

Antonia Frebel

Femurkopf-Lebendspenden

Prozess und Logistik in der orthopädischen Chirurgie

Zusammenfassung:

Neben der autologen Knochentransplantation (Goldstandard) steigt die Nachfrage an allogenen und auch synthetischen KEM, wobei letztere weiterer wissenschaftlicher Optimierung und Untersuchungen bedürfen. Somit kommen allogenen KEM aufgrund der biologisch begrenzten Menge von autologen KEM eine wachsende Bedeutung zu. Die Prozesse und Logistik in der orthopädischen Chirurgie unterliegen in Deutschland strengen Regularien und sind nach §20b des Arzneimittelgesetzes normiert. In der orthopädischen Chirurgie kommt der Femurkopfspende im Rahmen von elektiver Hüftgelenksendoprothetik eine wachsende Bedeutung zu.

Da die Führung einer hauseigenen Knochenbank mit einem sehr hohen organisatorischen, strukturellen und personellen Aufwand einhergeht, werden Kooperationen mit externen Knochenbanken, welche die Aufbereitung und die Fertigstellung der Knochenspenden übernehmen, immer attraktiver.

Bereits im Aufklärungsgespräch werden Patientinnen und Patienten über die Möglichkeit einer freiwilligen Femurkopfspende aufgeklärt und es erfolgt ein erstes Spenderscreening mithilfe eines speziellen Anamnesebogens. Nach erfolgter Blutentnahme für das serologische Screening am OP-Tag erfolgt die Entnahme des Femurkopfes, welcher nach entsprechender Etikettierung und Verpackung bei ca. 2–8° C bis zur Abholung in der Entnahmeeinrichtung gelagert wird. Auch bei Transport zur Aufarbeitung und Auswertung der Blutergebnisse unterliegt die Lagerung einer strengen Kontrolle.

Nach Entnahme ist durch die entnehmende Chirurgin/den entnehmenden Chirurgen der Entnahmebericht zu vervollständigen, zu unterschreiben und an die Knochenbank zu übermitteln. Anschließend erfolgt die Ablage in der institutseigenen Spenderakte zusammen mit den restlichen Unterlagen. Nach Erhalt der Ergebnisse des serologischen Screenings kann die Spende zur Aufarbeitung entweder freigegeben werden oder wird bei Nachweis einer Infektionskrankheit verworfen, was ebenfalls schriftlich zu dokumentieren ist. Nach Aufarbeitung und Gefriertrocknung ist nun aus der Lebendspende das fertige Arzneimittel entstanden.

Schlüsselwörter:

Femurkopfspende, Hüftkopfspende, Hüftkopflebendspende, Femurkopflebendspende, Knochenersatzmaterialien, KEM, Allografts, Knochentransplantation

Zitierweise:

Frebel A: Femurkopf-Lebendspenden. Prozess und Logistik in der orthopädischen Chirurgie
OUP 2024; 13: 51–55
DOI 10.53180/oup.2024.0051-0055

Einleitung

Allgemeines

Knochenersatzmaterialien (KEM) gewinnen zunehmend an Bedeutung in der Behandlung von Knochendefekten. Sie kommen sowohl im Rahmen primär traumatologischer als auch im Rahmen sekundärer Ursachen wie z.B. Knocheninfektionen oder Tumorerkrankungen des Knochens zum Ein-

satz. Allein zwischen 2008 und 2018 stieg die Verwendung von KEM in Deutschland um rund 134 % an [12, 21].

Mit 55 % steht die autologe Knochentransplantation in Deutschland immer noch an erster Stelle gegenüber allogenen oder synthetisch hergestellten KEM. Aufgrund ihrer überlegenen biologischen Eigenschaften und fehlender Immunogenität stellen sie den

„Goldstandard“ zur Behandlung von Knochendefekten dar. Erst danach folgen allogene, xenogene und synthetische KEM [9, 12, 20, 21].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass ein optimales Verhältnis von Osteokonduktivität (Matrix für Einwachsen des randständigen Knochens des Empfängers), Osteoinduktivität (Anregung der Knochenneubildung) durch bereitgestellte Wachs-

Living femoral head donations

Process and logistics in orthopaedic surgery

Summary: In addition to autologous bone grafting, the demand for allogeneic and synthetic KEM is increasing, with the latter requiring further scientific optimization and investigation to date. Thus, allogeneic KEM are of growing importance due to the biologically limited amount of autologous KEM. The processes and logistics in orthopaedic surgery are subject to strict regulations in Germany and are standardized according to §20b of the German Drug Law. In orthopaedic surgery, femoral head donation is becoming increasingly important in the context of elective hip joint arthroplasty.

As running an in-house bone bank involves a great deal of organizational, structural and personnel effort, collaborations with external bone banks, which take over the preparation and completion of bone donations, are becoming increasingly attractive.

Patients are informed by the surgeon about the possibility of voluntary femoral head donation as early as the initial consultation, and an initial donor screening is performed with the aid of a special medical history form. After the blood sample has been taken for serological screening on the day of surgery, the femoral head is collected and, after appropriate labelling and packaging, stored at approx. 2–8° C until collection at the collection facility. Storage is also subject to strict control during transport for processing and evaluation of the blood results. After collection, the collecting surgeon must complete and sign the collection report and fax it to the bone bank. Subsequently, it is filed in the institute's own donor file together with the remaining documents. After receiving the results of the serological screening, the donation can either be released for processing or discarded if positive for infectious disease, which must also be documented in writing. After processing and freeze-drying, the finished medical product has now emerged from the living donation.

Keywords: Femoral head donation, femur donation, femoral head living donation, bone graft substitutes, KEM, allografts, bone grafting

Citation: Frebel A: Living femoral head donations. Process and logistics in orthopaedic surgery OUP 2024; 13: 51–55. DOI 10.53180/oup.2024.0051-0055

tumsfaktoren und strukturelle Ähnlichkeit das ideale Gerüst darstellen [12].

Strukturelle Eigenschaften von nicht-autologen KEM

Zu den wichtigen Anforderungen an nicht autologe Knochenersatzmaterialien – unabhängig ob biologisch oder synthetisch hergestellt – zählen Faktoren wie die Oberflächenrauheit, Porosität, Biokompatibilität und die biologische Abbaubarkeit mit Remodeling. Sekundäre Anforderungen sind die Wirtschaftlichkeit (zeitlich und finanziell) und die Sterilisierbarkeit [9, 12]. Während die autologe Knochentransplantation Faktoren wie begrenzter biologischer Verfügbarkeit, Knochenqualität und einem zusätzlichen Risiko aufgrund verlängerter Operationszeit und assoziierte perioperative Risiken unterliegt, bieten allogene Knochenersatzmaterialien den Vorteil der schnellen und (fast) unbegrenzten Verfügbarkeit [12]. Allogene Grafts verfügen aufgrund der notwen-

digen und vorgeschriebenen Sterilisationsverfahren reduzierte Osteokonduktivität- und induktivität im Vergleich zu autologen Grafts. Die mechanische Funktion bleibt jedoch weitestgehend unbeeinflusst und bietet ein gutes Gerüst für den vitalen Knochen des Empfängers [12]. Im Wesentlichen wird das Risiko der Übertragung einer Virus- und/ oder Prioneninfektion durch die stetige Optimierung und Vereinheitlichung von Screening- und Sterilisationsmethoden reduziert [18].

Rechtliches

Zur Sicherung der Qualität der Transplantate wurden von der Bundesregierung zusammen mit dem europäischen Parlament eine Vielzahl von Rechtsnormen geschaffen und bestehende Richtlinien angepasst, um die Einhaltung industrieller Normen erreichen zu können. Diese spielen neben dem Transplantationsschutzgesetz (TPG) und dem Gesetz über

Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (GewebeG) eine zentrale Rolle bei der Zulassung einer Betriebsstätte für die Entnahme und den Vertrieb von Femurkopfspenden [6, 7].

Um sich als Entnahmeeinrichtung zur Entnahme und Herstellung von Arzneimitteln nach §20b des AMG zulassen zu können, müssen die unter §20b Abs. 1, S. 3 AMG genannten Voraussetzungen zwingend erfüllt werden:

(1) „Eine Einrichtung, die zur Verwendung bei Menschen bestimmte Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes gewinnen (Entnahmeeinrichtung) oder die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführen will, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde. Gewinnung im Sinne von Satz 1 ist die direkte oder extrakorporale Entnahme von Gewebe einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das

Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, eindeutig zu identifizieren und zu transportieren [...]“ [3.]

Die Erlaubnis zur Führung einer haus-eigenen Knochenbank erteilt die Bundesbehörde nach §20c AMG zusammen mit der zuständigen Behörde des Landes, in welchem sich die Betriebsstätte befindet.

(1) „Eine Einrichtung, die Gewebe oder Gewebesubereitungen, die nicht mit industriellen Verfahren be- oder verarbeitet werden und deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der Europäischen Union hinreichend bekannt sind, be- oder verarbeiten, konservieren, prüfen, lagern oder in den Verkehr bringen will, bedarf abweichend von § 13 Abs. 1 einer Erlaubnis der zuständigen Behörde nach den folgenden Vorschriften. Dies gilt auch im Hinblick auf Gewebe oder Gewebesubereitungen, deren Be- oder Verarbeitungsverfahren neu, aber mit einem bekannten Verfahren vergleichbar sind. Die Entscheidung über die Erteilung der Erlaubnis trifft die zuständige Behörde des Landes, in dem die Betriebsstätte liegt oder liegen soll, im Benehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde [...]“ [4].

Um den Betrieb einer hauseigenen Knochenbank zu erleichtern, wurde die Gesetzgebung um §20d AMG erweitert:

„Einer Erlaubnis nach § 20b Absatz 1 und § 20c Absatz 1 bedarf nicht eine Person, die Arzt ist und die dort genannten Tätigkeiten mit Ausnahme des Inverkehrbringens ausübt, um das Gewebe oder die Gewebesubereitung persönlich bei ihren Patienten anzuwenden. Dies gilt nicht für Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind.“ [5].

Hauseigene Knochenbank vs. externe Knochenbank

Wie bereits aus den Paragraphen des AMG ersichtlich wird, erfordert die Einholung der Erlaubnis für die Entnahme von Femurkopfspenden einen hohen administrativen Aufwand. Möchte sich die Klinik zudem auch für die Führung einer hauseigenen Knochenbank zulassen, so müssen viele weitere Vorgaben erfüllt werden.

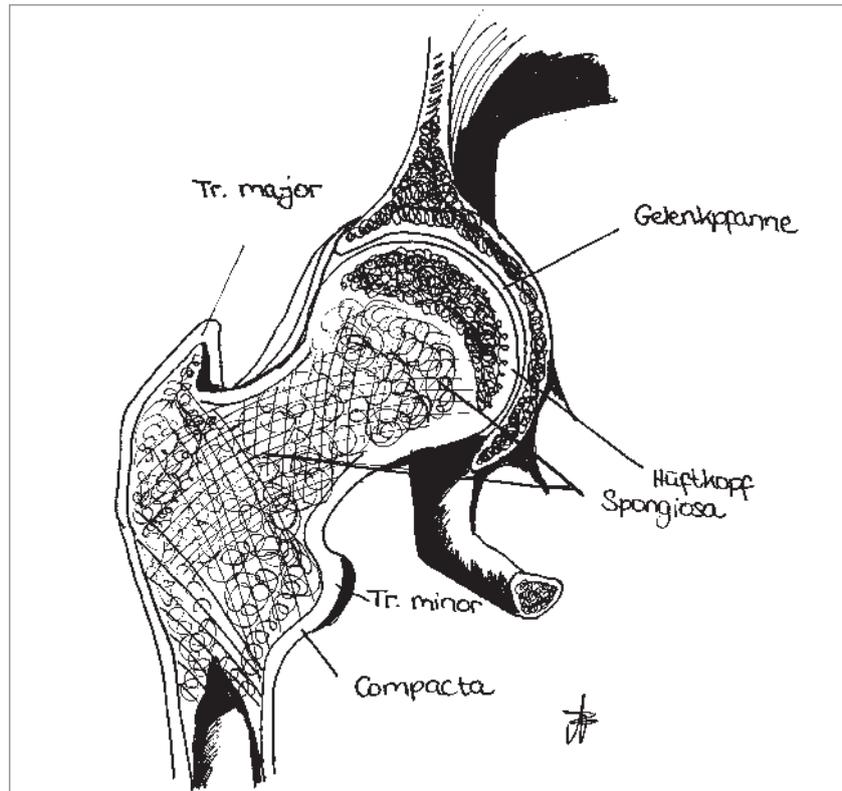


Abb. 1–2 Antonia Frebel

Abbildung 1 Übersicht Anatomie des Hüftgelenks

Neben der Notwendigkeit für entsprechende Räumlichkeiten für die Verarbeitung und Lagerung der Gewebespenden müssen ebenfalls regelmäßige Schulungen des Personals, Begehungen der Räumlichkeiten und Kontrollen der einzelnen Prozesse sowie der technischen Geräte erfolgen. Eine entsprechende Ausstattung (Kühlschränke, Thermo-Inkubatoren etc.) ist ebenfalls sehr kostspielig und bedarf regelmäßiger Wartung sowie Kontrolle. Auch die vorgeschriebenen Laboruntersuchungen für die Gewebespende dürfen nur von einem Labor mit erteilter Erlaubnis nach Vorschrift des AMG erfolgen [4, 5, 10, 11].

Dies hat nicht zuletzt einen Anstieg des finanziellen und administrativen Aufwands zur Folge, welcher in den vergangenen Jahren dazu geführt hat, dass viele hausinterne Knochenbanken geschlossen wurden. Die Möglichkeit der externen Aufbereitung der Gewebespenden stellt dabei eine Alternative dar.

In einem Erfahrungsbericht der Universitätsklinik Ulm zum Zulassungsprozess der hauseigenen Knochenbank wird bemängelt, dass hierdurch zukünftig eine Art Monopol im

Bereich des industriellen Sektors entstehen könnte. Zwar würden die neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen das Fortführen einer eigenen Knochenbank erschweren, gleichzeitig gäbe es jedoch wesentliche Einschränkungen bei der „Auslagerung“ der Knochenbank in externe Firmen, die nachteilig gegenüber einer eigenen Knochenbank wären [11]. Die Herkunft, Behandlung und Verarbeitung der allogenen KEM wären hierdurch weniger transparent und für die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt nicht mehr nachvollziehbar: „Nach unserer Auffassung stellt die Schließung der eigenen Knochenbank keine Alternative dar, auch wenn die unterschiedlichsten Knochenersatzstoffe biologischen und synthetischen Ursprungs auf dem Markt erhältlich sind.“ (Abb. 1) [11].

Spenderprozess – Entnahme, Lagerung und Logistik in Kooperation mit externen Knochenbanken

Eine mittlerweile seit vielen Jahren etablierte Möglichkeit für die Entnahme von allogenen Knochenersatzmaterialien stellt die Entnahme

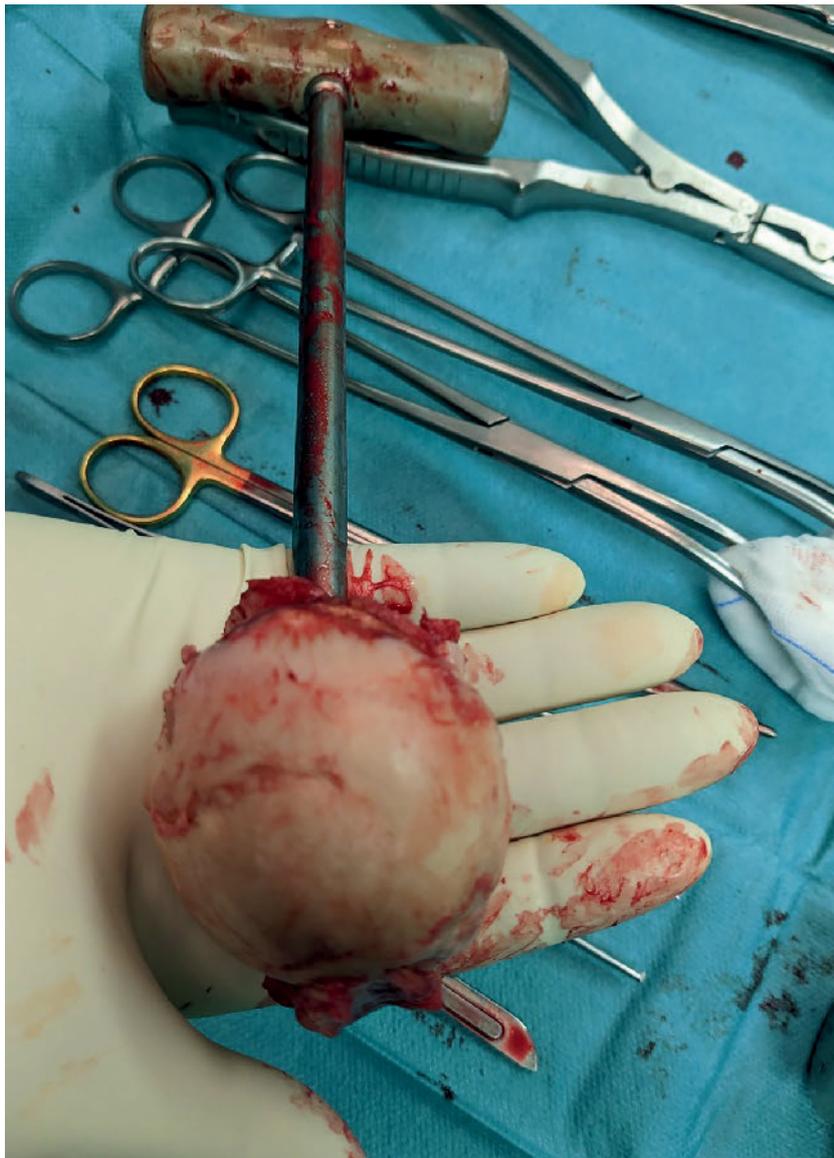


Abbildung 2 Femurkopfresektat

von menschlichen Hüftköpfen im Rahmen von elektiven hüftendoprotetischen Eingriffen dar.

Die Patientinnen und Patienten werden im Vorfeld über die Möglichkeit einer freiwilligen Femurkopfspende informiert und eingehend aufgeklärt. Durch den aufklärenden Arzt oder die aufklärende Ärztin wird dann anhand des speziell für die Femurkopfspende entwickelten Anamnesebogens geprüft, ob sich die Patientin/der Patient als Spenderin/Spender eignet [22]. Strenge Ausschlusskriterien sind hierbei unter anderem das Vorliegen von malignen Erkrankungen, Viren- oder Prionenerkrankungen, Schwermetallvergiftungen und Autoimm-

unerkrankungen in der Anamnese [12, 18, 22].

Im nächsten Schritt erfolgt nach vollständiger Dokumentation und Einwilligung der Patientin/des Patienten am Operationstag die Blutentnahme für das serologische Screening auf mögliche Infektionskrankheiten (u.a. Hepatitis, Lues, HIV) [23]. Die insgesamt 3 Serumröhrchen werden mit der zugeordneten Entnahmenummer, welche anhand des Anamnesebogens jeder Spende anhand einer Spendernummer eindeutig zugeordnet ist, beklebt und zusammen mit dem später entnommenen Femurkopf in entsprechendem Behälter in einem Kühlschrank zwischen 2–8° C gelagert [23]. Beide Gewebe (Blut, Femurkopf) wer-

den zuvor separat in flüssigkeitsdichten Schutzbeuteln verpackt. Der Entnahmebericht wird vom Operateur auf seine Vollständigkeit kontrolliert, unterschrieben und an die zuständige Knochenbank gefaxt. Das Originaldokument wird zusammen mit dem Anamnesebogen in der Spenderkartei hinterlegt [23].

Die Abholung und der Weitertransport der Spenden zur externen Knochenbank sowie der Blutproben zur serologischen Untersuchung erfolgt durch den Logistikpartner an einem vereinbarten Wochentag [23].

Auch hierbei muss auf einen sachgemäßen Transport mit Nachweis einer fachgerechten Kühlung des Spendematerials geachtet werden. In der Knochenbank erfolgen nun die weitere Aufarbeitung der Femurkopfspenden sowie die Durchführung des serologischen Screenings. Die Ergebnisse der Bluttests werden dem zuständigen Arzt bzw. der zuständigen Ärztin der Entnahmeeinrichtung übermittelt und anschließend die finale ärztliche Freigabe der eingesandten Spenden erteilt. Sofern sich im Rahmen der serologischen Untersuchung jedoch Nachweise einer Infektionskrankheit (Hepatitis, HIV etc.) zeigen, so wird die Spende als „nicht freigegeben“ deklariert und muss von der Knochenbank verworfen werden. Hierzu muss zudem in einem Protokoll der Grund und der Zeitpunkt der Verwerfung erfasst und zur Spenderakte hinzugefügt werden (Abb. 2) [23].

Externe Aufbereitung und Fertigstellung

Im Rahmen der Aufbereitung der allogenen Knochenspende stehen unterschiedliche Inaktivierungsverfahren zur Verfügung. Neben der Sterilisation, welche entweder chemisch, thermisch oder durch Bestrahlung erfolgen kann, ist das Tiefrieren oder die Desinfektion von frischen Grafts ebenso möglich. Durch die Vorgaben nach §20b des Arzneimittelgesetzes ist in Deutschland eines der genannten Verfahren anzuwenden. Die Anwendung von frischen oder „fresh frozen“ Grafts gilt jedoch als nicht zulässig [9, 12, 15]. Die Art der Aufarbeitung des Gewebes wird dabei

über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut überprüft, validiert und unter einer entsprechenden Zulassungs-/Genehmigungsnummer gelistet [16]. Während in den meisten hausinternen Knochenbanken die thermische Desinfektion mittels speziellen Labortoren (Marburger Knochenbank-System) zum Einsatz kommt, haben sich externe Firmen auf verschiedene Verfahren spezialisiert und kombinieren diese [1, 8, 24].

Ein Beispiel für eine kombinierte Aufbereitung ist der C⁺TBA-Prozess [24], welcher im Folgenden exemplarisch aufgeführt ist:

1. Entfernung von Weichgewebe, Fett und Knorpel + Formgebung (Granula, Ringe, Blöcke etc.)
2. Entfettung im Ultraschallbad
3. Alternierende Spülung in Diethylether und Ethanol, Denaturierung nicht-kollagener Proteine und potentieller Viren
4. Oxidative Behandlung in Wasserstoffperoxid zur Denaturierung verbliebener löslicher Proteine
5. Lyophilisierung (schonende Trocknungsform) mit Reduktion auf eine Restfeuchte von $\leq 10\%$
6. Doppelte Verpackung und Gamma-Bestrahlung bei 25–35 kGy bei $> 50^\circ\text{C}$

Im Anschluss an die Aufarbeitung wird die Femurkopfspende gefriergetrocknet, steril verpackt und kann nun als fertiges Arzneimittel bis zu 5 Jahre unter Raumluft gelagert werden [23].

Ausblick

Der Goldstandard unter den Knochenersatzmaterialien (KEM) ist autologes Knochenmaterial, da es die beste Osteointegrität besitzt und nicht immunogen ist. Klare Nachteile gegenüber allogenen KEM sind jedoch die begrenzte Verfügbarkeit, die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs inklusive der damit verbundenen, operativen Risiken [12, 18, 19].

Allogene KEM stellen eine gute Alternative dar und sind durch die stetig wachsenden Spenderzahlen und den Ausbau von (externen) Knochenbanken leichter verfügbar.

Das Outsourcen des Aufbereitungsprozesses sowie der logistischen Prozesse in Kooperation mit registrierten externen Firmen bieten die Möglichkeit, den Gesamtprozess im Klinikalltag praktikabler zu gestalten und den Arbeitsaufwand für die jeweilige Abteilung möglichst gering zu halten. Somit entfällt z.B. die Notwendigkeit, geeignete Räumlichkeiten für die Aufbereitung einzurichten, auszustatten und regelmäßig zu warten. Ebenso wäre eine spezielle Schulung des OP-Personals sowie der Operateurinnen und Operateure für den Umgang mit den Gerätschaften essenziell, um einen korrekten Arbeitsablauf zu sichern.

Demgegenüber steht sicherlich der von Dr. Jung et al. genannte Aspekt der fehlenden Transparenz beim Beziehen von „externen Knochen spenden“ in einem auch wirtschaftlich bedeutenden Bereich der orthopädischen und unfallchirurgischen Chirurgie [11].

Ein weiterer Aspekt für die Kooperation mit externen Knochenbanken ist, dass die Sterilisationsverfahren je nach Klinik (sowohl qualitativ als auch quantitativ) nur begrenzt möglich sind, regelmäßiger Wartung und Kontrolle bedürfen und Verfahren wie z.B. die Lyophilisierung zur Verlängerung der Haltbarkeit i.d.R. nicht zur Verfügung stehen. Die Kombination aus mehreren Aufbereitungsschritten konnte in Studien zeigen, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Infektionsübertragung sowie einer Allosensibilisierung auf ein Minimum reduzieren lässt und somit als sehr sicher gilt [1, 14, 17, 24].

Nachteile der Auslagerung sind jedoch die vergleichsweise höheren Anschaffungskosten des fertigen Arzneimittels, die sich im Erwerb der fertigen Arzneimittel gegenüber der Verwendung von Knochen aus einer klinikinternen Knochenbank widerspiegeln. Zudem stellt die z.T. eingeschränkte Verfügbarkeit durch hohe Nachfrage, Probleme in der Lieferkette etc. ein nicht gänzlich zu unterschätzendes Problem dar.

Auch wenn durch steigende Spenderzahlen das Angebot an allogenen KEM steigt, ist die Nachfrage nach wie

vor höher, was auch das wachsende Interesse an Tissue Engineering und 3D-Biodruck und synthetische KEM erklärt [2, 13].

Schlussendlich bleibt es zu klären, ob eine hausinterne Knochenbank bestehen bleiben oder die Aufbereitung und der Vertrieb der Femurkopfspenden bevorzugt über externe Firmen betrieben werden sollte. Beide Optionen bringen eigene Herausforderungen mit sich und fordern hohe Qualitätsstandards, geschultes Personal und führen zu einem im Klinikalltag bedeutsamen administrativen Mehraufwand. Der zentrale Dreh- und Angelpunkt bleibt jedoch die optimale und sichere Patientenversorgung, sodass die Entscheidungsfindung von jeder Klinik individuell getroffen werden muss. Eine nicht unwesentliche Rolle spielt hierbei sicherlich auch die Anzahl der Revisionseingriffe und traumatologischen Eingriffe (Nachfrage für KEM) gegenüber den Femurkopfentnahmen im Rahmen der Primärversorgung (Angebot von KEM).

Interessenkonflikte:

Keine angegeben.

Das Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie auf:
www.online-oup.de.



Foto: Helmut Rueb

Korrespondenzadresse

Dr. med. Antonia Frebel
Klinik für Orthopädie I -
Endoprothetik
Cellitinnen Krankenhaus
St. Franziskus-Hospital
Schönsteinstraße 63
50825 Köln
antonia.frebel@hotmail.de