierter bakterieller Endokarditis zusätzlich kein Nachweis von Bakterien, welche an der Endokarditis/Sepsis beteiligt waren.
7. Negativer mikrobiologischer Befund des Kulturmediums.
8. Keine relevanten, mikroskopisch sichtbaren, pathologischen Veränderungen (relevante Veränderungen sind: Stromatrübungen, wenn diese zentral liegen und damit optisch relevant sind, Stromaverdünnungen, wenn diese im Transplantatbereich liegen und nicht sicher traumatischer Genese sind, Stromaveränderungen infektiöser Genese, Ablösung der Descemetmembran).
9. Ausreichende Endothelzellvitalität und -morphologie (Abweichungen vom Normbereich sind: großflächige, zentrale Mehrzellnekrosen und deutliche zusammenhängende Endothelzellnekrosen, ausgeprägter Polymegatismus, ausgeprägter Pleomorphismus, ausgeprägte Granulierung/Vakuolisierung, Guttae der Endothelzellschicht bzw. Cornea guttata, Endothelzellverlust während der Kultivierung von mehr als 25 %).
10. Definierte Endothelzellquantität (s. unten)
11. Kennzeichnung (s. unter 12.2. und 12.3.).
12. Gesamtdauer der Kultur inklusive Entquellung darf 34 Tage bei organokultivierten und 14 Tage bei kurzzeitkultivierten (hypotherme Lagerung) Spenderhornhäuten nicht überschreiten.

Bis zur Freigabe befindet sich die Spenderhornhaut in Quarantäne.

Spenderhornhäute, bei deren Endprüfung eine zentrale Endothelzeldichte von mindestens 2 000 Endothelzellen pro mm^2 ermittelt wurde, dürfen für alle Hornhauttransplantationen verwendet werden: perforierende Keratoplastik, perforierende Limbokeratoplastik, hintere lamelläre Keratoplastik, vordere lamelläre Keratoplastik, tektonische Keratoplastik und für Stroma-Patch. Die Anwendung ist auf dem Behältnis mit „Für perforierende Keratoplastik“ zu kennzeichnen.

Spenderhornhäute, bei deren Endprüfung eine Endothelzeldichte unter 2 000 Endothelzellen pro mm^2 ermittelt wurde, dürfen nur für vordere lamelläre Keratoplastik, tektonische Keratoplastik, Stroma-Patch und perforierende Keratoplastik für temporären Hornhautersatz verwendet werden. Diese „eingeschränkte“ Anwendung ist auf dem Behältnis zu kennzeichnen. Augenhornhäute, die Trübungen oder Verdünnungen im Stroma nicht-infektiöser Genese aufweisen, können für endotheliale Transplantationen verwendet werden.

Es müssen gemäß § 38 Abs. 1 AMWHV Standardarbeitsanweisungen (Prüfanweisungen) vorliegen, welche die Kriterien, Verantwortlichkeiten und Verfahren für die Freigabe von Spenderhornhäuten genau angeben. Die endgültige Freigabe zur Transplantation muss gemäß § 38 Abs. 1 AMWHV durch die verantwortliche Person gemäß § 20c AMG durchgeführt und unterzeichnet werden. Das Verfahren muss die versehentliche Freigabe von Gewebe und Gewebezubereitungen verhindern, wenn die Voraussetzungen nach § 38 Abs. 2 AMWHV nicht erfüllt sind.

Die Aufzeichnungen müssen vor Freigabe der Spenderhornhäute nachweisen, dass alle einschlägigen Spezifikationen erfüllt wurden, dass insbesondere alle aktuellen Meldevordrucke, einschlägige medizinischen Aufzeichnungen, Verarbeitungsaufzeichnungen und Testergebnisse sowie die Endverpackung überprüft worden sind. Bei gemäß § 21a AMG genehmigten Gewebezubereitungen beinhaltet die Freigabe auch die Bestätigung, dass die Gewebezubereitungen den Genehmigungsunterlagen entsprechend gewonnen, verarbeitet und geprüft wurde und alle freigaberelevanten Anforderungen erfüllt sind.

Die Hornhautbank definiert und implementiert Verfahren für die Kontrolle der Verpackungs- und Lagerungsbereiche, um schädliche Einflüsse auf die Funktionalität und Sicherheit der Gewebe und Gewebezubereitungen zu vermeiden.

Grundsätzlich sollte die Partnerhornhaut eines Hornhauttransplantates, bei dem eine schwerwiegende Reaktion eingetreten ist bzw. das möglicherweise zu einem schwerwiegenden Zwischenfall beim Empfänger geführt hat, nicht für die Anwendung am Menschen freigegeben werden (s. unter 13., Dokumentations- und Meldepflichten bei schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen und schwerwiegenden Zwischenfällen sowie Rückverfolgung und Rückruf).

12. Transport (inklusive Kennzeichnung) und Allokation

Für den Transport von Gewebe gilt § 20c AMG i. V. m. § 39 AMWVH. Für den Transport in dextranhaltigem Medium darf die max. Höchstdauer von 6 Tagen nicht überschritten und die nachfolgend aufgeführten Temperaturen müssen eingehalten werden. Grundsätzlich sind bei den organokultivierten Spenderhornhäuten Lagerungstemperaturen während des Transportes unter 10°C und über 40°C und für kurzzeitkultivierte Spenderhornhäute unter 1°C und über 10°C zu vermeiden, da diese zu einer Schädigung des Hornhautgewebes führen können und damit die Sicherheit für den Empfänger gefährden können.

Das Behältnis/die Packung muss gewährleisten, dass die Spenderhornhaut in dem spezifizierten Zustand steril erhalten bleibt. Die Zweckmäßigkeit aller Behältnisse und Packungen ist zu validieren bzw. es sind entsprechend validierte Behältnisse zu verwenden. Der Behälter muss so verschlossen werden, dass eindeutig erkennbar ist, wenn er geöffnet wurde (z. B. durch das Anbringen von Siegelauflackern). Die Verpackung muss stabil und sicher sein.

Die Packung und die Art des Transportes müssen so gewählt werden, dass die Einhaltung einer Temperatur des Transportmediums sicher gewährleistet ist. Dies ist durch die Hornhautbank in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Sollte eine Temperaturstabilität durch die Packung oder den Transportweg auch in möglichen Fällen unerwartet hoher oder sehr niedriger Außentemperaturen nicht zweifelsfrei gesichert werden können (Transportvalidierung), so ist ein Temperaturmessgerät beizulegen, welches mindestens halbstündlich die Temperatur im Inneren der Packung misst und die Daten speichert. Das Temperaturmessgerät sollte dabei so gewählt werden, dass bei der Entgegennahme der Sendung am Bestimmungsort unproblematisch eine Über- bzw. Unterschreitung der zulässigen Temperatur des Transportmediums erkannt werden kann. Die Hornhautbank hat die Personen am Bestimmungsort des Hornhauttransplantates über die Bedienung des Temperaturmessgerätes zu informieren (z. B. durch Beilegen einer Anleitung). Sollte das festgelegte Temperaturintervall nicht eingehalten worden sein, so hat der Operateur bzw. eine durch diesen beauftragte Person, die Hornhautbank vor der geplanten Transplantation zu kontaktieren.

Der Anwender/Operator hat auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten zu entscheiden, ob die Spenderhornhaut trotz Nichteinhaltung der vorgeschriebenen Transporttemperatur transplantiert werden kann. Jede Hornhautbank stellt sicher, dass ein genaues, zügiges und überprüfbares Verfahren vorhanden ist, mit dem sie jedes Gewebe von der Verteilung zurückziehen kann, das mit einem schwerwiegenden Zwischenfall oder einer schweren unerwünschten Reaktion in Verbindung stehen könnte. Dies umfasst auch die Meldung an die zuständige Behörde, das Paul-Ehrlich-Institut. Innerhalb der Hornhautbank ist die verantwortliche Person gemäß § 20c AMG dafür verantwortlich, alle bekannt gewordenen Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen zu sammeln, die Notwendigkeit eines Rückrufs (s. Kapitel 13.) zu bewerten und die nötigen Maßnahmen zu koordinieren.

Die Hornhautbank ist für den ordnungsgemäßen Transport verantwortlich. Sollte für den Transport die Hilfe Dritter in Anspruch genommen werden, so muss eine vertragliche Vereinbarung die Verantwortlichkeiten regeln.

12.1. Anwendung und Allokation

Die Hornhauttransplantate werden als Ersatz für die aufgrund einer Erkrankung getrübe, verformte oder andersartig irreversibel funktionsgestörte Hornhaut eingesetzt. Die Indikation zur Transplantation einer Augenhornhaut stellt der Operator. Dieser wählt auch das operative Verfahren (beispielsweise perforierende oder lamelläre Transplantation) aus.

Hinsichtlich der regulatorischen Anforderungen an das Verfahren der lamellären Keratoplastik wird grundsätzlich unterschieden zwischen einer prospektiven Herstellung in der Hornhautbank und einer Herstellung während der Operation. Sofern bereits lamelläre Hornhauttransplantate von der Augenhornhautbank zur Verfügung gestellt werden, sind diese Bearbeitungsschritte inklusive der verwendeten Geräte wie z. B. eines Mikrokeratoms Teil des Herstellungsverfahrens und fallen unter die Voraussetzungen für die Antragstellung bei der zuständigen Landesbehörde bzw. beim Paul-Ehrlich-Institut. Im Gegensatz dazu ist der Einsatz technischer Geräte wie des Mikrokeratoms im Rahmen der Anwendung der Augenhornhaut im Operationssaal, durch den jeweiligen Operator nicht genehmigungspflichtig.

Für die Allokation von Spenderhornhäuten wurden keine gesetzlichen Regelungen getroffen. Um über den Identifikationsfaktor die Spendebereitschaft hoch zu halten, sollte grundsätzlich eine regionale Allokation in den Hornhautbanken nach folgenden Kriterien (Prioritätenliste) erfolgen (dabei ist zu beachten, dass eine Genehmigung gemäß § 21a AMG vorliegen muss, falls eine Gewebezubereitung in den Verkehr gebracht wird):

1. Notfallsituationen innerhalb, aber auch außerhalb des Krankenhauses, dem die Hornhautbank angeschlossen ist, sollen höchste Priorität haben (z. B. perforierte Hornhautulzera oder schmerzhaftes Augenerkrankungen).
2. Kinder und Jugendliche sollen vorrangig versorgt werden.
3. Patienten mit nur einem potentiell funktionierenden Auge sollen vorrangig versorgt werden.
4. Unter den verbliebenen Patienten sollen die Erfolgsaussichten und die Wartezeit berücksichtigt werden.

Transplantate, die nach diesen Kriterien nicht vergeben werden, können über einen geeigneten Weg, z. B. Internet-Plattformen der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Deutschen Gesell-

schaft für Gewebetransplantation (DGF), der European Eye Bank Association (EEBA) oder BSLIFE Foundation (Leiden, Niederlande) vergeben werden. Hier hat jedes Krankenhaus die Möglichkeit, geeignete Augenhornhauttransplantate abzurufen. Auf die Möglichkeit der Nachfrage bei europäischen Gewebenetzwerken (z. B. BSLIFE Foundation, Stiftung Europäische Gewebekbanken) wird hingewiesen, jedoch sind bei der Einfuhr aus der EU bzw. Drittländern die erforderlichen gesetzlichen Vorgaben (u. a. § 21a Abs. 9 AMG, §§ 72 ff. AMG) zu beachten.

Es sollten Verfahren für den Umgang mit Anfragen nach Spenderhornhäuten vorhanden sein. Die Regeln für die Zuweisung von Spenderhornhäuten an bestimmte Personen oder Einrichtungen des Gesundheitswesens sind zu dokumentieren und den Betroffenen auf Anfrage zu Verfügung zu stellen.

Bei der Abgabe von Hornhauttransplantaten sollte zwischen dem klinischen Anwender/Operator und der Hornhautbank eine schriftliche Vereinbarung getroffen werden. Hier sollten die Leistungen und Pflichten beider Parteien klar vereinbart werden.

Es muss ein Dokumentationssystem für den Umgang mit zurückgeschickten Spenderhornhäuten vorhanden sein.

12.2. Kennzeichnung für das Inverkehrbringen

Das Behältnis für Spenderhornhäute muss zum Inverkehrbringen Angaben gemäß § 10 Abs. 8b AMG i. V. m. § 36 Abs. 8 AMWHV (s. 17.1., Bezugsdokumente) tragen.

Kann eine der Informationen nicht auf dem Primärpackmittel angegeben werden, so ist sie auf einem gesonderten Blatt anzugeben, das so beizufügen ist, dass die eindeutige Zuordnung erhalten bleibt.

Auf der äußeren Umhüllung – soweit verwendet – sind Informationen gemäß § 10 Abs. 8b AMG (s. 17.1., Bezugsdokumente) entweder auf dem Etikett für die äußere Umhüllung oder in beiliegenden Unterlagen (z. B. der Gebrauchs- und Fachinformation) anzugeben.

Ein Rückmeldebogen (Transplantationsbegleitschein) für den klinischen Anwender des Hornhauttransplantates beim Empfänger zur Übermittlung der notwendigen Informationen für die Rückverfolgbarkeit an die Hornhautbank ist der Spenderhornhaut beizulegen.

12.3. Kennzeichnung des Transportbehälters

Werden die Gewebe von einem Dritten transportiert, muss jeder Transportbehälter mindestens Angaben gemäß § 39 Abs. 5 AMWHV (s. 17.1., Bezugsdokumente) tragen.

13. Dokumentations- und Meldepflichten bei schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen und schwerwiegenden Zwischenfällen sowie Rückverfolgung und Rückruf

Gemäß § 13a TPG haben die Einrichtungen der medizinischen Versorgung dafür zu sorgen, dass für Zwecke der Rückverfolgung oder für Zwecke der Risikoerfassung jedes übertragene Gewebe von dem behandelnden Arzt oder unter dessen Verantwortung nach Maßgabe des § 7 TPG-GewV dokumentiert wird.

Gemäß § 13b TPG haben die Einrichtungen der medizinischen Versorgung jeden schwerwiegenden Zwischenfall im Sinne des § 63i Abs. 6 AMG und jede schwerwiegende unerwünschte Reaktion im Sinne des § 63i Abs. 7 AMG, die bei oder nach der Übertragung der Gewebe beobachtet wurde und mit der Qualität und Sicherheit der Gewebe im Zusammenhang stehen kann, unverzüglich

nach deren Feststellung zu dokumentieren und der Gewebereinrichtung, von der sie das Gewebe erhalten haben, unverzüglich mit allen Angaben, die für die Rückverfolgung und für die Qualitäts- und Sicherheitskontrolle erforderlich sind, nach Maßgabe der §§ 8 und 9 TPG-GewV zu melden.

§ 63i AMG regelt u. a. weitere Dokumentations- und Meldepflichten bei Gewebezubereitungen und Gewebe; daher gelten diese Bestimmungen auch für Augenhornhäute.

Nach § 63i Abs. 1 AMG hat der Inhaber einer Genehmigung für Gewebezubereitungen i. S. v. § 21a AMG Unterlagen über Verdachtsfälle von schwerwiegenden Zwischenfällen oder schwerwiegenden unerwarteten Reaktionen, die in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder in den Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum oder in einem Drittland aufgetreten sind, sowie über die Anzahl der Rückrufe zu führen. Auf dieser Grundlage hat der Inhaber der Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde (PEI) einen aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit der Arzneimittel unverzüglich nach Aufforderung oder, soweit Rückrufe oder Fälle oder Verdachtsfälle schwerwiegender Zwischenfälle oder schwerwiegende unerwünschte Reaktionen betroffen sind, mindestens einmal jährlich vorzulegen.

Die Begriffe „schwerwiegender Zwischenfall“ und „schwerwiegende unerwünschte Reaktion“ sind in § 63i Abs. 6 bzw. Abs. 7 AMG legal definiert.

Gemäß § 63i Abs. 2 AMG hat der Inhaber einer Zulassung oder Genehmigung für Gewebezubereitungen jeden Verdacht eines schwerwiegenden Zwischenfalls und jeden Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion zu dokumentieren und unverzüglich, spätestens innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. Welche Angaben diese Anzeige enthalten muss, regelt § 63i Abs. 2 S. 2 und 3 AMG. Die Meldung hat an das PEI zu erfolgen. Meldeformulare sind über den Internetauftritt des PEI abrufbar.

Im Übrigen sind die Gewebereinrichtungen nach § 63i Abs. 3 S. 1 AMG für alle nicht nach § 21 AMG bzw. § 21a AMG zulassungs- bzw. genehmigungspflichtigen Augenhornhäute sowie Gewebe zur Meldung an die jeweils zuständigen Landesbehörde verpflichtet. Die notwendigen Angaben bestimmt § 63i Abs. 3 S. 2 und 3 AMG.

Daneben sind gemäß § 40 Abs. 1 AMWHV die betroffenen Gewebereinrichtungen nach vorher erstellter Standardarbeitsanweisung von den Entnahmeeinrichtungen nach § 20b AMG über alle bekannt gewordenen schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen im Sinne von § 63i Abs. 7 AMG und entsprechende Verdachtsfälle, die die Qualität und Sicherheit der Gewebe oder Gewebezubereitungen beeinflussen oder auf diese zurückgeführt werden können, unverzüglich in Kenntnis zu setzen.

Entsprechendes gilt gemäß § 40 Abs. 2 AMWHV für Entnahmeeinrichtungen und Gewebespendelabore im Falle von schwerwiegenden Zwischenfällen im Sinne von § 63i Abs. 6 AMG und entsprechenden Verdachtsfällen, die im Zusammenhang mit der Gewinnung oder den für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen aufgetreten sind. In Gewebereinrichtungen ist die verantwortliche Person nach § 20c AMG dafür verantwortlich, dass alle bekannt gewordenen Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und schwerwiegende Zwischenfälle oder Verdachtsfälle solcher Reaktionen oder Zwischenfälle entsprechend gesammelt und bewertet werden und den zuständigen Behörden (vgl. § 63i Abs. 2 und 3 AMG) unverzüglich übermittelt werden. Der Inhalt der Meldungen ergibt sich aus § 40 Abs. 3 und 4 AMWHV.

Die verantwortliche Person nach § 20c AMG hat gemäß § 40 Abs. 5 AMWHV auch dafür Sorge zu tragen, dass Gewebe und Gewebezubereitungen entsprechend identifiziert, ausgesondert und zurückgerufen werden können. Sie hat nach schriftlich festgelegten Verfahren die Notwendigkeit eines Rückrufs zu bewerten und die nötigen Maßnahmen innerhalb vorher festgelegter Zeiträume zu koordinieren sowie die zuständige Behörde über jeden Rückruf unverzüglich zu unterrichten und dabei auch mitzuteilen, an welche Einrichtungen die Gewebe oder Gewebezubereitungen ausgeliefert wurden und welche Maßnahmen sie in Bezug auf andere möglicherweise betroffene Gewebe ergriffen hat. Die Wirksamkeit der Verfahren ist regelmäßig zu überprüfen, beispielsweise im Rahmen eines internen Qualitätsmanagement-Audits. Für die Gewebereinrichtung ist § 13c TPG zu beachten.

Grundsätzlich sollte die Partnerhornhaut eines Hornhauttransplantates, bei dem eine schwerwiegende Reaktion beim Empfänger eingetreten ist, nicht für die Anwendung am Menschen freigegeben werden.

Wird in einer Hornhautbank ein schwerwiegender Zwischenfall oder eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion erst nach Transplantation beider Spenderhornhäute bekannt, so sind die betroffenen transplantierenden Einrichtungen von der Hornhautbank unverzüglich mündlich und schriftlich darüber zu informieren, damit ggf. notwendige Maßnahmen zum Schutz des Empfängers (z. B. außerplanmäßige klinische Kontrolluntersuchung, Entfernung/Austausch des Spendergewebes) ohne Zeitverlust eingeleitet werden können.

Übersicht über die Meldung nach § 40 AMWHV i. V. m. § 63i Abs. 2 oder 3 AMG

Ereignis	unverzüglich zu melden
schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (§ 63i Abs. 7 AMG) und Verdachtsfälle solcher Reaktionen	durch Person nach § 20b Abs. 1 S. 3 Nr. 1 AMG an betroffene (beliefernte) Gewebereinrichtung (§ 40 Abs. 1 AMWHV)
	bei genehmigungspflichtigen Gewebezubereitungen durch verantwortliche Person nach § 20c AMG spätestens innerhalb von 15 Tagen an PEI als der zuständigen Bundesoberbehörde (§ 63i Abs. 2 AMG, § 40 Abs. 3 AMWHV)
schwerwiegende Zwischenfälle (§ 63i Abs. 6 AMG) und Verdachtsfälle schwerwiegender Zwischenfälle	bei nicht genehmigungspflichtigen Gewebezubereitungen durch verantwortliche Person nach § 20c an zuständige Behörde (§ 63i Abs. 3 AMG, § 40 Abs. 3 AMWHV)
	durch Person nach § 20b Abs. 1 S. 3 Nr. 1 AMG an betroffene (beliefernte) Gewebereinrichtung (§ 40 Abs. 2 AMWHV)
	bei genehmigungspflichtigen Gewebezubereitungen durch verantwortliche Person nach § 20c AMG spätestens innerhalb von 15 Tagen an PEI als der zuständigen Bundesoberbehörde (§ 63i Abs. 2 AMG, § 40 Abs. 4 AMWHV)
	bei nicht genehmigungspflichtigen Gewebezubereitungen durch verantwortliche Person nach § 20c an zuständige Behörde (§ 63i Abs. 3 AMG, § 40 Abs. 4 AMWHV)

14. Verbot des Handels mit Spenderaugen und Spenderhornhäuten

Gemäß § 17 Abs. 1 S. 1 TPG ist der Handel mit Organen und Geweben wie menschlichen Spenderaugen bzw. Spenderhornhäuten verboten. Die Gewährung oder Annahme eines angemessenen Entgelts für Leistungen, die mit Entnahme, Konservierung, weiteren Aufbereitung, Aufbewahrung und Beförderung im Zusammenhang stehen, ist gemäß § 17 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 TPG zulässig. Vom Handelsverbot ausgenommen sind gemäß § 17 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 TPG u. a. Arzneimittel, die aus oder unter Verwendung von Organen oder Geweben hergestellt sind und den Vorschriften über die Zulassung unterliegen.

16. Anlagen

16.1. Spenderausschlusskriterien (Anlage 1)

Die Auswahlkriterien für Spender beruhen auf einer Risikoanalyse im Zusammenhang mit der Verwendung der Spenderaugen bzw. -hornhäute. Anzeichen für solche Risiken sind durch Anamnese, zweckdienliche Quellen wie Krankenakten und Befragung behandelnder Ärzte, biologische Untersuchung, postmortale Untersuchung und sonstige geeignete Untersuchungen zu ermitteln. Sofern die Spende nicht aufgrund einer dokumentierten Risikobewertung, die von der verantwortlichen Person durchgeführt wird, gerechtfertigt ist, sind Spender von der Spende auszuschließen, sofern es Hinweise auf eines der folgenden Ausschlusskriterien gibt, die in der gemäß § 3 Abs. 1 TPG-GewV für Augenhornhäute spezifizierten Anlage 1 der TPG-GewV aufgeführt sind:

1. Postmortale Zeit über 72 h für Spenderhornhäute, die organokultiviert werden.
2. Postmortale Zeit über 16 h für Spenderhornhäute, die kurzzeitkultiviert (hypotherme Lagerung) werden.
3. Unbekannte Todesursache, sofern die Todesursache nicht nach der Entnahme aus der Autopsie hervorgeht und kein anderes in diesem Abschnitt genanntes allgemeines Ausschlusskriterium zutrifft.
4. Erkrankung unbekannter Ätiologie in der Vorgeschichte.
5. Zentralnervöse Erkrankungen unklarer Genese, wie z. B.:
 - a) Multiple Sklerose
 - b) Amyotrophe Lateralsklerose
 - c) Morbus Alzheimer
 - d) Retrovirale ZNS-Erkrankung
 - e) Morbus Parkinson
6. Spender mit malignen Erkrankungen können für Bulbus- und Hornhautspenden in Betracht kommen, ausgenommen Spender mit Retinoblastom, hämatologischen Neoplasien und malignen Tumoren des Augenhintergrunds.
7. Risiko der Krankheitsübertragung durch Prionen. Dieses Risiko besteht bei:
 - a) Personen, bei denen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit diagnostiziert wurde, oder die eine nicht iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in der familiären Vorgeschichte aufweisen. Bei der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sind eventuell weitere Vorsichtsmaßnahmen zu emp-

Gemäß § 17 Abs. 2 TPG ist es ebenso verboten, Gewebe, für die ein Handelsverbot nach § 17 Abs. 1 S. 1 TPG besteht, zu entnehmen, auf einen anderen Menschen zu übertragen oder sich übertragen zu lassen. Hinsichtlich der weiteren Straf- und Bußgeldvorschriften wird auf die §§ 18–20 TPG verwiesen.

15. Import von Spenderaugen und Spenderhornhäuten aus dem Ausland

Wenn eine Hornhautbank Gewebe gemäß § 1a TPG oder Gewebezubereitungen gemäß § 4 Abs. 30 AMG zum Zwecke der Abgabe an andere oder zur Be- und Verarbeitung aus dem Ausland einführt, müssen u. a. die Anforderungen gemäß §§ 72 ff. AMG erfüllt sein (s. 17.1., Bezugsdokumente).

fehlen, beispielsweise die Berücksichtigung eines kumulativen Aufenthalts in Großbritannien von mehr als 6 Monaten zwischen 1980 und 1996.

- b) Personen mit anamnestisch erhobener rasch fortschreitender Demenz oder einer degenerativen neurologischen Erkrankung unbekannter Ursache.
- c) Empfänger von Hormonen, die aus der menschlichen Hypophyse gewonnen wurden (z. B. Wachstumshormone).
- d) Empfänger von Transplantaten von Cornea, Sklera und Dura mater.
- e) Personen, die nicht dokumentierten neurochirurgischen Operationen unterzogen wurden, bei denen möglicherweise Dura mater verwendet wurde.
8. Aktive systemische Infektionen einschließlich bakterieller (z. B. Endokarditis), viraler, Pilz- oder parasitärer Infektionen oder Infektionen, deren Ursache unbekannt ist. Pilzsepsis oder Sepsis mit multiresistenten bakteriellen Erregern, z. B. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-intermediär empfindlicher *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-resistenter *Enterococcus*. Spender mit bakterieller Sepsis können für eine Augenhornhautspende beurteilt und in Betracht gezogen werden, allerdings nur, sofern die Hornhäute in einer Organkultur aufbewahrt werden, welche den Nachweis einer etwaigen bakteriellen Kontamination des Gewebes ermöglicht.
9. Ausschluss von Personen, bei denen jemals folgende Infektionen nachgewiesen wurden:
 - a) Viral: anamnestisch erhobene, klinisch oder durch bestätigte Labortests nachgewiesene HIV-Infektion, Übertragungsrisiko akuter oder chronischer Hepatitis B (außer bei Personen mit nachgewiesenem Immunstatus), Hepatitis C und HTLV I/II oder Anzeichen von Risikofaktoren für diese Infektionen.
 - b) Protozoosen: Babesiose, Trypanosomiasis (z. B. Chagas-Krankheit), Leishmaniose.
 - c) Syphilis und andere chronisch persistierende bakterielle Infektionen, wie Brucellose, Fleckfieber und andere Rickettsiosen, Lepra, Rückfallfieber, Melioidose oder Tularämie.

10. Ausschluss bei Personen mit Hinweisen auf folgende Erkrankungen:
 - a) Für 2 Jahre nach Infektion mit *Salmonella typhi* und *S. paratyphi* bzw. nach dokumentierter Heilung von Q-Fieber, Tuberkulose, Leptospirosen.
 - b) Für 4 Jahre nach dokumentierter Heilung von Malaria.
 - c) Für mindestens 4 Wochen nach Abklingen der Symptome von Masern, Röteln, Varicella-Zoster, Hepatitis und anderer als der oben erwähnten Infektionskrankheiten, virale Meningitis, virale Enzephalitis, virales hämorrhagisches Fieber.
11. Lokal: Signifikante lokale Infektion der Augen durch Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze.
12. Anzeichen für ungültige Testergebnisse der Spenderblutproben, wegen:
 - a) Hämodilution (Beispiel in Anlage 4, s. 16.4.): Gewebeeinrichtungen dürfen Gewebe von Spendern mit mehr als 50 %iger Plasmaverdünnung (s. 16., z. B. durch Infusion von Kristalloiden innerhalb einer Stunde vor Blutentnahme/Tod bzw. Gabe von Kolloiden oder Blutprodukten innerhalb von 48 h vor der Blutentnahme/Tod) nur annehmen, wenn die angewendeten Untersuchungsmethoden für solches Plasma validiert sind oder wenn eine Prätransfusionsprobe vorliegt.
- b) Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen.
13. Anzeichen sonstiger Risikofaktoren für Infektionskrankheiten auf der Grundlage einer Risikobewertung unter Berücksichtigung der Reisen und der Expositionsgeschichte des Spenders sowie der lokalen Prävalenz von Infektionskrankheiten bei Personen aus Ländern mit starker Verbreitung dieser Erkrankungen.
14. Personen, deren Sexualverhalten ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Übertragungsrisiko für durch Gewebe übertragbare schwere Infektionskrankheiten wie HBV, HCV oder HIV bergen.
15. Anzeichen am Körper des Spenders, die ein Infektionsrisiko nahelegen.
16. Aufnahme oder Exposition gegenüber einer Substanz (wie Zyanid, Blei, Quecksilber, Gold), die auf den Empfänger in einer gesundheitsschädlichen Dosis übertragen werden könnte.
17. Kürzlich erfolgte Impfung mit einem Lebendimpfstoff aus abgeschwächtem Virus, bei der eine Übertragung für möglich gehalten wird (z. B. Tollwut).
18. Empfänger von Heterotransplantaten und Xenotransplantaten.

16.2. Mikrobiologische Kontrolle von Augenhornhäuten vor Antibiotikabehandlung (Anlage 2)

Durchführung der Probenahme:

Nach einer wirksamen Desinfektion der Entnahmestelle wird von jedem Auge eine Probe entnommen, welche repräsentativ die mikrobiellen Verhältnisse für die Cornea widerspiegeln soll. Als Probe können beispielsweise mit sterilen Tupfern gewonnenes Material (Bindehautabstrich), Gewebeprobe von der Sklera oder Spülflüssigkeiten dienen. Bis zum Einbringen in mikrobiologische Kulturmedien sind die Proben in geeigneten sterilen Gefäßen aufzubewahren und vor Kontamination sowie Austrocknen zu schützen.

Durchführung der mikrobiologischen Kontrolle:

Sämtliche Proben, die von demselben Auge genommen wurden, können in einem Ansatz untersucht werden. Hierzu ist mindestens ein mikrobiologisches Kulturverfahren auszuwählen, welches für klinisch relevante Mikroorganismen optimale Bedingungen bietet. Die Inkubation sollte über einen Zeitraum von 10 Tagen erfolgen. Nach einer Mindestdauer von 5 Tagen Inkubation der Proben vom Ausgangsmaterial kann eine „Negative-to-date“-Freigabe der Hornhäute erfolgen, wenn dies erforderlich ist und die Ergebnisse der mikrobiologischen Kontrolle am Zellkulturmedium ein negatives Ergebnis zeigen.

Auswertung von Wachstum:

Aus den in Nährmedien gewachsenen Mikroorganismen ist deren Art, zumindest aber deren Gattung zu identifizieren.

Handelt es sich hierbei um Vertreter der normalen Haut- bzw. Bindehautflora, darf die Augenhornhaut zur Transplantation verwendet werden, sofern durch nachfolgende Verarbeitungsschritte eine wirksame Keimreduktion sichergestellt ist. Beim Vorliegen anderer Mikroorganismenspezies ist zur Beurteilung der Eignung zur Transplantation die Referenzliste (s. Anlage 3) heranzuziehen. Keime der Referenzliste sind dabei generell auszuschließen, während für andere Mikroorganismen, z. B. multiresistente Erreger (MRSA, VRE u. a.), Enterobakterien, *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp., koagulase-positiven Staphylokokken, Streptokokken der Lancefield-Gruppe A, aerobe und anaerobe Sporenbildner, Hefepilze und *Haemophilus* spp. sowie für Mischkulturen mit mehr als zwei verschiedenen Spezies eine Risikobewertung vorzunehmen ist. Hierbei sind die Kenntnisse über die Wirksamkeit der keimreduzierenden Behandlung sowie medizinische Gesichtspunkte, insbesondere zur klinischen Relevanz, bei der Risikobewertung zu beachten.

Wird in Proben aus dem Ausgangsmaterial einer Augenhornhaut nach deren Transplantation Keimwachstum nachgewiesen und handelt es sich hierbei um unerwünschte Mikroorganismen, ist zusätzlich zur Identifizierung der Spezies ein Resistogramm anzufertigen. Die entsprechenden Informationen sind unverzüglich an den behandelnden Arzt weiterzuleiten.

16.3. Referenzliste für die mikrobiologische Untersuchung (Anlage 3)

Mikroorganismen, deren Nachweis nach einer Desinfektion des Auges zum Ausschluss führt:

- Schimmelpilze

16.4. Beispiel für Algorithmus zur Berechnung der Hämodilution (Anlage 4)

Protokoll zur Ermittlung der Hämodilution
(Gewebespende)

Spendernummer:

Entnehmende Einrichtung:

.....

.....

- Der Gewebespende hat vor dem Tod relevante Infusionen/Transfusionen erhalten.
- Die für die Laboruntersuchungen entnommene Blutprobe wurde nach diesen Infusionen/Transfusionen gemäß den Vorgaben der TPG-GewV gewonnen.
- Daher ist die eingetretene Blut- bzw. Plasmaverdünnung zu ermitteln und festzustellen, ob die nach den Infusionen entnommene Blutprobe für die Screeninguntersuchungen geeignet ist.
- Dem Gewebespende wurden folgende Lösungen/Blutprodukte infundiert/transfundiert:

Kristalloide Lösungen:

Zeitraum vor der Entnahme der Blutprobe	Infundiertes Volumen in ml	Verbleibendes Volumen in %	Verbleibendes Volumen in ml
> 24 h		0	
2–24 h		25	
1–2 h		50	
< 1 h		75	
Gesamtes verbleibendes Volumen in ml (V1):			

Blut, Blutpräparate, kolloidale Lösungen:

Zeitraum vor der Entnahme der Blutprobe	Infundiertes Volumen in ml	Verbleibendes Volumen in %	Verbleibendes Volumen in ml
24–48 h (Blut, Blutpräparate)		100	
24–48 h (kolloidale Lösungen)		50	
0–24 h		100	
Gesamtes verbleibendes Volumen in ml (V2):			

Berechnung der Prozentualen Blut- bzw. Plasmaverdünnung:

<p>Geschätztes Gesamt-Blutvolumen (GGB) Geschätztes Plasmavolumen (PV)</p> <p> $GBB = 70 \text{ ml} \times \text{kg Körpergewicht}$ $PV = 42 \text{ ml} \times \text{kg Körpergewicht}$ </p>	<p>Prozentuale Blut- bzw. Plasmaverdünnung (PBV bzw. PPV)</p> <p> $PBV \text{ bzw. } PPV = \frac{(V1 + V2) \times 100}{GGB \text{ bzw. } PV}$ </p>
--	--

- Die Blutprobe ist für die Laboruntersuchungen geeignet, wenn die prozentuale Blut- bzw. Plasmaverdünnung $\leq 50\%$ ist.
- Die Blutprobe ist für die Laboruntersuchungen nicht geeignet, wenn die prozentuale Blut- bzw. Plasmaverdünnung $> 50\%$ ist.

Die Blutprobe ist geeignet:

ja

nein

.....
Unterschrift

.....
Datum

17. Anhang

17.1. Bezugsdokumente

Transplantationsgesetz (TPG) in der jeweils geltenden Fassung; <http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/>

TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) in der jeweils geltenden Fassung; <http://www.gesetze-im-internet.de/tpg-gewv/BJNR051200008.html>

Arzneimittelgesetz (insbesondere §§ 1–4, 4a, 13, 20b-d, 21, 21a, 63, 64, 72ff. und 142 AMG) in der jeweils geltenden Fassung; http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (insbesondere Abschnitte 1, 2 und 5a AMWHV) in der jeweils geltenden Fassung; <http://www.gesetze-im-internet.de/amwhv/>

Meldeformulare für SAE/SAR (<http://www.pei.de/meldeformulare-human>)

Meldepflicht gemäß § 8d TPG (<http://www.pei.de/tpg-8.de>)

17.2. Literaturverzeichnis

- Arbeitsrichtlinien (Gute Fachliche Praxis für Hornhautbanken) der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. *Der Ophthalmologe* 2009; 106: 265–74.
- Armitage WJ: Developments in Corneal Preservation, in *Essentials in Ophthalmology, Corneal and External Eye Disease*, Springer Verlag, 2008.
- Bestattungsgesetze der Länder über http://www.aeternitas.de/inhalt/recht/index_html (05.06.12).
- Borderie VM: Donor selection, retrieval and preparation of donor tissue. *Donor selection. Dev Ophthalmol* 2009; 43: 22–30.
- Bundesärztekammer – Wissenschaftlicher Beirat (1998): Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes, 3. Fortschreibung 1997 mit Ergänzungen gemäß Transplantationsgesetz (TPG) [24.07.1998]. *Dtsch Arztebl* 95(30): A 1861–8.
- Bundesärztekammer – Wissenschaftlicher Beirat (2000): Richtlinien zum Führen einer Hornhautbank. *Dtsch Arztebl* 97(31–32): A 2122–4.
- Bundesärztekammer – Wissenschaftlicher Beirat (2001): Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. *Dtsch Arztebl* 98(15): A 1011–6.
- Deutscher Ethikrat, Humanbiobanken für die Forschung, Stellungnahme, Berlin 2010, über <http://www.ethikrat.org>.
- Durchführungsbestimmungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Hornhautbanken für die Kultivierung von Spender-Hornhäuten und die Organisation von Hornhautbanken, 2001; <http://www.dog.org/publikationen/hornhautbanking.html>.
- Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K: Corneal grafting and banking. *Dev Ophthalmol* 2009; 43: 1–14.
- European Eye Bank Association (EEBA): Agreements on Minimum Standards. <http://www.europeaneyebanks.org>.
- European Pharmacopoeia 7.0, „Bovine Serum“, 1506–7.
- European Pharmacopoeia 7.0, 2.6.27. Microbiological control of cellular products, 191–2.
- European Pharmacopoeia 7.0, 5.2.8. Minimising the risk of transmitting animal spongiforme encephalopathy agents via human and veterinary medical products, 539–47.
- European Pharmacopoeia 7.1, 2.6.1. Sterility, 3325–8.
- Eye Bank Association of America (EBAA): Medical Standards. November 2007.
- Maier P, Reinhard T: Kapitel 4.3 Augenhornhäute. In: Pühler W, Middel C-D, Hübner M (Hrsg): *Praxisleitfaden Gewebegesetz*, Deutscher Ärzte-Verlag, 2009.
- Pels E, Beele H, Claerhout I: Eye bank issues: II. Preservation techniques: warm versus cold storage. *Int Ophthalmol* 2008; 28(3): 155–63.

- Pels E, Pollock G: *Storage of Donor Cornea for Penetrating and Lamellar Transplantation, Corneal Disease, Recent Developments in Diagnosis and Therapy*, Springer Verlag, 2013.
- Pels E, Rijnveld WJ: Organ culture preservation for corneal tissue. *Technical and quality aspects. Dev Ophthalmol* 2009; 43: 31–46.
- Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 31.03.2004 zur „Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen“. *Official Journal of the European Union*, L102/58, 07.04.2005.
- Richtlinie 2006/17/EG der Kommission der Europäischen Gemeinschaft vom 08.02.2006 zur Umsetzung der Richtlinie 2004/23/EG hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen. *Abl. L* 38: 40–52.
- Richtlinie 2006/86/EG der Kommission der Europäischen Gemeinschaft vom 24.10.2006 zur Umsetzung der Richtlinie 2004/23/EG hinsichtlich der Anforderung an die Rückverfolgbarkeit, der Meldung schwerwiegender Zwischenfälle und unerwünschter Reaktionen sowie bestimmter technischer Anforderungen an die Kodierung, Verarbeitung, Konservierung und Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen. *Abl. L* 294: 32–50.
- Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 TFG (Gesamtnovelle 2005); *BAnz Nr. 209a* vom 5. November 2005 i. V. m. der ersten Richtlinienanpassung 2007; *BAnz Nr. 92* vom 19. Mai 2007 und der zweiten Richtlinienanpassung 2010; *BAnz Nr. 101a* vom 9. Juli 2010.
- Schroeter J, Maier P, Bednarz J, Blüthner K, Quenzel M, Pruss A, Reinhard T: [Procedural guidelines. Good tissue practice for cornea banks]. *Ophthalmologe* 2009; 106(3): 265–74.
- Schroeter J, Rieck P: Endothelial evaluation in the cornea bank. *Dev Ophthalmol* 2009; 43: 47–62.
- Toniolo M, Camposampiero D, Griffoni C, Jones GL: Quality Management in European eye banks. *Dev Ophthalmol* 2009; 43: 70–86.
- v. Auer F: Das Gewebegesetz – Hintergründe und Konsequenzen. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2008; 35: 407–13.
- Wilhelm FW, Duncker GIW, Bredehorn T: *Augenbanken*, Walter de Gruyter Verlag, 2002.

17.3. Abkürzungsverzeichnis

AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
AMWHV	Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der „Guten Fachlichen Praxis“ bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung)
Hep	Hepatitis
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	Humanes T-Lymphotropes Virus
MEM	Minimum Essential Medium Eagle
SAE	Systemic Adverse Events
SAR	Severe Adverse Reactions
TPG	Gesetz über Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz)
TPG-GewV	Verordnung über die Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz (TPG-Gewebeverordnung)

17.4. Angehörte Sachverständige

Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG)

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI)

Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG)

GKV-Spitzenverband

Prof. Dr. med. Gregor Bein, Federführender des Arbeitskreises „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger, Federführender des Arbeitskreises „Richtlinien zur Herstellung und Anwendung von hämopoetischen Stammzellen“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer

Prof. Dr. med. Harald Klüter, Federführender des Arbeitskreises „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer

Prof. Dr. jur. Hans Lilie, Vorsitzender der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

17.5. Mitglieder und externe Berater des Arbeitskreises**Mitglieder**

Prof. Dr. med. Christian Drost
Leiter des Instituts für Virologie am
Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. med. Gernot Duncker
Wissenschaftlicher Leiter des Augen-Laserzentrums Halle,
Institut für refraktive Laser- und Augenchirurgie

Prof. Dr. med. Katrin Engelmann
Chefärztin der Augenklinik Chemnitz,
Klinikum Chemnitz gGmbH

Dr. med. Klaudia Huber-van der Velden
Universitätsaugenklinikum Düsseldorf

Dr. med. Thomas Montag-Lessing (†)
Fachgebietsleiter Bakteriologische Sicherheit,
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Prof. Dr. med. Axel Pruß
Institut für Transfusionsmedizin,
Campus Charité Mitte, Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Reinhard (*Federführender*)
Geschäftsführender Ärztlicher Direktor
der Universitäts-Augenklinik, Freiburg

Dr. med. Jan Schroeter
Leiter der Hornhautbank Berlin,
Universitätsaugenklinik der Charité
Campus Virchow-Klinikum

Prof. Dr. rer. nat. Ralf R. Tönjes
Fachgebietsleiter Avitale Gewebezubereitungen,
Xenogene Zelltherapeutika
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Dr. jur. Marlis Hübner
Leiterin der Rechtsabteilung der
Bundesärztekammer, Berlin

Externe Berater

Marion Frech
Stellvertretende Leiterin Referat Rechtsangelegenheiten
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Prof. Dr. med. Georg Häcker
Ärztlicher Direktor
des Instituts für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. med. Reinhard Marre
ehem. Leitender Ärztlicher Direktor
Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. med. Dieter Neumann-Haefelin
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Abteilung Virologie
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. rer. nat. Dagmar Schilling-Leiß
Stellvertretende Fachgebietsleiterin Avitale
Gewebezubereitungen,
Xenogene Zelltherapeutika
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Dr. med. vet. Utta Schurig
Fachgebiet Bakteriologische Sicherheit
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Dr. rer. nat. Ingo Spreitzer
Fachgebietsleiter Bakteriologische Sicherheit,
mit der Wahrung der Geschäfte beauftragt
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Geschäftsführung

Bundesärztekammer
Dezernat Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin