

**Gutachten Nr. 52 vom 12. März 2012 in  
Bezug auf einige Aspekte der  
europäischen und belgischen  
Regelungen für menschliche Gewebe  
und Zellen, die im Rahmen der  
Fortpflanzungsmedizin verwendet  
werden**

## Befassung

Die Anfrage „Ethik und Regelung in der Fortpflanzungsmedizin hat der Vorstand des Beratenden Bioethik-Ausschusses aus eigener Initiative am 26. Februar 2010 gestellt.

Es geht insbesondere darum, durch ethische Überlegungen zu prüfen, ob die neue belgische Gesetzgebung, die durch die Umsetzung der EG-Richtlinien über menschliche Gewebe und Zellen<sup>1</sup> entstanden ist, Teile umfasst, die die gute klinische Praxis und die Achtung der medizinischen Ethik im Bereich der medizinisch assistierten Fortpflanzung erschweren.

Die Plenarversammlung des Ausschusses hat die Frage am 8. März 2010 für zulässig erklärt und sie zur Behandlung an den verkleinerten Ausschuss 2010-4 verwiesen. Im Lichte dieser Fragestellung hat der Ausschuss dann auch die Regelung bewertet.

Dabei ist sie von der belgischen Situation ausgegangen, die mit dem internationalen Konsens (über die angehörten Experten) und anschließend mit dem Bedarf vor Ort (den Berufspraktikern aus Belgien) verglichen wurde.

## I. Einleitung

Vorliegendes Gutachten befasst sich nicht mit den Fragen, die in den vorigen Gutachten des Ausschusses erörtert wurden: den Fragen zur ethischen Problematik der Beschaffung von menschlichem Körpermaterial zu wissenschaftlichen Forschungszwecken oder zur Anwendung für kommerzielle Zwecke, auch nicht mit den Organ-, Zellen- oder Gewebebanken für autologe oder heterologe Transplantationen zu therapeutischen Zwecken oder den Blutbanken oder Banken mit Blutbestandteilen für therapeutische Zwecke<sup>2</sup>. Dieses Gutachten hat auch keinen Bezug zur Beschaffung oder Verwendung von Gameten oder Embryonen zu wissenschaftlichen Forschungszwecken<sup>3</sup>.

Der Ausschuss konzentriert sich auf bestimmte spezifische Faktoren, die der guten klinischen Praxis der Zentren für medizinisch assistierte Fortpflanzung (im Folgenden „Zentren für MAF“) im Wege stehen sollten.

Die Zentren für MAF sind verantwortlich für die Verwendung von Gameten oder Fortpflanzungsgeweben zum Zwecke der medizinisch assistierten Fortpflanzung und müssen dabei die belgische Regelung, insbesondere den Königlichen Erlass vom 28. September 2009<sup>4</sup>, die Gesetzgebung über die medizinisch assistierte Forschung (MAF) und die Gesetzgebung über die Beschaffung oder Verwendung von menschlichem Körpermaterial<sup>5</sup> einhalten. Grundlage der

---

1

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

Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Ausführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europaparlamentes und des Rates hinsichtlich bestimmter technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen;

Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Ausführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europaparlamentes und des Rates hinsichtlich der Rückverfolgbarkeit, der Meldung ernsthafter Nebenwirkung und ernsthafter ungewünschter Vorfälle und bestimmter technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen.

<sup>2</sup> Siehe unter anderem das Ausschussgutachten Nr. 11 vom 20. Dezember 1999 über die Entnahme von Organen und Gewebe bei gesunden lebenden Personen zu Transplantationszwecken, das Ausschussgutachten Nr. 42 vom 16. April 2007 über Nabelschnurblutbanken und das Ausschussgutachten Nr. 50 vom 9. Mai 2011 über gewisse ethische Aspekte der Änderungen des Gesetzes vom 25. Februar 2007 am Gesetz vom 13. Juni 1986 über die Entnahme und Transplantation von Organen.

<sup>3</sup> Siehe Ausschussgutachten Nr. 18 vom 16. September 2002 über die In-vitro-Forschung an menschlichen Embryonen.

<sup>4</sup> Königlicher Erlass vom 28. September 2009 zur Festlegung der Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Entnahme, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung und Verteilung von menschlichem Körpermaterial, die die Banken für menschliches Körpermaterial, die Zwischenstrukturen und die Produktionseinrichtungen im Hinblick auf ihre Zulassung erfüllen müssen, im Folgenden als „KE Qualitäts- und Sicherheitsstandards (2009)“ bezeichnet, insbesondere sein Anhang IV, der diesem Gutachten beiliegt.

<sup>5</sup> Gesetz vom 6. Juli 2007 über die medizinisch assistierte Fortpflanzung und die Bestimmung der überzähligen Embryonen und Gameten, im Folgenden als „MAF-Gesetz (2007)“ bezeichnet,

Analyse ist das traditionelle Vier-Prinzipien-Modell der medizinischen Ethik. Die Durchsicht der Regelung bringt ans Licht, dass verschiedene Bestimmungen mit diesen Prinzipien in Konflikt geraten.

Bei dem deutlichen Mangel an Mitteln ist schwer nachzuvollziehen, dass diese wertvollen Mittel für weniger nützliche technische Untersuchungen bereitgestellt werden sollen. Dasselbe Argument gilt auch, wenn die durchzuführenden Untersuchungen zusätzlich belastend für die untersuchten Personen sind.

## II. Analyse

Während der Anhörungen der Experten<sup>6</sup> wurden folgende Befürchtungen bei Spenden zwischen Partnern, aber nicht für den unmittelbaren Gebrauch und bei Spenden durch eine andere Person als den Partner geäußert.

Die ethische Analyse ist von dem Vier-Prinzipien-Modell der biomedizinischen Ethik<sup>7</sup> ausgegangen. Wir haben überprüft, ob die Bestimmungen der neuen Regelung mit diesen Prinzipien in Konflikt geraten. Zwei Grundsätze spielen hier eine wichtige Rolle, nämlich Gutes tun und nicht schaden.

Gutes tun als Prinzip beinhaltet, dass versucht werden muss, die Menge an „Gutem“ zu maximieren. Auf den medizinischen Kontext bezogen bedeutet dies, dass kosteneffizient gehandelt werden muss. Die Durchführung unnötiger Tests oder von Tests, deren Ergebnisse nicht genutzt werden, ist eine Verschwendung knapper Güter. Es kann mehr „Gutes“ geschaffen werden, wenn dieses Geld auf andere Weise verwendet wird.

Das zweite Prinzip lautet „nicht schaden“. Ein medizinischer Eingriff, der Schaden verursacht, muss gerechtfertigt sein durch a) einen Vorteil im Vergleich zu einem anderen Prinzip oder durch b) den Nachweis, dass ein größerer Schaden verhindert wird. Schaden für den Spender (Testen, Blutabnahme) wird durch den Wunsch gerechtfertigt, den Empfängern größeren Schaden (Ansteckung) zu ersparen. Wenn sich herausstellt, dass die Tests keine Ansteckungen verhindern oder wenn ein anderes Verfahren bei gleichem Ergebnis weniger Schaden verursacht, muss die Regelung abgeändert werden.

### 1. Partnerspende, nicht für den unmittelbaren Gebrauch

**Ist es erforderlich, bei jeder Entnahme von Gameten bei den behandelten Paaren immer wieder serologische Tests durchzuführen, wenn Spermia und Eizellen des behandelten Paares selbst verwendet werden<sup>8</sup>?**

Die aktuelle Regelung verlangt die serologische Bestimmung (mit oder ohne PCR/NAT<sup>9</sup>) für HIV, Hepatitis B und C (HBV und HCV) und Syphilis bei jedem Eingriff im Zusammenhang mit Eizellen oder Spermia bei den Partnern eines Paares im Rahmen einer medizinisch assistierten

---

und das Gesetz vom 19. Dezember 2008 über die Gewinnung und Verwendung menschlichen Körpermaterials im Hinblick auf medizinische Anwendungen beim Menschen oder zu wissenschaftlichen Forschungszwecken, im Folgenden als „Gesetz Menschliches Körpermaterial (2008)“ bezeichnet.

<sup>6</sup> Diese werden auf der letzten Seite dieses Gutachtens aufgelistet.

<sup>7</sup> BEAUCHAMP T. L. & CHILDRESS J. F., *Principles of Biomedical Ethics*, Oxford University Press, 6th ed., 2008.

<sup>8</sup> Siehe Art. 4.2. von Anhang IV zum KE „Qualitäts- und Sicherheitsstandards (2009)“, „Blutproben werden zum Zeitpunkt der Spende genommen“ (in den Allgemeinen Bedingungen zur Bestimmung biologischer Marker) sowie die Punkte 2.1 bis 2.6; siehe auch Art. 4.2 von Anhang III zur obengenannten Richtlinie vom 8. Februar 2006.

<sup>9</sup> PCR (Polymerase Chain Reaction/Polymerase-Ketten-Reaktion) ist eine moderne Technik für DNA-Analysen, die sich für die Automatisierung eignet und die Molekularbiologie von DNA-Verstärkungen *in vitro* nutzt. Polymerase (Inverse- oder Reverse-Transcriptase) ist ein Enzym, das an krebserzeugende Viren, Viren bestimmter Blutkrebsarten und am AIDS-Virus (HIV) gebunden ist und das diesem RNA-Virus ermöglicht, sich in die Chromosome der von ihm infizierten Zelle zu integrieren, die aus DNA aufgebaut sind. Mit der PCR kann zum Beispiel eine Bakterie oder ein Virus identifiziert oder eine Genmutation ans Licht gebracht werden, sodass die Diagnose einer genetischen Krankheit gestellt werden kann (*Dictionnaire Garnier-Delamare des termes de médecine*, Paris, Maloine, 30e ed., 2009, v° "amplification génique" (*Genverstärkung*) und "Inverse- oder Reverse-Transcriptase" (*inverse of reverse transcriptase*). Der Königliche Erlass verwendet den Begriff NAT (*Nucleic Acid Amplification Technology*) anstelle von PCR: Es geht aber um dieselbe Nukleinsäure-Amplifikationstechnik.

Fortpflanzung, wenn die Spende nicht für den unmittelbaren Gebrauch bestimmt ist. Diese Häufigkeit ist schwer nachzuvollziehen und praktisch quasi undurchführbar:

A/ Die Gefahr einer exogenen Ansteckung durch Krankheiten während der Behandlung ist sehr gering. Dies bestätigen internationale Studien<sup>10</sup>.

B/ Das systematische Testen zum Schutz des Laborpersonals ist nicht sinnvoll, weil das Verfahren in einer sterilen Umgebung ablaufen muss, wobei das Personal stets die klassischen Vorkehrungen in puncto Sterilität treffen muss.<sup>11</sup>.

C/ Das systematische Kontrollieren und die wiederholte Durchführung serologischer Analysen bei jeder Spende verursachen der Gemeinschaft zusätzliche Kosten. Die Mehrkosten für das belgische LIKIV<sup>12</sup> würden ungefähr 4,8 Millionen Euro betragen<sup>13</sup>.

D/ Da in großen internationalen Studien<sup>14</sup> bislang keine Ansteckung festgestellt wurde, ist es ethisch schwer zu rechtfertigen, dass eine so hohe Summe Gemeinschaftsgeld für einen so begrenzten Nutzen investiert wird.

E/ Neben dem finanziellen Aspekt besteht auch eine physische und psychische Belastung, weil den Patienten Blut abgenommen werden muss und sie sich jedes Mal für eine Reihe Eingriffe zur Verfügung stellen müssen.

F/ Eine jüngste Studie der Belgian Society of Reproductive Medicine (BSRM)<sup>15</sup> zeigt, dass in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union unterschiedliche Intervallzeiträume für virologische Tests bestehen: 12 Monate in Norwegen, 24 Monate in Dänemark, 12 bis 24 Monate in Finnland und in Schweden, 6 Monate in Polen, weniger als 6 Monate für den ersten Zyklus und danach alle 24 Monate in Frankreich. In Deutschland müssen die Untersuchungen eine Woche vor Entnahme der Eizellen stattfinden, in Italien sind es 3 Monate, in Griechenland wird ein Screening vor der ersten Behandlung und nach drei bis vier Zyklen empfohlen. Schließlich wird in Lettland alle 6 Monate eine Kontrolle verlangt. Ferner gibt es einen EU-Vorschlag, die Wiederholung der Tests auf 1 Mal alle 24 Monate zu begrenzen<sup>16</sup>.

### Empfehlung

Angesichts dieser Erkenntnisse und der international verfügbaren Informationen empfiehlt der Ausschuss, die virologische Analyse für HIV, Hepatitis B und C sowie Syphilis nur beim ersten Eingriff und danach alle 12 Monate durchzuführen. Dies entspricht dem internationalen Konsens in der wissenschaftlichen Literatur<sup>17</sup>.

---

<sup>10</sup> WINGFIELD M. & COTTELL E., *Viral screening of couples undergoing partner donation in assisted reproduction with regard to EU Directives 2004/23/EC, 2006/17/EC and 2006/86/EC: what is the evidence for repeated screening?* E. Hum. Reprod. 2010 Dec; 25(12):3058-65. PEPAS L., MACMAHON E., EI TOUKHY T., KHALAF Y. & BRAUDE P., *Viral screening before each cycle of assisted conception treatment is expensive and unnecessary: a survey of results from a UK inner city clinic*, Human Fertility, 2011; 14(4):224-229.

<sup>11</sup> Siehe Anhang VI zum KE „Qualitäts- und Sicherheitsstandards (2009)“, der diesem Gutachten beiliegt.

<sup>12</sup> Landesinstitut für Krankheits- und Invaliditätsversicherung

<sup>13</sup> Schätzung von Prof. P. Devroey auf dem 21. BSRM-Treffen am 30. Januar 2009 im Elewijt Center in Zemst.

<sup>14</sup> WINGFIELD M. *et al.*, *op. cit.*; PEPAS L. *et al.*, *op. cit.*

<sup>15</sup> Belgische Vereinigung für Fortpflanzungsmedizin, durchgeführt vom Vorsitzenden, Prof. A. Delvigne.

<sup>16</sup> Summary Report of the Meeting of the Competent Authorities for Tissues and Cells, 23-24 juin 2011, verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/blood\\_tissues\\_organs/docs/tissues\\_mi\\_20110623\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/tissues_mi_20110623_en.pdf) "Die Gruppe der zuständigen Behörden („the NCA's“) schlussfolgerte, es sei nicht nötig, die im Anhang III zur Richtlinie 2006/17/EG festgelegten derzeitigen Testkriterien für Partnerspenden beizubehalten. Dies erfordert eine künftige Änderung der Richtlinie, und zwar über das Regelungsverfahren. Es ist Aufgabe der zuständigen einzelstaatlichen Behörden, dafür zu sorgen, dass die MAF-Gewebebanken das richtige Qualitäts- und Sicherheitssystem einführen, das keinen Einfluss auf die Sicherheit und Qualität der Fortpflanzungszellen und/oder die Gesundheit des Menschen hat, wenn Spender mit Zwischenpausen von maximal 24 Monaten getestet werden" (freie Übersetzung).

<sup>17</sup> BHARGAVA P.M., *On the critical assessment of the impact of the recent European Union Tissues and Cells Directive*, *Reprod Biomed Online*, 2005; 11(2):161;

HARTSHORNE G.M., *Challenge of the EU 'tissues and cells' directive*. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 404-407;

MORTIMER D., *A critical assessment of the impact of the European Union Tissues and Cells Directive (2004) on laboratory practices in assisted conception*, *Reprod Biomed Online*, 2005; 11(2):162-176

([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168210](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168210));

Mit dieser Änderung kann ein Gleichgewicht zwischen der Verbesserung der Sicherheit einerseits und der Belastung (Kosten) des Spenders/Partners erreicht werden. Wir verweisen hier auf einen Artikel der *American Medical Association: The harms of Screening, New Attention to an Old Concern*<sup>18</sup>.

Bei einer Diskussion über diagnostische Vorbeugeuntersuchungen dürfen auch die falsch-positiven Ergebnisse und die Belastung durch zusätzliche Untersuchungen auf keinen Fall vergessen werden. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass diese nutzlosen Zusatzuntersuchungen manchmal mit erheblichen Kosten für die Gemeinschaft verbunden sind und die für den kurativen Bereich notwendigen – knappen – Mittel dadurch sinnlos ausgegeben werden<sup>19</sup>.

## 2. Spenden durch eine andere Person als den Partner: Sperma- und Eizellenspende, frisch oder nach Kryokonservierung

### 2. 1. Virologische Analyse erforderlich bei Spermaspenden durch eine andere Person als den Partner

#### 2.1.1. Technische Angaben

Der Königliche Erlass sieht mindestens für HIV, Hepatitis B und C, Syphilis und Chlamydia (über PCR/NAT) eine virologische Kontrolle<sup>20</sup> (mit oder ohne PCR) bei jeder aufeinanderfolgenden Spermaspende durch denselben Spender vor<sup>21</sup>.

In Anhang IV zu diesem Königlichen Erlass ist unter Punkt 4.2 der niederländischen Fassung zu lesen: „Bloedmonsters worden **op het tijdstip van de donatie** afgenomen.“ („Blutproben werden **zum Zeitpunkt der Spende** genommen.“) Aber in der französischen Fassung des Königlichen Erlasses hat Punkt 4.2 folgenden Wortlaut: „Les échantillons de sang doivent être prélevés **lors du don**.“ (Die Blutproben müssen **bei der Spende** genommen werden), was zu einer anderen Auslegung führt und Verwirrung stiftet.

---

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), *Statement 2009 on the European commission proposal of viral screening in assisted reproduction treatments* ([www.eshre.eu](http://www.eshre.eu));

HUGHES C., EMERSON G., GRUNDY K., KELLY P. & MOCANU E., *Is performing viral screening within 30 days of oocyte collection justified?*, Hum reprod, 2010; 25:239;

JANSSENS P.M., *Rules and regulations in reproductive medicine: sensible requirements that should start with evidence*, Hum Reprod. 2010; 25(12):3055-7;

WINGFIELD M. *et al.*, *op. cit.*

<sup>18</sup>WOOLF S.H. & HARRIS R., *The Harms of Screening, New Attention to an Old Concern*, JAMA, 2012-Vol 307, No 6, p.565-566.

<sup>19</sup>N.B. Es geht hier nicht um Screening für die eigene Behandlung der Person (zu umfangreiche präventive Untersuchungen) und auch nicht um Schäden nach einer unnützen Behandlung (durch die Untersuchung selbst, aber auch nicht selten durch Zusatzuntersuchungen, die manchmal sehr ernsthafte Verletzungen verursachen können). Zu dieser Problematik siehe auch (mehr allgemein) einen Artikel in *The Lancet: The perils of excessive medical care* (Übersetzung: Die Risiken übertriebener medizinischer Behandlungen) von SHANGAVI D.M., Lancet, 2011; 377, 1561-1562 und auch WELCH H.G.G., SCHWARTZ L.M. & WOLOSHIN S., *Overdiagnosed: Making People Sick in the Pursuit of Health*, M.D., 2011, in dem die Autoren auf die Krankheitsgeschichte von Brian Mulroney hinweisen. Dieser war kanadischer Premierminister von 1984 bis 1993. Bei einem präventiven Spiralscan des Brustkorbs wurden bei ihm zwei kleine Knoten in der Lunge festgestellt. Bei der Biopsie stellte sich heraus, dass sie vollkommen harmlos waren. Dafür aber verbrachte der Patient drei Monate im Krankenhaus und entwickelte nach der Biopsie eine lebensgefährliche Pankreatitis.

<sup>20</sup>Über serologische Tests kann das Virus selbst nicht entdeckt werden. Wie bei allen Krankheiten können durch serologische Tests allein die Spuren der Anwesenheit des Virus gefunden werden, d.h. die Antikörper, die vom Organismus als Reaktion auf den „Angriff“ des Virus produziert werden. Für jede Krankheit werden spezifische Antikörper produziert: Ein serologischer Test spürt nur die Antikörper gegen die spezifische Krankheit auf, die er aufspüren soll (siehe unter anderem online: [http://www.3trois3.com/experience\\_pratique\\_du\\_sdrp/5-interets-des-differentes-techniques-d-analyses-:serologie-pcr-s\\_606/](http://www.3trois3.com/experience_pratique_du_sdrp/5-interets-des-differentes-techniques-d-analyses-:serologie-pcr-s_606/); PLANTIER J.-C. & SIMON F. (Laboratoire de virologie CHU Charles Nicolle, Rouen), „Diagnostic sérologique des infections à VIH“, Développement et Santé, Nr.162, Dezember 2002).

<sup>21</sup>Art. 9 § 2 des KE „Qualitäts- und Sicherheitsstandards (2009)“: „Die Spender von Gameten, Gonaden, Fragmenten von Gonaden, fetalem menschlichem Körpermaterial und Embryonen werden den in den Punkten 1, 2 und 3 von Anhang IV genannten biologischen Tests unterzogen“ (Punkte 3.2 und 3.4). „Die in Absatz 1 genannten biologischen Tests werden nach den allgemeinen Vorschriften von Punkt 4 in Anhang 4 durchgeführt.“

Die Spermaspenden finden meistens zweimal die Woche statt, wobei jedes Mal die obengenannten Tests wiederholt werden müssen und das Sperma jedes Mal eingefroren wird. Die Verlässlichkeit des Ergebnisses der (in akuten Fällen) unmittelbar nach einer Ansteckung durchgeführten PCR-Analysen ist unzureichend.

### 2.1.2. Vorsorgemaßnahme

Eine Quarantänezeit von mindestens 180 Tagen<sup>22</sup> nach der letzten Spermaspende muss eingehalten werden, was bereits seit Jahren gängige Praxis in allen anerkannten Zentren für MAF ist. Erst nach dieser Quarantänezeit werden die obengenannten Tests dann beim Spender<sup>23</sup> wiederholt.

### 2.1.3. Empfehlung

A/ Das wiederholte Testen bei jeder Spende ist wenig sinnvoll, solange die Quarantänezeit mit getrennter Konservierung eingehalten wird. Es ist viel sinnvoller, nur die Quarantänezeit strikt einzuhalten, sodass bei negativer Serologie nach 180 Tagen geschlussfolgert werden kann, dass keine Ansteckung vorliegt.

B/ Die Pflicht, bei jeder Spermaspende kurzfristig eine PCR-gestützte Untersuchung, den sogenannten PCR/NAT-Test, durchzuführen, zieht erneut erhebliche Kosten nach sich. Gleichzeitig ist die Chance, dass das Ergebnis zum Zeitpunkt der Einfrierung des Spermas bekannt ist, relativ klein.

C/ Die für diese Tests nötigen wiederholten Blutabnahmen wirken auch entmutigend für das Spermaspenden. Derzeit gibt es in unserem Land bereits einen erheblichen Mangel an Kandidaten für Spermaspenden; jede zusätzliche Erschwerung des Verfahrens wird dieses Defizit noch vergrößern.

Der Ausschuss schlägt daher vor, bei Spermaspenden durch eine andere Person als den Partner wieder die bestehende traditionelle Methode einzuführen. Das bedeutet, dass kurz vor der ersten Spende eine gründliche virologische und bakteriologische Kontrolle stattfinden muss. Danach werden alle gespendeten Spermaproben eingefroren. Anschließend folgt eine 180-tägige Quarantänezeit; danach wird eine neue klinische Untersuchung mit virologischen Tests durchgeführt, um so jegliches Risiko auszuschließen. Durch die Kombination dieser zwei Maßnahmen kann eine sichere Spermaspende gewährleistet werden – ohne zusätzliche, wiederholte Blutabnahmen.

## 2. 2. Spende frischer Eizellen

Wie bereits erwähnt, schreiben Anhang III der obengenannten Richtlinie vom 8. Februar 2006 (Art. 2.) und Anhang IV des obengenannten Königlichen Erlasses vom 28. September 2009 (Art. 4.2.) bei den allgemeinen Bedingungen zur Bestimmung biologischer Marker vor, dass Blutproben zum Zeitpunkt der Eizellenspende genommen werden müssen. Dieser Zeitpunkt gilt auch für HIV-, HBV- und HCV-Tests mithilfe der Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT).

Meistens liegt das Ergebnis des PCR-Tests frühestens nach 72 Stunden vor.

Daher gibt der Ausschuss folgende Empfehlungen:

<sup>22</sup>Art. 1.2. des KE „Qualitäts- und Sicherheitsstandards (2009)“: „Das menschliche Körpermaterial bleibt in Quarantäne, bis es in Anwendung von Artikel 17 freigegeben werden kann“ und Punkt 4.3. von Anhang IV: „Spenden von Gameten, Embryonen, Gonaden und Fragmenten von Gonaden durch andere Personen als den Partner oder Spenden von Gameten im Hinblick auf die Verwendung überzähliger Embryonen bleiben mindestens 180 Tage in Quarantäne; danach finden die Tests erneut statt.“

<sup>23</sup>Siehe Artikel 4.3. von Anhang III zur oben erwähnten Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 (Fußnote 1): „Spermaspenden durch andere Personen als der Partner bleiben mindestens 180 Tage in Quarantäne; danach werden die Tests erneut durchgeführt.“ aber auch: „Wenn die Blutprobe des Spenders auch mithilfe der Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) auf HIV, HBV und HCV getestet wird, kann die Analyse einer zweite Blutprobe hinfällig werden. Die Wiederholungstests können auch hinfällig werden, wenn die Verarbeitung einen Inaktivierungsschritt enthält, der für die betreffenden Viren bestätigt worden ist.“

## Empfehlungen

A/ Nach Auffassung des Ausschusses wäre es besser, diese Analyse z.B. zwei bis drei Wochen vor der Eizellenspende durchzuführen. Auf diese Weise würden die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Implantation beim Spender vorliegen. Das macht das Verfahren sicherer.

B/ Der Ausschuss befürwortet in diesem Zusammenhang auch die Vitrifikation<sup>24</sup>, eine Konservierungstechnik, die jetzt erprobt ist. Obschon diese Technik bislang nur in sechs Universitätszentren angewandt wird, ist der Ausschuss angesichts der heute vorliegenden wissenschaftlichen Daten<sup>25</sup> der Meinung, dass die Vitrifikationstechnik fortan der Technik der frischen Eizellen vorzuziehen ist, weil

1. in puncto Lebensqualität oder Fortpflanzungsvermögen kein Unterschied zwischen einer nach Vitrifikation transplantierten Eizelle und einer transplantierten frischen Eizelle besteht;
2. die theoretische Sicherheit der Übertragung nach 6 Monaten Vitrifikation größer ist als die einer frischen Eizelle.

### **2. 3. Pflichtkontrollen beim Spenden und Einfrieren von Eizellen für den späteren Gebrauch**

Auch hier<sup>26</sup> sind bei jeder Spende jedes Mal bestimmte virologische Tests (PCR/NAT-Tests) durchzuführen.

## Empfehlungen

A/ Diese Kontrollen sollten besser von denselben Prinzipien ausgehen wie denjenigen, die bei Spermaspenden durch eine andere Person als den Partner anwendbar sind.

Hier empfiehlt sich eine serologische Kontrolle, die maximal zwei bis drei Wochen vor dem Entnahmeverfahren auszuführen ist. Dieses Verfahren würde weitaus mehr Sicherheit garantieren als ein PCR-Test zum Zeitpunkt der Entnahme, weil das Ergebnis durchweg erst nach 72 Stunden bekannt wird. Wegen der kurzen Intervallperiode und der Unmöglichkeit, immer eine Quarantäne einzurichten, muss hier allerdings eine zusätzliche Möglichkeit vorgesehen werden, einen PCR-Test durchzuführen, wenn die Eizellen kurzfristig gebraucht werden.

B/ Beim Einfrieren (Vitrifikation) sollte am besten auch die Quarantänezeit eingehalten werden (wie bei der Spermaspende).

## **3. Die geforderte Rückverfolgbarkeit<sup>27</sup>**

---

<sup>24</sup> Die Vitrifikation des Wassers wird durch eine Abkühlung auf unter 130°C erreicht. Bei der Vitrifikation lebender Eizellen muss – wie beim langsamen Einfrieren – verhindert werden, dass intra- und extrazelluläre Eiskristalle entstehen, und die Zellen müssen nach dem Einfrieren/Auftauen überleben (...). Die Vitrifikation von Eizellen (oder Embryonen) ist eine superschnelle Einfrieremethode, die beim Abkühlen und Erhitzen Geschwindigkeiten von mehr als 2°C pro Minute erfordert.“ (aus der Veröffentlichung des Hohen Gesundheitsrates Nr. 8630 vom 2. März 2011 „Konservierung durch Vitrifikation von Fortpflanzungsgewebe und -zellen“.)

<sup>25</sup> Auszug aus einem Artikel von R.-C. CHIAN, Royal Victoria Hospital, Department of obstetrics and gynecology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, 2007, Zusammenfassung online unter: <http://www.em-consulte.com/article/138339>. Siehe auch: COBO A., REMOHÍ J., CHANG C.C. & NAGY Z.P., *Oocyte cryopreservation for donor egg banking*, Reproductive BioMedicine Online (2011) Sep;23(3):341-6. COBO A., MESEGUER M., REMOHÍ J. & PELLICER A., *Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial*, Hum Reprod. 2010 Sep; 25(9):2239-46. Epub 2010 Jun 30. Quelle: Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), University of Valencia, Valencia, Spain (Zusammenfassung online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591872>). Siehe auch HERRERO L., PAREJA S., LOSADA C., COBO A., PELLICER A. & GARCIA-VELASCO J.A., *Avoiding the use of human chorionic gonadotropin combined with oocyte vitrification and GnRH agonist triggering versus coasting: a new strategy to avoid ovarian hyperstimulation syndrome*, 2011 Mar 1;95(3):1137-40. Epub 2010 Nov 3. MERTES H. & PENNINGGS G., *Social egg freezing: for better, not for worse*, Reproductive BioMedicine Online (2011) 23, 824-829.

<sup>26</sup>Cf. die allgemeinen Bedingungen zur Bestimmung biologischer Marker, in Punkt 4 von Anhang IV zum KE „Qualitäts- und Sicherheitsstandard (2009)“.

<sup>27</sup>Art. 6 § 1 des KE „Qualitäts- und Sicherheitsstandards (2009)“ besagt: „Für das gesamte entnommene, gewonnene, verarbeitete, aufbewahrte und verteilte menschliche Körpermaterial ist die Rückverfolgbarkeit sicherzustellen, wie

Die geforderte vollständige Rückverfolgbarkeit der Gameten und Embryonen ist zu bewerkstelligen – mit Recht. Neben dieser Bedingung hat die neue Regelung auch die Rückverfolgbarkeit für alle benutzten Produkte und Materialien eingeführt<sup>28</sup>. Das bedeutet, dass für jede Probe eine ausführliche methodologische Rückverfolgbarkeit gewährleistet sein muss (oder anders ausgedrückt, sie muss mit allen nützlichen Informationen über die zur Behandlung oder Konservierung verwendeten Produkte, Materialien und Ausrüstungen versehen sein).

Der Ausschuss ist absolut einverstanden mit dieser geforderten Rückverfolgbarkeit, die fortan anzuwenden ist. Sie kann nur die Sicherheit des Verfahrens verbessern und das Engagement der Mitarbeiter stärken.

Die neue Regelung schreibt diese Rückverfolgbarkeit auch für Gameten und Embryonen vor, die in der Vergangenheit gesammelt wurden. Hier sind ernsthafte ethische Bedenken anzumelden:

A/ Erstens ist es – jedenfalls für Regelungen dieser Art – nicht wünschenswert, rückwirkende Regelungen einzuführen<sup>29</sup>.

B/ Weil die MAF-Zentren diese Bedingungen nicht vollständig erfüllen können, würde dies bedeuten, dass sie gezwungen werden, Tausende eingefrorene Embryonen und Gameten zu vernichten. Diese Embryonen und Gameten können übrigens nach dem Buchstaben des Gesetzes – mit Zustimmung des Paares – nur für In-vitro-Experimente benutzt werden, und nicht mehr für das Elternschaftsprojekt. Die Vernichtung ist ethisch jedoch eine schwer zu verteidigende Option: Die Patienten geben diese Gameten und Embryonen ja zur Konservierung ab, um sich künftig ihren Kinderwunsch erfüllen zu können.

### *Empfehlung*

Der Ausschuss möchte daher, dass diese Regelung geändert wird. Eine strikte Regelung für die Zukunft kann sehr positiv sein. Was die Vergangenheit angeht, ist nur die Rückverfolgbarkeit der Gameten und Embryonen zumutbar, jedoch nicht die der benutzten Kulturflüssigkeiten und Materialien.

---

*Artikel 14 des Gesetzes es vorschreibt. Diese Rückverfolgbarkeit gilt auch für alle relevanten Daten über Produkte und Materialien, die mit diesem menschlichen Körpermaterial in Berührung kommen“.*

<sup>28</sup>Gesetz über menschliches Körpermaterial (2008). „Rückverfolgbarkeit“ wird beschrieben als „die Fähigkeit, menschliches Körpermaterial in jeder Phase des Prozesses, von seiner Gewinnung an bis hin zu seiner Verteilung über seine Verarbeitung, Kontrolle und Lagerung im Hinblick auf seine Verwendung oder Vernichtung zu lokalisieren und zu identifizieren. Dies setzt die Fähigkeit zur Identifizierung der Spender und der Produktionsstrukturen oder -einrichtungen, die das menschliche Körpermaterial erhalten, verarbeiten oder lagern, und die Fähigkeit zur Identifizierung der Empfänger in den Krankenhäusern, die menschliches Körpermaterial verwenden, voraus. Dies setzt auch die Fähigkeit zur Lokalisierung und Identifizierung aller relevanten Daten über die Produkte und das Material, die während des Prozesses mit dem menschlichen Körpermaterial in Berührung kommen, voraus.“

<sup>29</sup>Art. 43 des Gesetzes über menschliches Körpermaterial (2008) (Übergangsbestimmungen und Inkrafttreten): „Nach Inkrafttreten des vorliegenden Gesetzes (d.h. am 10. Juli 2010, laut Gesetz vom 16. Juni 2009, Art. 46) darf menschliches Körpermaterial, das vor Inkrafttreten des Gesetzes entnommen wurde und nicht rückverfolgbar ist, nicht zur Anwendung am Menschen, wohl aber zu wissenschaftlichen Forschungszwecken verwendet werden.“ Art. 44 desselben Gesetzes: „Körpermaterial, das vor Inkrafttreten des vorliegenden Gesetzes entnommen wurde, darf nach dessen Inkrafttreten zur Anwendung am Menschen verwendet werden, sofern die Bestimmungen des vorliegenden Gesetzes, mit Ausnahme der Artikel 10, 12, 20 und 21, eingehalten werden.“

### III. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Mit diesem Gutachten möchte der Ausschuss die zuständigen Behörden auf die praktischen und ethischen Probleme aufmerksam machen, die durch die Einführung des Gesetzes „Menschliches Körpermaterial (2008)“ und dessen Ausführungserlasse entstanden sind, insbesondere durch deren Anwendung auf die Zentren für medizinisch assistierte Fortpflanzung.

1. Art. 6 § 1 des Königlichen Erlasses „Qualitäts- und Sicherheitsstandards (2009)“ schreibt vor: (1) die Rückverfolgbarkeit für das gesamte entnommene, gewonnene, verarbeitete, konservierte oder verteilte menschliche Körpermaterial; (2) die Rückverfolgbarkeit für alle Produkte und Materialien, die mit diesem menschlichen Körpermaterial in Berührung gekommen sind.

Bei Punkt (1) ist das kein Problem. Bei Punkt (2) entsteht durch die Einführung dieser Verpflichtung mit rückwirkender Kraft wohl ein ernsthaftes ethisches Problem.

2. In der Vergangenheit wurden die Produkte/Materialien in der Praxis nicht so rückverfolgt, wie dies heute verlangt wird.
3. Die Folge davon ist, dass Tausende eingefrorene Gameten und Embryonen nicht mehr für den beabsichtigten Zweck, nämlich für die Erfüllung eines Schwangerschaftswunsches, verwendet werden können, nicht mal bei den Patienten, von denen das Material stammt.

Der Ausschuss ist daher einhellig der Meinung, dass diese Regelung Folgen hat, die in diesem Fall ethisch nicht zu verteidigen sind. Der Ausschuss bittet den Gesetzgeber Übergangsmaßnahmen zu treffen, damit diese Gameten und Embryonen trotzdem weiterverwendet werden können. Die heutige Regelung<sup>30</sup> schreibt folgende biologischen Tests vor:

3.1. Bei Partnerspenden, nicht für den unmittelbaren Gebrauch: eine ganze Reihe biologischer Tests (HIV, Hepatitis B und C, Syphilis und Chlamydia), durchzuführen bei jeder nicht-unmittelbaren Spende von Gameten innerhalb eines Paares.

Der Ausschuss fragt sich, ob diese Anforderungen wissenschaftlich begründet sind. Außerdem belasten sie unnötig den Patienten, das Personal und den Etat der Gesundheitsfürsorge. Der Ausschuss ist der Auffassung, dass eine wissenschaftlich und wirtschaftlich verantwortungsvollere Arbeitsweise darin besteht, nach einer ersten Kontrolle der biologischen Marker die Kontrollen alle 12 Monate zu wiederholen (siehe auch Punkt 2.2. oben).

3.2. Bei Spenden durch eine andere Person als den Partner, d.h. Spermaspenden nach Einfrierung oder Eizellenspenden. Auch hier schreibt die Regelung vor, bei jeder Spende erneut zu testen.

Der Ausschuss meint, dass es – sowohl ethisch als medizinisch und wissenschaftlich – richtiger wäre, das Quarantäneprinzip strikt anzuwenden. Dies würde bedeuten, dass (1) die biologischen Tests vor der (den) Entnahme(n) stattfinden, (2) die Zellen oder Gewebe eingefroren werden, (3) die Testergebnisse nach einer zusätzlichen Kontrolle der biologischen Tests (nach 180 Tagen) vorliegen.

Da in puncto Lebensqualität oder Fortpflanzungsvermögen kein Unterschied zwischen einer nach Vitrifikation transplantierten Eizelle und einer transplantierten frischen Eizelle besteht und die wissenschaftliche Literatur bestätigt, dass die Verwendung der Eizelle nach 6 Monaten Vitrifikation sicherer ist, meint der Ausschuss, die Spende frischer

---

<sup>30</sup>Siehe Art. 9 § 2 des KE „Qualitäts- und Sicherheitsstandards (2009)“, mit Verweis auf Kapitel IV für die für Spender verlangten biologischen Tests.

Eizellen dürfe künftig nur noch bei einem Mangel an vitrifizierten Zellen angewandt werden.

4. Außerdem entstehen Probleme durch die „Zweisprachigkeit“ der Gesetzestexte, weswegen die niederländische und die französische Fassung manchmal nicht vollständig kongruent sind. Der Ausschuss betont die Notwendigkeit einer strikten Konkordanz zwischen den Gesetzestexten in französischer und niederländischer Sprache.

\*\*\*

**Das Gutachten wurde im verkleinerten Ausschuss 2010/4 vorbereitet, der wie folgt zusammengesetzt war:**

Gemeinsame Vorsitzende	Gemeinsame Berichtersteller	Mitglieder	Vorstandsmitglied
R. Rubens	R. Rubens	N. Gallus	P. Devroey
G. Schamps		I. Liebaers	
		G. Pennings	

**Mitglied des Sekretariats:**

B. Orban

**Angehörte Experten:**

Prof. A. Delvigne, Vorsitzende der *Belgian Society for Reproductive Medicine* (BSRM);

Prof. K. Vandewoude, stellv. Klinikleiter medische IZ, UZ Gent

und Herr P. Ballegeer, Leiter der Abteilung "Gesundheitsprodukte" der FAGG;

Herr S. Ziebe, Vorsitzender der EU Tissues and Cells Directive Task Force der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

**Die Arbeitsunterlagen des verkleinerten Ausschusses 2010/4** - Frage, persönliche Beiträge der Mitglieder, Sitzungsprotokolle, eingesehene Dokumente - werden als „Annexes 2010/4“ im Dokumentationszentrum des Ausschusses aufbewahrt, wo sie eingesehen und kopiert werden können.

\*\*\*

Das Gutachten ist unter [www.health.belgium.be/bioeth](http://www.health.belgium.be/bioeth), unter der Rubrik „Gutachten“ einsehbar.

## Anhang zum Gutachten Nr. 52 vom 12. März 2012 in Bezug auf einige Aspekte der europäischen und belgischen Regelungen für menschliche Gewebe und Zellen, die im Rahmen der Fortpflanzungsmedizin verwendet werden

**28. SEPTEMBER 2009 — Königlicher Erlass zur Festlegung der Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Entnahme, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung und Verteilung von menschlichem Körpermaterial, die die Banken für menschliches Körpermaterial, die Zwischenstrukturen und die Produktionseinrichtungen im Hinblick auf ihre Zulassung erfüllen müssen (B.S. vom 23. Oktober 2009)**

[...]

### Kapitel III – Rückverfolgbarkeit

Art. 6. § 1 Die Rückverfolgbarkeit des gesamten entnommenen, gewonnenen, verarbeiteten, konservierten oder verteilten menschlichen Körpermaterials muss so gewährleistet sein, wie es Artikel 14 des Gesetzes vorschreibt.

Diese Rückverfolgbarkeit betrifft ebenfalls sämtliche relevanten Daten und Materialien, die mit diesem menschlichen Körpermaterial in Berührung kommen.

§ 2. Es muss ein eindeutiges Spenderidentifizierungssystem eingeführt werden, bei dem jede Spende und jedes daraus hervorgegangene Produkt mit einem einheitlichen Code versehen werden.

Das obengenannte Spenderidentifizierungssystem muss folgende Angaben enthalten:

1. eine Identifizierung der Spende:
  - a) einen einheitlichen Spendencode,
  - b) die Identifizierung der Einrichtung,
2. eine Identifizierung des Produkts:
  - a) den Produktcode,
  - b) die Stückelungsnummer, falls anwendbar,
  - c) das Verfalldatum.

Die Einrichtungen verfügen über ein effizientes, genaues System zur einheitlichen Identifizierung und Etikettierung des menschlichen Körpermaterials, das sie entnommen, gewonnen oder erhalten haben und das zu verteilen ist.

Der Code, auf den sich Absatz 2 Nr. 1 bezieht, ist an den Namen des Spenders gebunden, und dessen Schlüssel wird vom Verwalter des menschlichen Körpermaterials der in § 4 erwähnten Einrichtung aufbewahrt.

§ 3. Jedes menschliche Körpermaterial wird mit einem Etikett gekennzeichnet, das mindestens auf die erste nichtsterile Verpackung geklebt wird und auf dem die Informationen, auf die sich dieser Artikel bezieht, angegeben werden, bzw. das darauf hinweist.

Die Einrichtungen bewahren die Daten, die in allen Arbeitsphasen zur vollständigen Kennzeichnung erforderlich sind, auch die in Anhang I genannten Daten, mindestens 30 Jahre lang schriftlich oder digital auf, und zwar

- a) ab der klinischen Verwendung des menschlichen Körpermaterials beim Menschen;
- b) ab der Verteilung im Hinblick auf eine andere mögliche Verwendung als die unter a) genannte Verwendung;
- c) ab der Vernichtung des menschlichen Körpermaterials.

Die Anwendung des vorherigen Absatzes darf nicht dazu führen, dass besagte Daten länger als 50 Jahre aufbewahrt werden.

§ 4. Die Daten, auf die sich § 2 und § 3 Absatz 2 beziehen, werden in der Einrichtung aufbewahrt, die das Material unmittelbar nach der Entnahme erhält.

Bei Anwendung von Artikel 8 § 2 Absatz 3 des Gesetzes werden die Daten, auf die sich §§ 2 und 3 beziehen, von der verantwortlichen Humanmaterialbank aufbewahrt, auf die sich Artikel 8 § 2 Absatz 4 des Gesetzes bezieht.

[...]

## **Anhang IV zum obengenannten Königlichen Erlass vom 12. März 2012**

### **Auswahlkriterien und erforderliche biologische Tests für Spender von Gameten, Embryonen, Gonaden und Fragmenten von Gonaden, die für die medizinisch assistierte Fortpflanzung bestimmt sind**

#### **1. Spenden zwischen Partnern zum unmittelbaren Gebrauch, ohne Konservierung oder Behandlung.**

Die Kriterien für die Auswahl der Spender und die Labortests sind nicht anwendbar auf Spenden männlicher Gameten zwischen Partnern zum unmittelbaren Gebrauch.

#### **2. Spenden zwischen Partnern zu einem anderen als dem unmittelbaren Gebrauch, auf den sich Punkt 1 bezieht.**

Die Gameten, Gonaden, Fragmente von Gonaden und Embryonen, die behandelt und/oder konserviert, und die Gameten, aus denen Embryonen entstehen werden, die kryokonserviert werden, müssen folgende Kriterien erfüllen:

2.1. Der für den Spender verantwortliche Arzt muss anhand der Krankheitsvorgeschichte des Patienten und der therapeutischen Indikationen die Begründung der Spende und die Sicherheit der Spende für den Empfänger und für jedes eventuell aus dieser Spende hervorgehende Kind überprüfen und dokumentieren.

2.2. Folgende biologische Tests sind zur Bewertung des Kreuzkontaminationsrisikos durchzuführen:

- Anti-HIV-1, 2
- HBsAg
- Anti-HBc
- Anti-HBc
- Syphilistest

Bei Sperma, das im Hinblick auf eine intrauterine Besamung behandelt wurde, aber nicht konserviert werden soll, brauchen die biologischen Tests nicht unbedingt durchgeführt zu werden, insofern die Einrichtung nachweisen kann, dass das Kreuzkontaminations- und Expositionsrisiko des Personals mittels Anwendung bewährter Verfahren berücksichtigt worden ist.

2.3. Wenn die Testergebnisse für HIV 1 und 2, Hepatitis B oder C positiv oder nicht verfügbar sind oder wenn sich herausstellt, dass der Spender ein Ansteckungsrisiko darstellt, ist ein getrenntes Konservierungssystem vorzusehen.

2.4. HTLV-1-Antikörpertests sind bei Spendern durchzuführen, die in Regionen leben, in denen diese Krankheit häufig vorkommt, oder die aus diesen Regionen stammen oder deren Sexualpartner oder Eltern aus diesen Regionen stammen.

2.5 Unter bestimmten Umständen sind Zusatztests durchzuführen, je nachdem wohin der Spender gereist ist, welchen Gefahren er sich ausgesetzt hat oder welche Besonderheiten das von ihm abgegebene menschliche Körpermaterial aufweist (zum Beispiel RhD, Malaria, CMV, T cruzi).

2.6. Positive Ergebnisse schließen Spenden zwischen Partnern nicht grundsätzlich aus.

#### **3. Andere Spenden als Spenden zwischen Partnern**

Wenn die Spenden nicht zwischen Partnern stattfinden, sind bei der Verwendung von Gameten, Embryonen, Gonaden oder Fragmenten von Gonaden folgende Kriterien zu erfüllen:

3.1. Die Spender sind nach Alter, Gesundheitszustand und Krankheitsgeschichte auf der Grundlage eines Fragebogens und eines Gesprächs mit einem dazu ausgebildeten, qualifizierten Angehörigen eines Gesundheitsberufs auszusuchen. Bei dieser Bewertung sind alle relevanten Faktoren zu beachten, die dazu beitragen können, Personen zu identifizieren, deren Spende für die Gesundheit anderer, unter anderem durch die Übertragung von Krankheiten (zum Beispiel sexuell übertragbarer Krankheiten), oder für ihre eigene Gesundheit gefährlich sein könnte (zum Beispiel Superovulation, Sedation, Risiken bei der Entnahme von Eizellen oder spendenbedingte psychologische Folgen).

3.2. Die Tests für HIV 1 und 2, HCV, HBV und Syphilis, die gemäß den Bestimmungen von Anhang VI Punkt 1.1 an einer Serum- oder Plasmaprobe des Spenders durchgeführt werden, müssen negativ für die Spender sein. Ferner müssen Chlamydia-Tests, die mit Hilfe der

Nukleinsäure-Amplifikationstechnik an einer Urinprobe durchgeführt werden, negativ für die Spermaspender sein.

3.3. HTLV-1-Antikörpertests sind bei Spendern durchzuführen, die in Regionen leben, in denen diese Krankheit häufig vorkommt, oder die aus diesen Regionen stammen oder deren Sexualpartner oder Eltern aus diesen Regionen stammen.

3.4. Unter bestimmten Umständen sind Zusatztests durchzuführen, je nachdem welche Krankheitsvorgeschichte der Spender hat oder welche Besonderheiten das von ihm abgegebene menschliche Körpermaterial aufweist (zum Beispiel RhD, Malaria, CMV, T cruzi).

3.5. Die Bestimmungen von Anhang II Punkt 2.1.1. sind auf autologe Spender anwendbar.

3.6. Nachdem eine entsprechende Einwilligung abgegeben wurde,

a) werden die im ethnischen Umfeld des Spenders vorherrschenden autosomalen rezessiven Gene nach dem internationalen Stand der Wissenschaft genetisch untersucht.

b) wird das Risiko der Übertragung bekannter - weil in der Familie vorkommender - Erbkrankheiten bewertet.

Der Empfänger wird auf ausführliche, verständliche Weise über die spendenbedingten Risiken und über die zu ihrer Eindämmung getroffenen Maßnahmen informiert.

4. Allgemeine Bedingungen für die Feststellung von biologischen Markern.

4.1. Die Tests sind gemäß Anhang VI Punkt 2.1 und 2.2 durchzuführen.

4.2. Die Blutproben sind bei der Spende zu nehmen.

4.3. Die Spenden von Gameten, Embryonen, Gonaden oder Fragmenten von Gonaden, die keine Spenden zwischen Partnern sind, oder die Gametenspenden, die zur Verwendung der überzähligen Embryonen bestimmt sind, bleiben mindestens 180 Tage in Quarantäne; nach dieser Frist müssen die Tests wiederholt werden. Wenn die Blutprobe des Spenders zum Zeitpunkt der Spende ebenfalls mit der Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) auf HIV, HBV und HCV getestet wird, ist es nicht erforderlich, eine zweite Blutprobe zu testen, noch die obenerwähnte Quarantäne zu verhängen. Ferner braucht der Test nicht wiederholt zu werden, wenn das Verarbeitungsverfahren für besagte Viren eine nachgewiesene Inaktivierungsphase beinhaltet.

[...]

## **Anhang VII zum obengenannten Königlichen Erlass vom 12. März 2012**

### **Diverse Bestimmungen bezüglich der Qualität und Sicherheit der Aktivitäten in den Einrichtungen**

#### ***A. Organisation und Verwaltung***

1. Für das menschliche Körpermaterial ist ein Verwalter zu benennen, der die gesetzlich geforderte Qualifikation und mindestens zwei Jahre praktische Erfahrung mit der Verwaltung von menschlichem Körpermaterial hat, auch in puncto Qualität, Sicherheit und Rückverfolgbarkeit.

2. Jede Einrichtung muss über eine Organisationsstruktur und über genormte Modi operandi verfügen, die auf die Arbeitsabläufe abgestimmt sind, für die sie ihre Zulassung beantragt; es muss ein Organigramm bestehen, das die Verantwortungsverhältnisse und die hierarchische Struktur klar festlegt.

3. Der Verwalter des menschlichen Körpermaterials ist für die Aktivitäten der Einrichtung verantwortlich, zum Beispiel für die Auswahl der Spender, die Bewertung der klinischen Daten zum verwendeten menschlichen Körpermaterial und etwaige Interaktionen mit den klinischen Benutzern.

4. Auf die Arbeitsabläufe, für die eine Zulassung beantragt wird, ist ein mit Dokumenten zu belegendes Qualitätssicherungssystem gemäß den durch das Gesetz und vorliegenden Erlass vorgeschriebenen Normen anzuwenden.

5. Es ist dafür zu sorgen, dass die mit der Verwendung und Handhabung von menschlichem Körpermaterial verbundenen Risiken identifiziert und so weit wie möglich verringert werden, während gleichzeitig geeignete Qualitäts- und Sicherheitsstandards für den Gebrauch aufrechterhalten werden, für den das menschliche Körpermaterial bestimmt ist. Zu diesen Risiken gehören unter anderem diejenigen, die mit den Verfahren, dem Umfeld und dem Gesundheitszustand des Personals der betreffenden Einrichtung zusammenhängen.

6. Vereinbarungen zwischen den Einrichtungen und Dritten müssen den Bestimmungen des Gesetzes und des vorliegenden Erlasses entsprechen. In den Vereinbarungen mit Dritten sind die Modalitäten der Zusammenarbeit, die einzelnen Verantwortungsbereiche und die Protokolle anzugeben, die einzuhalten sind, damit die geforderten Leistungen erreicht werden können.

7. Es muss ein genormter Modus operandi vorliegen, der von dem Verwalter des menschlichen Körpermaterials kontrolliert wird und mit dem bestätigt werden soll, dass das menschliche Körpermaterial die Spezifikationen in puncto Sicherheit und Qualität für seine Freigabe und Verteilung erfüllt.

8. Die Vereinbarungen und die gemäß dem Gesetz verabschiedeten Verfahren enthalten Rückverfolgbarkeitsdaten und Informationen über die Qualität und Sicherheit des menschlichen Körpermaterials für den Fall, dass die Einrichtung ihre Tätigkeit beendet.

9. Es besteht ein genormter Modus operandi, der die Kennzeichnung jedes einzelnen menschlichen Körpermaterialteils in gleich welcher Phase des Arbeitsvorgangs sicherstellt.

### ***B. Personal***

1. Das Personal der Einrichtungen muss in ausreichender Zahl vorhanden und für die wahrzunehmenden Aufgaben qualifiziert sein. Die Kompetenz des Personals ist in geeigneten, im Qualitätssystem festgelegten Zeitabständen zu bewerten.

2. Für alle Personalmitglieder müssen klare, dokumentierte und aktualisierte Funktionsbeschreibungen bestehen. Ihre Aufgaben, Funktionen und Verantwortungsbereiche müssen ausführlich dokumentiert und gut verstanden sein.

3. Das Personal muss eine Grundausbildung besitzen und an einem Auffrischungslehrgang teilnehmen können, wenn eine Änderung der Arbeitsabläufe oder eine Entwicklung der wissenschaftlichen Kenntnisse dies erfordert. Ihm müssen auch geeignete berufliche Weiterbildungsmöglichkeiten im jeweiligen Arbeitsbereich angeboten werden. Das Ausbildungsprogramm stellt sicher und belegt anhand von Dokumenten, dass jeder Einzelne

- a) den Beweis erbracht hat, dass er in der Lage ist, die ihm aufgetragenen Aufgaben wahrzunehmen;
- b) die wissenschaftlichen Grundsätze und/oder Verfahren und/oder Techniken, die für die ihm obliegenden Aufgaben wichtig sind, ausreichend beherrscht;
- c) den organisatorischen Rahmen, das Qualitätssystem und die Gesundheits- und Sicherheitsvorschriften der Einrichtung, in der er arbeitet, ausreichend kennt;
- d) ordnungsgemäß über den breiteren ethischen, rechtlichen und regeltechnischen Rahmen, in dem seine Arbeit stattfindet, informiert ist.

### ***C. Ausrüstung und Material***

1. Die gesamte Ausrüstung samt Material muss so konzipiert und gewartet werden, dass sie für die beabsichtigte Verwendung geeignet ist; sie muss ferner die Risiken für die Empfänger und Personalmitglieder so weit wie möglich verringern.

2. Sämtliche kritischen technischen Ausrüstungen und Vorrichtungen müssen gekennzeichnet und bestätigt und ferner gemäß den Anweisungen des Herstellers regelmäßig kontrolliert und planmäßig gewartet werden. Wenn die Ausrüstung oder das Material kritische Verarbeitungs- oder Konservierungsparameter (wie Temperatur, Druck, Partikelzählung, mikrobiologische Ansteckungsstufen) aufweist, muss beides entsprechend gezeichnet sein und überwacht werden; Warnungen, Alarmmeldungen und – gegebenenfalls – geeignete Korrekturmaßnahmen, die Störungen und Fehler aufspüren und sicherstellen, dass die kritischen Parameter jederzeit im grünen Bereich bleiben, sind ebenfalls vorzusehen. Alle Ausrüstungen mit einer kritischen Messfunktion müssen nach einer Norm geeicht werden, falls eine solche besteht.

3. Neue und reparierte Ausrüstungen müssen vor der Benutzung an der Anlage getestet und bestätigt werden. Die Testergebnisse müssen belegt werden.

4. Alle kritischen Ausrüstungen müssen regelmäßig gewartet, kontrolliert, gereinigt, desinfiziert und saniert werden. Diese Vorgänge müssen aufgezeichnet werden.

5. Für jedes kritische Gerät muss eine Betriebsanleitung vorliegen, die angibt, was im Falle einer Störung oder Panne zu tun ist.

6. In den Betriebsanleitungen für Vorgänge, für die eine Zulassung beantragt wird, müssen die Spezifikationen sämtlicher kritischer Materialien und Reagenzien ausführlich beschrieben sein. Spezifikationen sind unter anderem für Additive (zum Beispiel Lösungen) und Verpackungen festzulegen. Die kritischen Reagenzien und Materialien müssen dokumentierten Anforderungen

und Eigenschaften und gegebenenfalls den Bestimmungen des Königlichen Erlasses vom 18. März 1999 über medizinische Vorrichtungen und des Königlichen Erlasses vom 14. November 2001 über medizinische Vorrichtungen für In-vitro-Diagnosen genügen.

#### **D. Anlagen, Räumlichkeiten**

1. Die Einrichtungen müssen über Anlagen verfügen, die für die Ausführung der Vorgänge, für die eine Zulassung beantragt wird, nach den Normen der vorliegenden Richtlinie geeignet sind.  
2. Wenn menschliches Körpermaterial bei diesen Vorgängen während der Verarbeitung mit dem Umfeld in Berührung kommt, muss dieses Umfeld eine bestimmte Luftqualität und Sauberkeit aufweisen, um das Kontaminationsrisiko, auch die Kreuzkontamination zwischen Spenden, so weit wie möglich zu verhindern.

Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen muss bestätigt und kontrolliert werden.

3. Wenn menschliches Körpermaterial während der Verarbeitung mit dem Umfeld in Berührung kommt, später aber nicht einem Mikrobeninaktivierungsverfahren unterzogen wird, muss die Luftqualität – vorbehaltlich Punkt 4 – so beschaffen sein, dass die Anzahl Partikel und die Anzahl Mikrobekolonien den Zahlen der Kategorie A entsprechen, die im Anhang I zum aktuellen europäischen Handbuch über gute Herstellungspraxis (GHP) und im Anhang IV zum Königlichen Erlass vom 14. Dezember 2006 über human- und tiermedizinische Arzneimittel definiert wird, wobei das Umfeld im Hintergrund für die Verarbeitung des besagten menschlichen Körpermaterials geeignet sein muss, jedoch mindestens der Kategorie D der GHP hinsichtlich der Anzahl Partikel und Mikrobekolonien entspricht.

In Abweichung hiervon wird vom Umfeld im Hintergrund verlangt, dass die Anzahl Mikrobekolonien mindestens der Kategorie C der GHP entspricht, und nicht der Kategorie D, wenn die Zellen während der Verarbeitung mit dem Umfeld in Berührung kommen; gleiches gilt für Herzklappen, Gefäße und Transplantationen des Bewegungsapparates.

Die Bedingung aus obigem Absatz gilt nicht bei der Benutzung eines funktionellen geschlossenen Systems oder für Gameten; in diesem Fall genügt es, wenn die Anzahl Mikrobekolonien mindestens der Kategorie D der GHP entspricht.

4. Ein weniger strenges Umfeld als das in Punkt 3 beschriebene Umfeld ist für die Kategorie A zumutbar, vorausgesetzt,

a) ein bestätigtes Verfahren zur Mikrobeninaktivierung oder Endsterilisierung wird angewandt;  
b) es wird nachgewiesen, dass der Kontakt zu einem Umfeld der Kategorie A eine vernichtende Wirkung auf die geforderten Eigenschaften des betreffenden menschlichen Körpermaterials hat;  
c) es wird nachgewiesen, dass die Gefahr der Übertragung einer bakteriellen Infektion oder Mykose auf den Empfänger bei der Art und Weise, wie das menschliche Körpermaterial auf den Empfänger angewandt wird, erheblich geringer ist als bei einer Transplantation menschlichen Körpermaterials;

d) es ist technisch nicht möglich, das erforderliche Verfahren in einem Umfeld der Kategorie A anzuwenden, zum Beispiel weil in dem Verarbeitungsbereich eine Sonderausrüstung vorhanden sein muss, die nicht vollständig kompatibel ist mit der Kategorie A.

5. In den in Punkt 4 Buchstaben a) bis d) beschriebenen Situationen muss das Umfeld definiert werden. Anhand von Dokument ist nachzuweisen, dass das ausgesuchte Umfeld die erforderliche Qualität und Sicherheit garantiert, zumindest für die vorgesehene Verwendung, den Anwendungsmodus und den Immunitätszustand des Empfängers. In jedem Arbeitsbereich der Einrichtung sind geeignete Kleidungsstücke und eine geeignete individuelle Schutz- und Hygieneausrüstung sowie schriftliche Hygiene- und Kleidungsregeln bereitzustellen.

6. Wenn bei Vorgängen, für die eine Zulassung beantragt wird, menschliches Körpermaterial konserviert werden muss, sind die erforderlichen Konservierungsbedingungen festzulegen, damit das menschliche Körpermaterial seine Eigenschaften behält, auch Parameter wie die Temperatur, die Feuchtigkeit oder die Luftqualität.

7. Kritische Parameter wie die Temperatur, die Feuchtigkeit oder die Luftqualität müssen kontrolliert, überwacht und aufgezeichnet werden, damit nachgewiesen werden kann, dass sie mit den festgelegten Konservierungsbedingungen übereinstimmen.

8. In den Konservierungsräumen muss eine deutliche Trennung und Abgrenzung zwischen dem menschlichen Körpermaterial vor der Freigabe und in Quarantäne und zwischen dem freigegebenen und dem verworfenen menschlichen Körpermaterial gewährleistet sein, um jegliche Verwechslung und Kreuzkontamination zwischen ihnen zu vermeiden. Sowohl in den Quarantänebereichen als in den Konservierungsräumen für freigegebenes menschliches

Körpermaterial sind räumliche Trennbereiche vorzusehen; gesicherte Konservierungs- oder Trennvorrichtungen sind zur Konservierung menschlichen Körpermaterials vorzusehen, das gewissen Sonderkriterien entspricht.

Sonderkriterien sind zum Beispiel die Tatsache, dass menschliches Körpermaterial, das für eine autologe oder spätere Verwendung bestimmt ist, konserviert wird oder dass es sich um Gameten für eine Spende zwischen Partnern handelt.

9. Die Einrichtung muss über schriftliche Richtlinien und Verfahren für die Sicherung des Zugangs zu den Räumlichkeiten, die Reinigung und Wartung, die Abfallentsorgung und die Aufrechterhaltung der Dienstleistungen im Notfall verfügen.

#### ***E. Dokumentation und Aufzeichnungen***

1. Einzuführen ist ein System mit einer deutlich abgegrenzten und effizienten Dokumentation, einer angemessenen Berichterstattung und korrekten Verzeichnissen sowie genehmigten genormten Arbeitsabläufen für die Vorgänge, für die eine Zulassung beantragt wird. Die Dokumente müssen regelmäßig beigehalten werden und dem Gesetz und dem vorliegenden Erlass entsprechen. Das System muss die Standardisierung der ausgeführten Vorgänge und die Möglichkeit garantieren, alle Schritte rückzuverfolgen, nämlich die Entnahme, die Kodifizierung, die Eigenschaft als Spender, die Gewinnung, Verarbeitung, Konservierung und Lagerung, den Transport, die Verteilung, Beseitigung oder Vernichtung, einschließlich der Aspekte, die mit der Qualitätskontrolle und der Qualitätssicherung zusammenhängen.

2. Für jede kritische Aktivität müssen die jeweiligen Materialien, Ausrüstungen und Personalmitglieder identifiziert und dokumentiert werden.

3. In den Einrichtungen muss jede Dokumentenänderung kontrolliert, datiert, gutgeheißen und unverzüglich vom autorisierten Personal ausgeführt werden.

4. Ein Dokumentenkontrollverfahren ist einzuführen, damit eine Übersicht der Dokumentenneufassungen und -änderungen erstellt und sichergestellt werden kann, dass nur die aktuelle Fassung der Dokumente benutzt wird.

5. Es muss nachgewiesen werden, dass die registrierten Daten verlässlich sind und die Ergebnisse getreu wiedergeben.

6. Die registrierten Daten müssen gut lesbar und unlöschar sein. Sie können handschriftlich erstellt oder in einem anderen bewährten System mit elektronischem Träger gespeichert werden.

7. Unbeschadet von Artikel 6 § 3 Absatz 2 des vorliegenden Erlasses müssen die registrierten Daten, einschließlich der Grunddaten, die für die Sicherheit und Qualität des menschlichen Körpermaterials ausschlaggebend sind, so aufbewahrt werden, dass der Zugang zu diesen Daten mindestens zehn Jahre lang nach dem Verfalldatum, der klinischen Verwendung oder der Beseitigung gewährleistet ist.

#### ***F. Qualitätsbewertung***

1. Für die Tätigkeiten, für die eine Zulassung beantragt wird, ist ein Auditsystem einzuführen. Entsprechend ausgebildete, kompetente Personen müssen diese Audits mindestens alle zwei Jahre auf unabhängiger Basis durchführen, um sich zu vergewissern, dass die genehmigten Prüfpläne und die Anforderungen aus den Vorschriften eingehalten werden. Die Ergebnisse und Korrekturmaßnahmen müssen dokumentiert werden.

2. Bei jedem Verstoß gegen die Anforderungen der Qualitäts- und Sicherheitsstandards müssen entsprechend dokumentierte Nachforschungen angestellt werden; über etwaige Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen muss entschieden werden. Über die Verwendung des nicht vorschriftsmäßigen menschlichen Körpermaterials muss gemäß den schriftlichen Verfahren unter der Aufsicht der verantwortlichen Person entschieden werden; diese Entscheidung muss registriert werden. Das gesamte betroffene menschliche Körpermaterial muss gekennzeichnet werden; die dazu erforderlichen Maßnahmen müssen getroffen werden.

3. Die Korrekturmaßnahmen müssen effizient dokumentiert, umgesetzt und innerhalb einer angemessenen Frist zu Ende geführt werden. Die Wirksamkeit der Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen muss nach ihrer Anwendung beurteilt werden.

4. Die Einrichtung muss Verfahren verabschieden, mit denen die Effizienz des Qualitätssicherungssystems bewertet werden kann, damit das System systematisch und permanent verbessert werden kann.

[...]

\*\*\*