

Ausgabe
in deutscher Sprache

Rechtsvorschriften

Inhalt

I *Veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte*

.....

II *Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte*

Rat

86/346/EWG:

- ★ **Beschluß des Rates vom 25. Juni 1986 mit dem das Europäische Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs im Namen der Gemeinschaft angenommen wird** 1
- Europäisches Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs** 2
- Protokoll zu dem Europäischen Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs** 4
- Zusatzprotokoll zu dem Europäischen Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs** 29

86/347/EWG:

- ★ **Beschluß des Rates vom 25. Juni 1986 mit dem das Europäische Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung im Namen der Gemeinschaft angenommen wird** 30
- Europäisches Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung** 31
- Protokoll zu dem Europäischen Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung** 33
- Zusatzprotokoll zu dem Europäischen Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung** 44

II

(Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

RAT

BESCHLUSS DES RATES

vom 25. Juni 1986

mit dem das Europäische Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs im Namen der Gemeinschaft angenommen wird

(86/346/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft,

auf Vorschlag der Kommission,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Das auf Anregung des Europarats ausgearbeitete Europäische Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs sieht in Artikel 5 Absatz 1 vor, daß die Vertragsparteien alle notwendigen Maßnahmen treffen, um die von den anderen Parteien zur Verfügung gestellten therapeutischen Substanzen menschlichen Ursprungs von allen Eingangszöllen zu befreien.

Jede autonome oder vertragsmäßige Abweichung vom Gemeinsamen Zolltarif fällt in die ausschließliche Zuständigkeit der Gemeinschaft.

Das Inkrafttreten des Zusatzprotokolls, aufgrund dessen die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft Vertragspartei des genannten Übereinkommens werden kann, erlaubt ihr, diese Zuständigkeit wahrzunehmen. Die in dem Übereinkommen vorgesehenen Abweichungen sind bereits im Rahmen der Gemeinschaftsbestimmungen über die Zollbefreiung gewährt.

Daher empfiehlt es sich, daß die Gemeinschaft Vertragspartei des Übereinkommens wird —

BESCHLIESST:

Artikel 1

Das Europäische Übereinkommen über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs wird im Namen der Gemeinschaft angenommen.

Der Wortlaut des Übereinkommens ist diesem Beschluß beigefügt.

Artikel 2

Der Präsident des Rates wird ermächtigt, die Personen zu bestellen, die befugt sind, das Übereinkommen rechtsverbindlich für die Gemeinschaft zu unterzeichnen.

Geschehen zu Luxemburg am 25. Juni 1986.

*Im Namen des Rates
Der Präsident*

G. BRAKS

ÜBERSETZUNG

EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN

über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs

DIE REGIERUNGEN DER MITGLIEDSTAATEN DES EUROPARATS, DIE DIESES ÜBEREINKOMMEN UNTERZEICHNEN —

in der Erwägung, daß therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs ihrer Natur nach aus menschlichen Spenden herrühren und somit nur in beschränkten Mengen verfügbar sind,

in der Erwägung, daß es höchst erwünscht ist, wenn sich die Mitgliedstaaten im Bedarfsfall im Geist europäischer Solidarität bei der Beschaffung dieser therapeutischen Substanzen gegenseitig unterstützen,

in der Erwägung, daß diese gegenseitige Unterstützung nur dann möglich ist, wenn Beschaffenheit und Verwendung dieser therapeutischen Substanzen gemeinsam von den Mitgliedstaaten aufgestellten Vorschriften unterworfen sind und die notwendigen Erleichterungen und Ausnahmen für ihre Einfuhr gewährt werden —

SIND WIE FOLGT ÜBEREINGEKOMMEN:

Artikel 1

Im Sinne dieses Übereinkommens bedeutet der Ausdruck „therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs“ das menschliche Blut und seine Derivate.

Dieses Übereinkommen kann durch Briefwechsel zwischen zwei oder mehr Vertragsparteien auf andere therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs ausgedehnt werden.

Artikel 2

Die Vertragsparteien verpflichten sich, therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs gegen Erstattung der Kosten ihrer Gewinnung, Zubereitung und Beförderung anderen Parteien, die ihrer dringend bedürfen, zu überlassen, sofern sie selbst über ausreichende Vorräte für ihren eigenen Bedarf verfügen.

Artikel 3

Therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs werden anderen Vertragsparteien unter der ausdrücklichen Bedingung zur Verfügung gestellt, daß damit keinerlei Gewinn verbunden ist, daß sie nur für medizinische Zwecke verwendet und nur an von den beteiligten Regierungen bezeichnete Stellen geliefert werden.

Artikel 4

Die Vertragsparteien gewährleisten, daß die in dem Protokoll zu diesem Übereinkommen bezeichneten Mindestanforderungen betreffend die Beschaffenheit der therapeutischen Substanzen und Vorschriften betreffend ihre Bezeichnung, ihre Verpackung und ihren Versand beachtet werden.

Sie beachten ferner die von ihnen angenommenen einschlägigen internationalen Standardbestimmungen.

Jeder Sendung therapeutischer Substanzen ist eine Bescheinigung darüber beizufügen, daß sie gemäß den Vorschriften des Protokolls hergestellt wurden. Diese Bescheinigung entspricht dem in Anlage I zu dem Protokoll wiedergegebenen Muster.

Das Protokoll und seine Anlagen können von den Regierungen der Vertragsparteien dieses Übereinkommens geändert oder ergänzt werden.

Artikel 5

Die Vertragsparteien treffen alle notwendigen Maßnahmen, um die ihnen von anderen Vertragsparteien zur Verfügung gestellten therapeutischen Substanzen menschlichen Ursprungs von allen Eingangsabgaben zu befreien.

Sie treffen ferner alle notwendigen Maßnahmen, um sicherzustellen, daß diese Substanzen den in Artikel 3 bezeichneten Empfängern schnell und auf dem kürzesten Wege zugehen.

Artikel 6

Die Vertragsparteien übermitteln einander über den Generalsekretär des Europarats eine Liste der Stellen, die zur Ausstellung der in Artikel 4 vorgesehenen Bescheinigung befugt sind.

Sie übermitteln ferner eine Liste der Stellen, die zur Verteilung der eingeführten therapeutischen Substanzen menschlichen Ursprungs befugt sind.

Artikel 7

Dieses Übereinkommen liegt für die Mitglieder des Europarats zur Unterzeichnung aus; sie können Vertragsparteien werden, indem sie es

- a) ohne Vorbehalt der Ratifizierung unterzeichnen oder
- b) unter Vorbehalt der Ratifizierung unterzeichnen und später ratifizieren.

Die Ratifikationsurkunden werden beim Generalsekretär des Europarats hinterlegt.

Artikel 8

Dieses Übereinkommen tritt mit dem ersten Tag des Monats in Kraft, der auf den Tag folgt, an dem drei Mitglieder des Europarats das Übereinkommen gemäß Artikel 7 ohne Vorbehalt der Ratifizierung unterzeichnet oder es ratifiziert haben.

Für jedes Mitglied, das dieses Übereinkommen später ohne Vorbehalt der Ratifizierung unterzeichnet oder es ratifiziert, tritt es mit dem ersten Tag des Monats in Kraft, der auf die Unterzeichnung oder die Hinterlegung der Ratifikationsurkunde folgt.

Artikel 9

Das Ministerkomitee des Europarats kann jeden Nichtmitgliedstaat des Rates einladen, diesem Übereinkom-

men beizutreten. Der Beitritt wird mit dem ersten Tag des Monats wirksam, der auf die Hinterlegung der Beitrittserklärung beim Generalsekretär des Europarats folgt.

Artikel 10

Der Generalsekretär des Europarats notifiziert den Mitgliedern des Rates und den beitretenden Staaten

- a) den Zeitpunkt des Inkrafttretens dieses Übereinkommens und die Namen der Mitglieder, die es ohne Vorbehalt der Ratifizierung unterzeichnet oder es ratifiziert haben;
- b) die Hinterlegung jeder Beitrittsurkunde nach Artikel 9;
- c) jede nach Artikel 11 eingegangene Notifikation und den Zeitpunkt, zu dem sie wirksam wird;
- d) jede Änderung des Protokolls und seiner Anlagen nach Artikel 4 Absatz 4.

Artikel 11

Dieses Übereinkommen gilt für unbegrenzte Zeit.

Jede Vertragspartei kann dieses Übereinkommen unter Einhaltung einer Frist von einem Jahr durch Anzeige an den Generalsekretär des Europarats kündigen.

Zu Urkund dessen haben die von ihren Regierungen hierzu gehörig befugten Unterzeichneten dieses Übereinkommen unterschrieben.

Geschehen zu Paris am 15. Dezember 1958 in französischer und englischer Sprache, wobei jeder Wortlaut gleichermaßen verbindlich ist, in einer Urschrift, die im Archiv des Europarats hinterlegt wird. Der Generalsekretär übermittelt allen Unterzeichnerregierungen und beitretenden Regierungen beglaubigte Abschriften.

**PROTOKOLL ZU DEM EUROPÄISCHEN ÜBEREINKOMMEN
über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs**

TEIL I

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

A. BEZEICHNUNG

Behälter und Infusionsgeräte sind vor dem Versand mit einem in englischer und französischer Sprache abgefaßten Etikett zu versehen, das dem betreffenden in den Anlagen 2 bis 10 zu diesem Protokoll enthaltenen Muster entspricht.

B. VERPACKUNG UND VERSAND

Menschliches Vollblut darf nur in Behältern versandt werden, in denen die Temperatur während des gesamten Transports auf 4°C bis 6°C gehalten werden kann.

Dies gilt nicht für die im Protokoll genannten Derivate.

C. PRÄPARATE UND GERÄTE

Die in Teil II dieses Protokolls genannten Präparate und Geräte müssen steril, apyrogen und ungiftig sein.

Es wird empfohlen, den Sendungen die zur Infusion erforderlichen Geräte sowie die Lösungsmittel für Trockenpräparate beizufügen.

D. UNSCHÄDLICHKEIT VON BLUTTRANSFUSIONS-GERÄTEN AUS PLASTIKMATERIAL

Die Geräte haben den Bestimmungen der Anlage 11 zu diesem Protokoll zu genügen.

TEIL II

BESONDERE BESTIMMUNGEN

1. MENSCHLICHES VOLLBLUT

Menschliches Vollblut ist das einem gesunden Menschen entnommene und mit einem geeigneten Antikoagulans vermischte Blut.

Das Blut darf nicht entnommen werden von Menschen,

- a) die bekanntermaßen an Syphilis oder Hepatitis erkrankt sind oder waren,
- b) deren Blutuntersuchungen auf eine Syphilisinfektion kein negatives Resultat ergaben oder
- c) die nicht frei sind von durch Bluttransfusionen übertragbaren Krankheiten, soweit dies durch einfache ärztliche Untersuchung und Krankengeschichte sichergestellt werden kann.

Die Blutentnahme erfolgt aseptisch; das Blut wird durch ein geschlossenes, steriles Röhrensystem in eine sterile Flasche gleitet, in welche die Antikoagulanslösung vor dem Sterilisieren eingefüllt wurde. Das verwendete Material muß apyrogen sein. Nach Beendigung der Blutentnahme ist die Flasche sofort zu verschließen und auf eine Temperatur von 4°C bis 6°C abzukühlen. Danach darf sie erst unmittelbar vor der Verwendung des Blutes wieder geöffnet werden.

Das entnommene Blut fließt in eine saure, glukosehaltige Zitratlösung. Antiseptische oder bakteriostatische Substanzen dürfen nicht zugesetzt werden. Mengemäßig darf die Antikoagulanslösung nicht mehr als 220 ml pro Liter menschliches Vollblut betragen, und die Hämoglobinkonzentration darf 97 g pro Liter nicht unterschreiten.

Blutgruppe

Die Blutgruppe nach dem A-B-0-System ist vorher an Hand der Blutkörperchen und des Serums zu bestimmen; die Bestimmung des Rh-Faktors erfolgt durch Untersuchung der Blutkörperchen an einer neuen Probe des Spenderbluts. Soweit es für die Blutgruppenbestimmung in einzelnen Ländern genormte oder empfohlene Verfahren gibt, sind diese anzuwenden.

Die Bezeichnung Rh-negativ ist nur zu verwenden, wenn spezifische Untersuchungen das Nichtvorhandensein der Antigene C, D, D^u und E ergeben haben. Alle anderen Blutarten sind als Rh-positiv zu bezeichnen.

Das nach diesem Übereinkommen ausgetauschte Blut soll nur für Empfänger der entsprechenden A-B-0-Gruppe verwendet werden.

Lagerung

Das menschliche Vollblut ist in steriler, verschlossener Flasche vor Mikroorganismen geschützt zu lagern und bis zu seiner Verwendung auf einer Temperatur von 4 bis 6°C zu halten; höhere Temperaturen sind nur während der für Prüfung und Transport notwendigen Zeiten zulässig, die höchstens 30 Minuten betragen dürfen, worauf das Blut sofort wieder auf 4 bis 6°C abzukühlen ist.

Bezeichnung

Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 2) eingetragenen Angaben. Der Rh-Faktor ist mit „positiv“ oder „negativ“, abgekürzt „POS“ oder „NEG“, anzugeben.

1 bis KONZENTRAT MENSCHLICHER ROTER BLUTKÖRPERCHEN

Ein Konzentrat menschlicher roter Blutkörperchen ist eine Einheit von menschlichem Vollblut, aus dem der größte Teil des Plasmas entfernt worden ist.

Es enthält alle roten Blutkörperchen der Einheit, aus der es gewonnen worden ist; andere Blutkörperchenkomponenten können vorhanden sein oder können teilweise entfernt worden sein.

Der Flüssigkeitsgehalt des Konzentrats besteht entweder aus dem restlichen Plasma oder aus einer geeigneten isotonischen künstlichen wässrigen Lösung, die nach Entfernung des Plasmas zugesetzt wurde. Das Volumen der roten Blutkörperchen soll zwischen 65 und 75 % des Gesamtvolumens des Produkts betragen; wird jedoch eine höhere Konzentration von roten Blutkörperchen verwendet, so ist der ungefähre Prozentsatz des Erythrozytenvolumens (Hämatokrit) auf dem Etikett anzugeben.

Alle für die Herstellung erforderlichen Vorgänge müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Abfüllung muß unter Verwendung eines sterilen, geschlossenen Systems und ausschließlich durch Druck erfolgen. Es sollen keine antiseptischen oder bakteriostatischen Substanzen zugesetzt werden.

Blutgruppe und Lagerung

wie bei menschlichem Vollblut.

Bezeichnung

Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 2^{bis}) eingetragenen Angaben. Der Rh-Faktor ist mit „positiv“ oder „negativ“, abgekürzt „POS“ oder „NEG“, anzugeben. Ist eine künstliche wässrige Lösung zugesetzt worden, so ist auf dem Etikett auch deren Volumen und Zusammensetzung anzugeben.

2. MENSCHLICHES TROCKENPLASMA

Das menschliche Trockenplasma wird durch Austrocknung der Flüssigkeit gewonnen, die sich bei Zentrifugierung oder Sedimentierung menschlichen Vollbluts oben absetzt.

Während des Herstellungsprozesses darf keinerlei antiseptische, bakteriostatische oder andere Substanz zugesetzt werden. Das menschliche Trockenplasma wird durch Kältetrocknung oder jede andere Methode gewonnen, durch die eine Denaturierung der Proteine vermieden wird. Das Trockenprodukt läßt sich leicht in einer Wassermenge auflösen, die der Flüssigkeitsmenge entspricht, von der man bei der Herstellung der Substanz ausging. Die Proteinkonzentration der so gewonnenen Lösung darf nicht weniger als 45 g pro Liter betragen, und die Lösung darf keine sichtbaren Zeichen von Hämolyseprodukten aufweisen. Der Hämagglutinintiter darf nicht größer sein als 1 : 32.

Aus einer oder zwei Blutspenden hergestelltes menschliches Trockenplasma

Spenden, in denen (unter Verwendung einer Frischserumprobe) ein gefährlicher Gehalt an Isohämolyse oder immune Hämagglutinine festgestellt worden sind, sind auszuschließen. Sofern das Plasma nicht innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme gemischt und gefroren wird, muß die Sterilität jeder Einheit in einer Blutmenge von mindestens 10 ml nachgewiesen werden.

Aus einer Mischung von mehr als zwei Spenden hergestelltes menschliches Trockenplasma

Mischungen, die einen gefährlichen Gehalt an immunen Hämagglutininen oder an Isohämolyse enthalten, sind auszuschließen. Um die schädliche Wirkung der Bakterienwachstumsprodukte im Plasma auszuschalten, werden Blutspenden, die Zeichen einer Bakterienverseuchung aufweisen, nicht verwendet; die Sterilität jeder Spende muß in einer Blutmenge von mindestens 10 ml nachgewiesen werden. Um die Gefahr der Übertragung von Inokulationshepatitis zu vermindern, sind zur Plasmabereitung Mischungen zu nehmen, die nicht mehr als 12 Spenden enthalten, oder andere Methoden anzuwenden, die bekanntermaßen diese Gefahr in vergleichbarer Weise herabsetzen.

Wasserlöslichkeit

Eine der Flüssigkeitsmenge, von der man bei der Herstellung des Plasma ausging, entsprechende Wassermenge ist zuzusetzen; die Substanz muß innerhalb von 10 Minuten bei 15° bis 20°C vollständig gelöst sein.

Echtheitsprüfung

Ein gegebenes Quantum Plasma wird in der Wassermenge aufgelöst, die der Flüssigkeitsmenge, aus der es hergestellt wurde, entspricht; die Lösung wird folgenden Tests unterzogen:

- i) die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß sie nur menschliche Plasmaproteine enthält;
- ii) setzt man 1 ml Lösung eine genügende Menge Thrombin oder Kalziumchlorid zu, so erfolgt Gerinnung; der Prozeß kann im Brutofen bei 37°C beschleunigt werden.

Masseverlust durch Trocknung

Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxid unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei dem menschlichen Trockenplasma Gewichtsverluste über 0,5 % nicht auftreten.

Sterilität

Das Endprodukt muß sich bei Prüfung nach einer geeigneten bakteriologischen Methode als steril erweisen.

Lagerung

Menschliches Trockenplasma ist in einer Stickstoffatmosphäre oder im luftleeren Raum in einer sterilen, verschlossenen Flasche unter Ausschluß jeglicher Mikroorganismen und nach Möglichkeit jeglicher Feuchtigkeit zu lagern; es ist vor Licht zu schützen und auf einer Temperatur unter 20°C zu halten.

Bezeichnung

Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 3) eingetragenen Angaben.

3. MENSCHLICHES ALBUMIN UND FRAKTIONEN AUS MENSCHLICHEM PLASMAPROTEIN

Menschliches Albumin und Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein sind Präparate aus der Proteinkomponente, aus der etwa 60 % der Gesamtproteinmasse des Plasmas des menschlichen Vollbluts bestehen.

Die angewandte Herstellungsmethode muß gewährleisten, daß das Endprodukt die weiter unten beschriebenen Bedingungen erfüllt. Ohne Rücksicht darauf, ob das Endprodukt flüssig oder trocken sein soll, muß das Präparat nach Zusatz eines geeigneten Stabilisators im flüssigen Zustand in dem endgültigen Behälter 10 Stunden lang auf $60^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ erhitzt worden sein, um den Erreger der Inokulationshepatitis zu inaktivieren. Während der Herstellung darf keinerlei antiseptische oder bakteriostatische Substanz zugesetzt werden.

In Präparaten aus menschlichem Albumin müssen mindestens 95 % der Masse der vorhandenen Proteine Albumin sein. In Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein müssen mindestens 85 % der Proteinmasse Albumin sein. In beiden Präparaten dürfen nicht mehr als 10 mg Immunglobulin G pro Gramm des Produkts vorhanden sein.

Ist das Endprodukt gefriergetrocknet, so muß es mindestens 950 mg Protein pro Gramm des Produkts enthalten.

Wird die Fraktion aus menschlichem Plasmaprotein als Lösung hergestellt, so muß sie eine Gesamteinkonzentration zwischen 45 und 50 g pro Liter aufweisen. Wird menschliches Albumin als Lösung hergestellt, so muß es eine Gesamteinkonzentration von mindestens 45 g pro Liter aufweisen.

Löslichkeit des Trockenpräparats

Bei Wasserzusatz bis zur empfohlenen Menge muß das Trockenpräparat vollkommen löslich sein.

Stabilität

Vergleichsmessungen der Viskosität und Trübung sowie Zentrifugieren mit der Ultrazentrifuge und Elektrophorese, die vor und nach dem Erhitzen an den Lösungen vorgenommen werden, dürfen keine Anzeichen einer Denaturierung der aufgelösten Proteine ergeben. Nach dem Erhitzen auf 57°C und sechsstündigem Schütteln in einem mechanischen

Schüttelgerät bei dieser Temperatur muß die Lösung völlig frei von sichtbaren Partikeln sein.

Echtheitsprüfung

- i) Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß in beiden Präparaten nur menschliche Plasmaproteine enthalten sind;
- ii) die Elektrophorese durch freischwebende Teilchen unter annehmbaren und geeigneten Bedingungen dargestellt, muß zeigen, daß die Proteinfraction, welche die Beweglichkeit der Albuminkomponente des normalen menschlichen Plasmas besitzt, in Präparaten aus menschlichem Albumin mindestens 95 % und in Präparaten aus Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein mindestens 85 % der Proteinmasse beträgt.

Natriumgehalt und Natriumkonzentration

Der Natriumgehalt „salzarmen“ menschlichen Albumins darf 0,61 mmol pro Gramm Albumin nicht übersteigen. In anderen Präparaten aus menschlichem Albumin und in Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein darf die Natriumkonzentration 0,15 mol pro Liter Lösung oder wiederhergestelltes Trockenpräparat nicht übersteigen.

Kaliumkonzentration

Die Kaliumkonzentration der Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein darf 2 mmol pro Liter Lösung oder wiederhergestelltes Trockenpräparat nicht übersteigen.

Säuregrad

Der pH-Wert jedes Präparats muß nach Verdünnung auf eine Proteinkonzentration von 10 g pro Liter mit einer Lösung, die 0,15 mol Kaliumchlorid pro Liter enthält, bei einer Meßtemperatur von 15° bis 25°C $6,8 \pm 0,2$ betragen.

Masseverlust durch Trocknung

Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxid unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei den Trockenpräparaten Gewichtsverluste über 0,5 % nicht auftreten.

Sterilität

Das Endprodukt muß sich bei Prüfung nach einer geeigneten bakteriologischen Methode als steril erweisen.

Lagerung

Menschliches Trockenalbumin ist in einer Stickstoffatmosphäre oder im luftleeren Raum in sterilem, verschlossenem Behälter unter Ausschluß von Mikroorganismen und nach Möglichkeit von Feuchtigkeit zu lagern; es ist vor Licht zu schützen und auf einer Temperatur unter 20°C zu halten.

Lösungen aus menschlichem Albumin und Fraktionen aus menschlichem Plasmaprotein sind in sterilen, verschlossenen Behältern unter Ausschluß von Mikroorganismen zu lagern. Sie sind vor Licht zu schützen und auf einer Temperatur von 4° bis 6°C zu halten.

Bezeichnung

Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem entsprechenden Musteretikett (Anlage 4) eingetragenen Angaben. Bei Lösungen gilt als Tag der Herstellung der Tag der Hitzebehandlung im endgültigen Behälter.

4. NORMALES MENSCHLICHES IMMUNOGLOBULIN

Das normale menschliche Immunoglobulin ist ein Präparat aus Plasmaproteinen, das aus menschlichem, die Antikörper normaler Erwachsener enthaltendem Vollblut hergestellt wurde. Es wird aus der Mischung flüssigen Plasmas von mindestens 1 000 Spendern gewonnen.

Die angewandte Herstellungsmethode muß gewährleisten, daß das Endprodukt die weiter unten beschriebenen Bedingungen erfüllt und keine Inokulationshepatitis überträgt. Außerdem muß die Herstellungsmethode gewährleisten, daß die in dem Ausgangsprodukt enthaltenen Antikörper in dem Endprodukt in ausreichender Menge konzentriert sind. Die Methode ist für jedes Endpräparat in dieser Hinsicht zufriedenstellend, wenn im Ausgangs- und im Endprodukt Antikörper für mindestens ein Virus und ein bakterielles Toxin titriert werden. Als Antikörper sind solche zu wählen, für die es anerkannte Titrationsverfahren gibt.

Während der Herstellung darf keinerlei antiseptische oder bakteriostatische Substanz zugesetzt werden; um die bakterielle Sterilität und die Stabilität des Endprodukts zu gewährleisten, können ihm ein geeignetes Konservierungsmittel und ein geeignetes Stabilisierungsmittel zugesetzt werden.

Das Endprodukt wird als Lösung geliefert, deren Immunoglobulinkonzentration zwischen 100 und 170 g pro Liter betragen muß.

Echtheitsprüfung

- i) Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß nur menschliche Plasmaproteine enthalten sind.
- ii) Die Elektrophorese, durch freischwebende Teilchen unter annehmbaren und geeigneten Bedingungen dargestellt, muß zeigen, daß mindestens 90 % der Proteinmasse die Beweglichkeit der Gammakomponente der Globuline des normalen menschlichen Plasmas besitzen.

Stabilität

Die Endlösung darf weder vor noch nach einer 7tägigen Erwärmung auf 37°C sichtbare Zeichen einer Ausfällung oder Trübung aufweisen. Außerdem ist es ratsam. Tests mit der Methode des Zentrifugierens

in der Ultrazentrifuge durchzuführen, um festzustellen, in welchem Maße das Produkt in Komponenten mit einem geringeren Molekulargewicht zerfällt. Als Methode ist eine von der nationalen Kontrollbehörde genehmigte Methode zu wählen.

Säuregrad

Der pH-Wert der Endlösung muß nach Verdünnung auf eine Proteinkonzentration von 10 g pro Liter mit einer Lösung, die 0,15 mol Kaliumchlorid pro Liter enthält, bei einer Meßtemperatur von 15° bis 25°C $6,8 \pm 0,4$ betragen.

Sterilität

Das Endprodukt muß sich bei Prüfung nach einer geeigneten bakteriologischen Methode als steril erweisen.

Lagerung

Die Lösung aus menschlichem Immunoglobulin ist in sterilem, verschlossenem Behälter unter Ausschluß von Mikroorganismen zu lagern; sie ist vor Licht zu schützen und auf einer Temperatur von 4° bis 6°C zu halten.

Bezeichnung

Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 5) eingetragenen Angaben. Als Tag der Herstellung gilt der Tag der Abfüllung in den endgültigen Behälter.

5. SPEZIFISCHE MENSCHLICHE IMMUNOGLOBULINE

Die spezifischen menschlichen Immunoglobuline enthalten Antikörper gegen bestimmte Virus- oder Bakterien-substanzen. Daher können sie aus Mischungen einer begrenzten Zahl von Spenden hergestellt werden.

Die hier aufgestellten Forderungen gelten für folgende spezifische menschliche Immunoglobuline:

- menschliches Anti-Tetanus-Immunoglobulin,
- menschliches Anti-Pocken-Immunoglobulin.

Es können noch weitere spezifische menschliche Immunoglobuline hergestellt werden; sofern dafür ein internationaler Standard vorhanden ist, sind sie nach diesem Standard zu überprüfen, und ihr Wirkungsgrad ist in Internationalen Einheiten anzugeben.

Das menschliche Anti-Pocken-Immunoglobulin hat mindestens 500 internationale Einheiten Pocken-Antikörper pro ml zu enthalten, die durch einen Neutralisationstest auf chorio-allantoider Membrane oder auf einer Gewebekultur bestimmt werden. Das menschliche Anti-Tetanus-Immunoglobulin hat mindestens 50 internationale Einheiten Tetanus-Antitoxin pro ml zu enthalten, die durch einen Neutralisationstest am Tier bestimmt werden.

Die spezifischen menschlichen Immunoglobuline haben im übrigen die in Abschnitt 4 „Normales menschliches Immunoglobulin“ vorgesehenen Bedingungen zu erfüllen.

Je nach dem Antikörpergehalt kann die Immunglobulinkonzentration in der Endlösung zwischen 100 und 170 g pro Liter schwanken.

Bezeichnung

Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 5) eingetragenen Angaben. Außerdem hat das Etikett den Wirkungsgrad in Internationalen Einheiten gemäß dem entsprechenden internationalen Standard oder Referenzpräparat anzugeben.

6. MENSCHLICHES TROCKENFIBRINOGEN

Menschliches Trockenfibrinogen ist ein Trockenpräparat aus dem löslichen Bestandteil des flüssigen menschlichen Plasmas, der durch Zusatz von Thrombin in Fibrin verwandelt wird. Die angewandte Herstellungsmethode muß gewährleisten, daß das Endprodukt die weiter unten beschriebenen Bedingungen erfüllt und die Gefahr einer Übertragung der Inokulationshepatitis auf ein Mindestmaß beschränkt wird. Die zur Herstellung des Fibrinogens verwendeten Plasmamischungen müssen so wenige Spenden wie möglich enthalten.

Während der Herstellung darf keinerlei antiseptische oder bakteriostatische Substanz zugesetzt werden. Das Endprodukt wird gefriergetrocknet.

Löslichkeit

Bei Zusatz der empfohlenen Wassermenge muß das Trockenpräparat vollkommen löslich sein. Innerhalb von 60 Minuten nach der Wiederherstellung darf keine Ausfällung erfolgen.

Echtheitsprüfung

- i) Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß nur menschliche Plasmaproteine enthalten sind.
- ii) Das Präparat hat unmittelbar nach Wiederherstellung die Eigenschaft, unter Thrombinzusatz zu gerinnen. Wird Thrombin einer Lösung menschlichen Fibrinogens derselben Konzentration wie frisches normales Plasma zugesetzt, so muß die Gerinnung außerhalb der doppelten Zeit auftreten, die für die Gerinnung normalen frischen Plasmas bei Thrombinzusatz erforderlich ist.
- iii) Gerinnungsfähiges Protein. Mindestens 50 % des gesamten Proteins müssen bei Thrombinzusatz gerinnen.

Masseverlust durch Trocknung

Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxid unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei den Präparaten Gewichtsverluste über 0,5 % nicht auftreten.

Sterilität

Das Endprodukt muß sich nach Wiederherstellung bei Prüfung nach einer geeigneten bakteriologischen Methode als steril erweisen.

Lagerung

Das menschliche Fibrinogen ist in einer Stickstoffatmosphäre oder im luftleeren Raum in sterilem, verschlossenem Behälter unter Ausschluß von Mikroorganismen und nach Möglichkeit von Feuchtigkeit zu lagern; es ist vor Licht zu schützen und auf der empfohlenen Temperatur zu halten.

Bezeichnung

Das Etikett auf dem Behälter enthält alle auf dem Musteretikett (Anlage 6) eingetragenen Angaben. Als Tag der Herstellung gilt der Tag der endgültigen Auflösung vor der Gefrierdrying.

7. GETROCKNETER ODER GEFRORENER MENSCHLICHER GERINNUNGSFAKTOR VIII

I. Anforderungen bezüglich der Spender

Die Spender müssen entsprechend den für menschliches Trockenplasma beschlossenen Kriterien gesund und insbesondere frei von übertragbaren Krankheiten sein.

II. Anforderungen bezüglich der Präparate

Sterilität und Ungiftigkeit

Das Endprodukt muß steril und apyrogen sein. Bei Kälteausfällung im Plastikbeutel darf das Produkt keine in der Gefriermischung vorhandene organischen Lösungsmittel oder sonstigen fremden Substanzen enthalten. Das Durchdringen der Wände des Plastikbeutels durch solche Produkte kann dadurch verhindert werden, daß der Beutel während der ganzen Eintauchdauer in einen zweiten undurchlässigen Beutel gesteckt wird. Die Gefahr des Zerreißen des Plastikbeutels während der Lagerung in gefrorenem Zustand kann dadurch verringert werden, daß jeder Beutel in einem Schutzkästchen aufbewahrt wird.

Rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen

Das Blut soll so zentrifugiert werden, daß seine geformten Bestandteile nach der Gewinnung so bald und so vollständig wie möglich entfernt werden.

Löslichkeit

Der Zusatz der angegebenen Menge eines geeigneten Lösungsmittels muß die völlige Auflösung des Trockenprodukts in weniger als 30 Minuten bei 37°C bewirken. Kleine Fibrinogenklumpen,

die sich leicht trennen lassen, können zurückbleiben.

Stabilität

Bei Aufbewahrung bei 20°C darf das Präparat innerhalb von drei Stunden nach der Auflösung keinerlei Ausfällung aufweisen.

Wirksamkeit

Das wiederhergestellte Präparat soll die angegebene Mindestmenge an Faktor VIII enthalten, wobei eine Einheit der Wirksamkeit von 1 ml durchschnittlichen normalen frischen Plasmas entspricht; die Wirksamkeit wird durch eine von der zuständigen nationalen Behörde genehmigte Methode bestimmt.

Nichtvorhandensein regelwidriger Antikörper und, wenn das Präparat für Patienten einer A-B-0-Gruppe bestimmt ist, ein Titer von Anti-A und Anti-B-Antikörpern von höchstens 1 : 32.

Echtheitsprüfung

Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß das Produkt nur menschliche Plasmaproteine enthält.

Masseverlust durch Trocknung

Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxyd unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei den getrieretrockneten Präparaten Gewichtsverluste über 1,5% nicht auftreten.

Lagerung

Der menschliche Faktor VIII ist im tiefgefrorenen Zustand bei einer Temperatur unter -30°C und im gefrieretrockneten Zustand unter 5°C zu lagern und vor Licht zu schützen. Das Trockenpräparat ist in einer Stickstoffatmosphäre oder im luftleeren Raum in einer sterilen, verschlossenen Glasflasche unter Ausschluß von Mikroorganismen und nach Möglichkeit von Feuchtigkeit zu lagern. Das Präparat darf im gefrorenen Zustand nicht länger als sechs Monate, im getrockneten Zustand nicht länger als ein Jahr gelagert werden, sofern es nicht erneut auf die geforderte Mindestwirksamkeit getestet worden ist.

III. Bezeichnung

Das Etikett auf dem Präparat enthält alle auf dem entsprechenden Musteretikett (Anlage 7) eingetragenen Angaben.

8. GETROCKNETER MENSCHLICHER GERINNUNGSFAKTOR IX

I. Anforderungen bezüglich der Spender

Die Spender müssen entsprechend den für menschliches Trockenplasma beschlossenen Kriterien gesund und insbesondere frei von übertragbaren Krankheiten sein.

II. Anforderungen bezüglich des Konzentrats

Sterilität und Ungiftigkeit

Das mit geeigneten Methoden getestete Endprodukt muß steril, apyrogen und frei von unerwünschten vasodepressorischen oder respiratorischen Wirkungen sein. Das Nichtvorhandensein vasodepressorischer Wirkungen soll an einem Hund oder einer Katze getestet werden.

Löslichkeit

Der Zusatz der angegebenen Menge des Lösungsmittels muß die völlige Auflösung in 10 Minuten bei 37°C bewirken.

Thromboplastin-Aktivität und Nichtvorhandensein freien Thrombins

Die Rekalzifikationszeit eines normalen Plasmas darf bei Messung bei 37°C in Anwesenheit einer gleichen Menge verschiedener Lösungen des wiederhergestellten Produkts nicht weniger als 40 Sekunden betragen. Das wiederhergestellte Produkt, dem eine gleiche Menge Fibrinogen (3 g/l) zugesetzt ist, darf innerhalb von sechs Stunden bei 37°C nicht gerinnen.

Wirksamkeit

Das wiederhergestellte Präparat muß die angegebene Mindestmenge an Faktor IX enthalten, wobei eine Einheit der Wirksamkeit von 1 ml durchschnittlich normalen frischen Plasmas entspricht; die Wirksamkeit wird durch eine von der zuständigen nationalen Behörde genehmigte Methode bestimmt.

Ertrag und In-vivo-Stabilität

Die Herstellungsmethode muß gewährleisten, daß bei rascher intravenöser Injektion einer Dosis von 50 Einheiten pro kg Körpergewicht unter Verwendung mehrerer Partien an mehreren Patienten in 15 Minuten bei Fehlen eines spezifischen Inhibitors und unter basalen Bedingungen eine durchschnittliche Erhöhung von mindestens 300 Einheiten pro Liter Plasma und die Erhaltung einer durchschnittlichen Erhöhung von mindestens 60 Einheiten pro Liter Plasma nach 24 Stunden bewirkt wird.

Echtheitsprüfung

Die Fällungstests mit spezifischen Antisera müssen zeigen, daß das Produkt nur menschliche Plasmaproteine enthält.

Masseverlust durch Trocknung

Durch den 24stündigen Trocknungsprozeß in Anwesenheit von Phosphorpentoxyd unter einem Druck von höchstens 0,02 mm Quecksilber dürfen bei dem Produkt Gewichtsverluste über 1,5 % nicht auftreten.

Lagerung

Die Präparate sind bei einer Temperatur unter 5°C trocken zu lagern. Sie dürfen nicht länger

als zwei Jahre gelagert werden, sofern nicht die Wirksamkeit des Präparats erneut getestet worden ist.

III. Bezeichnung

Das Etikett auf dem Präparat enthält alle auf dem entsprechenden Musteretikett (Anlage 8) eingetragenen Angaben.

ANLAGE 1 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

BESCHEINIGUNG

(Artikel 4)

DARF NICHT VON DER SENDUNG GETRENNT WERDEN

..... 19
(Ort) (Datum)

Anzahl
der Stücke

Der Unterzeichnete erklärt, daß die am Rand näher bezeichnete Sendung

.....

.....

Markierung

für deren Herstellung die Stelle

.....

.....

.....

.....

Warenpartie
Nr.

auf die Artikel 6 des Übereinkommens Bezug nimmt, verantwortlich ist, den
besonderen Bestimmungen des Protokolls zu dem Übereinkommen entspricht
und sofort an den Empfänger

.....

(Name und Ort)

.....

.....

ausgeliefert werden kann.

.....
(Stempel)

.....
(Unterschrift)

.....
(Amtsbezeichnung)

—

ANLAGE 2 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

- 1. Name und Anschrift des Herstellers:
- 2. Menschliches Vollblut:
- 3. Bezugsnummer:
- 4. Blutgruppe:
- 5. Rh-Faktor:
- 6. ml (Antikoagulans-Lösung).
..... g Glukose/l.
..... mol Natrium citricum
(Di-Natriumzitat)/l.
..... ml (Blut).
- 7. Isohämolysin-Titer (bestimmt)
(nicht bestimmt)
- 8. Tag der Entnahme:
- Tag der letztmöglichen Verwendung:

- 9. Bei 4° bis 6°C lagern.
- 10. Inhalt darf nicht verwendet werden, wenn er irgendein sichtbares Zeichen einer Veränderung aufweist.

ANLAGE 2 bis ZUM PROTOKOLL**EUROPARAT****EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

1. Name und Anschrift des Herstellers:
-
2. Konzentrat aus menschlichen roten Blutkörperchen.
3. Bezugsnummer:
4. Blutgruppe:
5. Rh-Faktor:
6. ml, hergestellt aus ml Blut.
7. Menge und Zusammensetzung des verwendeten Koagulans:
8. Tag der Entnahme:
- Tag der Herstellung:
- Tag der letztmöglichen Verwendung:
9. Bei 2° bis 6°C lagern.
10. Zugesezte künstliche wässerige Lösung: — Menge:
- Zusammensetzung:

ANLAGE 3 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

1. Name und Anschrift des Herstellers:
.....
2. Menschliches Trockenplasma.
3. Bezugsnummer:
4. Wiederherzustellen mit ml destilliertem, sterilem und apyrogenem Wasser.
5. Das wiederhergestellte Plasma enthält:
..... g Glukose/l,
..... mol Natrium citrium (Di-Natriumzitat)/l,
..... g/l Proteinkonzentrat (Mindestgehalt).
6. Zahl der Einzelspenden in der Mischung:
7. Tag der Herstellung:
Tag der letztmöglichen Verwendung:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">8. Lichtgeschützt bei einer Temperatur unter 20°C zu lagern.9. Nach Wiederherstellung zum sofortigen Verbrauch bestimmt. |
|---|

ANLAGE 4 ZUM PROTOKOLL

EUOPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

- 1. Name und Anschrift des Herstellers:
-
- 2. Menschliches Trockenalbumin.
- 3. Warenpartie Nr.:
- 4. Albumin: g.
Stabilisator: Art, g/l in wiederhergestellter Lösung.
Natrium: mmol/g Albumin.
- 5. Tag der Herstellung:
- Tag der letztmöglichen Verwendung:
- 6. Wiederherzustellen mit ml destilliertem, sterilem und apyrogenem Wasser.

- 7. Lichtgeschützt bei einer Temperatur unter 20°C zu lagern.
- 8. Nach Wiederherstellung zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

ANLAGE 4 (1. Fortsetzung)

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

1. Name und Anschrift des Herstellers:

2. Lösung aus menschlichem Albumin: ml.

3. Warenpartie Nr.:

4. Albumin: g/l.

Stabilisator: Art, g/l.

Natrium: mmol/g Albumin.

5. Tag der Herstellung:

Tag der letztmöglichen Verwendung:

6. Lichtgeschützt bei 4° bis 6°C zu lagern.

7. Nur dann zu verwenden, wenn die Flüssigkeit klar und ohne Bodensatz ist.

ANLAGE 4 (2. Fortsetzung)

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

1. Name und Anschrift des Herstellers:

2. Fraktion aus menschlichen Plasmaproteinen: ml.

3. Warenpartie Nr.:

4. Albumin: g/l.

Stabilisator: Art, g/l.

Natrium: mmol/l.

5. Tag der Herstellung:

Tag der letztmöglichen Verwendung:

6. Lichtgeschützt bei 4° bis 6°C zu lagern.

7. Nur dann zu verwenden, wenn die Flüssigkeit klar und ohne Bodensatz ist.

ANLAGE 5 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

1. Name und Anschrift des Herstellers:

2. Normales menschliches Immunglobulin.

3. Warenpartie Nr.:

4. Gesamtproteine: g/l.

Andere Zusätze: Art, g/l.

Gesamtvolumen: ml.

5. Tag der Herstellung:

Tag der letztmöglichen Verwendung:

6. Lichtgeschützt bei 4° bis 6°C zu lagern.

7. Nicht zur intravenösen Injektion.

ANLAGE 6 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

- 1. Name und Anschrift des Herstellers:
.....
- 2. Menschliches Trockenfibrinogen.
- 3. Warenpartie Nr.:
- 4. Gerinnungsfähiges Protein: g.
Andere Zusätze: Art, g/l der wiederhergestellten Lösung.
- 5. Tag der Herstellung:
Tag der letztmöglichen Verwendung:
- 6. Wiederherstellen mit ml destilliertem, sterilem und apyrogenem Wasser.
- 7. Zahl der Einzelspenden in der Mischung:

- 8. Lichtgeschützt bei einer Temperatur unter 20°C zu lagern.
- 9. Nach Wiederherstellung zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

ANLAGE 7 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

- 1. Name und Anschrift des Herstellers:
-
- 2. Gefrorener menschlicher Gerinnungsfaktor VIII oder
Getrockneter menschlicher Gerinnungsfaktor VIII
Herstellungsmethode:
- 3. Warenpartie Nr.:
- 4. Mindestmenge des Faktors VIII, Menge der Gesamtproteine, Art und Menge etwaiger Zusätze:
.....
.....
- 5. Art und Menge des Lösungsmittels:
- 6. Anzahl der Spender je Partie:

7. Hämagglutinintiter nicht größer als 1 : 32 oder
A-B-0-Blutgruppe

- 8. Tag der Herstellung:
- 9. Tag der letztmöglichen Verwendung:

10. Lichtgeschützt und in gefrorenem Zustand bei einer Temperatur unter -30°C oder in getrocknetem Zustand bei einer Temperatur unter 5°C zu lagern.

11. Nach der Wiederherstellung des Produkts sofort oder nach höchstens dreistündiger Lagerung bei 20°C intravenös zu injizieren.

ANLAGE 8 ZUM PROTOKOLL**EUROPARAT****EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

1. Name und Anschrift des Herstellers:
-
2. Getrockneter menschlicher Gerinnungsfaktor IX:
- Sonstige vorhandene Blutgerinnungsfaktoren:
- Herstellungsmethode:
3. Warenpartie Nr.:
4. Mindestmenge des Faktors IX, Menge der Gesamtproteine, Art und Menge etwaiger Zusätze:
.....
.....
5. Art und Menge des Lösungsmittels:
6. Anzahl der Spender je Partie:
7. Tag der Herstellung:
8. Tag der letztmöglichen Verwendung:

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">9. Lichtgeschützt bei einer Temperatur unter 5°C zu lagern.10. Nach der Wiederherstellung des Produkts sofort intravenös zu injizieren. |
|--|

ANLAGE 9 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

1. Name und Anschrift des Herstellers:

.....

2. Destilliertes, steriles und apyrogenes Wasser

Zur Wiederherstellung von menschlichem Trockenplasma,
von menschlichem Trockenalbumin,
von menschlichem Trockenfibrinogen oder
von getrockneten menschlichen Gerinnungsfaktoren VIII und IX.

3. Menge: ml.

ANLAGE 10 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

**EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS**

1. Name und Anschrift des Herstellers:

.....

2. Infusionsgerät

Gerät zur Infusion von menschlichem Vollblut, von wiederhergestelltem menschlichen Trockenplasma, von menschlichem Albumin, von Fraktionen aus menschlichen Plasmaproteinen, von menschlichem Fibrinogen oder von getrocknetem oder gefrorenem menschlichen Gerinnungsfaktor VIII oder von getrocknetem menschlichen Gerinnungsfaktor IX.

—

ANLAGE 11 ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
THERAPEUTISCHER SUBSTANZEN MENSCHLICHEN URSPRUNGS

UNSCHÄDLICHKEIT VON BLUTTRANSFUSIONSGERÄTEN AUS PLASTIKMATERIAL

I. CHEMISCHE PRÜFUNGEN

Die Prüfungen sind an Bluttransfusionsgeräten aus Plastikmaterial vorzunehmen. Diese Geräte bestehen aus zwei Hauptgruppen:

1. Plastikbehältern, die zum Sammeln, zur Trennung und zur Aufbewahrung von Blut und Blutpräparaten bestimmt sind;
2. Plastikgeräten für die Blutentnahme und -infusion.

Die Prüfungen werden an den Materialien vorgenommen, nachdem diese entsprechend den für die endgültige Sterilisierung der Geräte angewendeten Verfahren sterilisiert wurden. Diese Materialien umfassen

1. das für die Herstellung der Behälter verwendete Plastikmaterial,
2. die mit den Behältern verwendeten Schläuche,
3. die Blutentnahme- und -infusionsgeräte.

Die Behälter müssen geprüft werden, bevor sie mit Antikoagulanslösung gefüllt werden. Werden die Prüfungen jedoch an Behältern vorgenommen, die mit Antikoagulanslösung gefüllt wurden, so sind die in Abschnitt III beschriebenen Grenzwerttests, die an der Antikoagulanslösung selbst vorgenommen werden, bei der Auswertung der Ergebnisse der Behälterprüfungen zu berücksichtigen.

Der Hersteller der Geräte ist gehalten, der zuständigen Gesundheitsbehörde die detaillierte Zusammensetzung des oder der Plastikmaterialien und sonstigen Materialien, die bei der Herstellung der Geräte verwendet werden, die Herkunft der Bestandteile des oder der Materialien und die Methoden ihrer Herstellung (oder ersatzweise die Referenznummern der Substanzen), Einzelheiten über die Herstellung der Geräte, die Art aller während des Produktionsprozesses verwendeten Zusätze und Klebstoffe und die Methode der Sterilisation bekanntzugeben. Eine Änderung dieser Fakten ist nur nach vorheriger Unterrichtung der zuständigen Gesundheitsbehörde und mit ihrer Zustimmung zulässig.

Jede bei der Herstellung der Geräte verwendete Partie von Rohmaterial wird durch die Warenpartie-Nummer gekennzeichnet, die vom Hersteller der Geräte zusammen mit den Identitätsnummern aller Partien der daraus hergestellten Bluttransfusionsgeräte und allen diese Partien betreffenden Prüfungsergebnissen registriert wird.

In jedem Stadium des Herstellungsprozesses sind alle durchführbaren Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um das Risiko einer unbeabsichtigten Verunreinigung zu mindern.

A. Herstellung von Extrakt und Blindprobe

- a) Ein voller Test wie der nachstehend beschriebene erfordert 1 250 cm² Plastikmaterial (beiderseitige Oberfläche einer Plastikfolie von 625 cm²). Die Probe, die weder einen Aufdruck noch ein Etikett enthalten darf, ist in Stücke von höchstens 10 cm² zu zerschneiden.

Für Schlauchmaterial wird die Länge (L) in cm wie folgt berechnet:

$$L = \frac{1\,250}{3,14(D_1 + D_2)}$$

D₁ = innerer Durchmesser in cm,

D₂ = äußerer Durchmesser in cm.

Das Schlauchmaterial ist der Länge nach in Abschnitte von etwa 10 cm Länge zu zerschneiden. Bei der Extraktion werden für einen Oberflächenbereich von 50 cm² 10 ml Wasser verwendet.

- b) Die Plastikfolien- oder Schlauchstücke sind mit 250 ml pyrogenfreiem destilliertem Wasser, das aus einem leistungsfähigen Destilliergerät mit gläsernen Kondensationsflächen und Sammelröhren gewonnen wurde, in einen Behälter aus Borosilikatglas einzubringen⁽¹⁾. Über die Behälteröffnung wird ein Becherglas gestülpt; anschließend wird der Behälter 30 Minuten lang in gesättigtem Dampf im Autoklaven auf 110°C erhitzt und rasch auf Raumtemperatur abgekühlt; danach wird das Volumen mit pyrogenfreiem destilliertem Wasser auf 250 ml gebracht. Es ist ohne Bedeutung, wenn die Plastikstücke leicht miteinander verkleben.

Hitzeempfindliches Plastikmaterial kann an Stelle des Autoklavierens 72 Stunden lang auf 70°C erhitzt werden.

Eine Blindprobe ohne Plastikmaterial wird in entsprechender Weise behandelt.

⁽¹⁾ Hat das Plastikmaterial Kontakt mit einer Antikoagulanslösung gehabt, so sind die Stücke vorher in einen ähnlichen Behälter mit kaltem destilliertem Wasser (100 ml) zu bringen und mehrmals zu schütteln. Dieser Vorgang ist einmal zu wiederholen.

B. Untersuchung des Extrakts**1. Oxydable Substanzen**

In einem Erlenmeyerkolben aus Borosilikatglas werden zu 20 ml Extrakt 20 ml einer Lösung mit 2 mmol Kaliumpermanganat pro Liter und 1,0 ml einer Lösung mit 1 mol Schwefelsäure pro Liter gegeben, und die Mischung wird drei Minuten lang gekocht. Nach rascher Abkühlung werden 0,1 g Kaliumjodid und 5 Tropfen Stärkelösung hinzugegeben. Anschließend werden Probe und Blindprobe mit einer Lösung, die 10 mmol Natriumthiosulfat pro Liter enthält, titriert. Die Volumina der für Probe und Blindprobe verbrauchten Mengen der Lösung, die 10 mmol Natriumthiosulfat pro Liter enthält, dürfen um nicht mehr als 2,00 ml differenzieren.

2. Chlorid

Die Chloridkonzentration im Extrakt darf bei Anwendung eines geeigneten Grenzwerttests 11,2 μmol Chlorid pro Liter nicht überschreiten.

3. Ammoniak

Die Ammoniakkonzentration im Extrakt darf bei Anwendung eines geeigneten Grenzwerttests 120 μmol NH_3 pro Liter nicht überschreiten.

4. Phosphorsäure — Phosphat

Der Extrakt muß dem Grenzwerttest für Phosphat genügen.

Grenzwerttest für Phosphat

25 ml Extrakt werden in einem Kjeldahlkolben bis annähernd zur Trockne verdampft, der Rückstand wird gekühlt; nach Zugabe von 2 Tropfen Schwefelsäure und 1 ml Salpetersäure wird die Mischung bis zum Aufsteigen weißer Dämpfe erhitzt und wieder abgekühlt. Nach Zugabe von 1 Tropfen Perchlorsäure wird erneut eine halbe Stunde lang schwach erhitzt. Nach Abkühlung wird der Rückstand mit Wasser auf 25 ml aufgefüllt. 10 ml der Lösung werden in einen 25-ml-Titrierkolben überführt und mit 8 ml Ammoniummolybdat-Schwefelsäurelösung sowie 2 ml frisch zubereiteter Ascorbinsäurelösung mit einer Konzentration von 100 g/l versetzt. Die Lösung wird im Wasserbad von 50°C 30 Minuten lang erhitzt, abgekühlt und auf 25 ml verdünnt. Die grüne oder blaue Farbe der Probe darf nicht intensiver sein als die der Blindprobe, von der 25 ml in gleicher Weise behandelt werden.

5. Azidität oder Alkalität

10 ml Extrakt dürfen sich nach Zusatz von 2 Tropfen Phenolphthaleinlösung nicht rot färben; nach Zugabe von höchstens 0,4 ml einer Lösung, die 10 mmol Ätznatron pro Liter enthält, muß die Mischung eine rote Färbung annehmen. Nach Beseitigung der Rotfärbung durch 0,08 ml einer Lösung, die 10 mmol Salzsäure pro Liter enthält, und Zugabe von 5 Tropfen Methylrotlösung muß eine rote oder orangerote Färbung auftreten.

6. Verdampfungsrückstand

100 ml Extrakt werden bis zur Trockne im Wasserbad verdampft und bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Rest darf nicht mehr als 5,0 mg wiegen.

7. Klarheit und Färbung

Der Extrakt muß bei Betrachtung in einer Schichtdicke von 5 cm im Vergleich zur Blindprobe klar und farblos sein.

8. Geschmack und Geruch

Der Extrakt muß im Vergleich zur Blindprobe geruchs- und geschmacksfrei sein.

9. Besondere Elemente

Bei Anwendung eines geeigneten Grenzwerttests darf die Konzentration

i) eines der folgenden Elemente: Arsen, Chrom, Kupfer, Blei, Silizium, Silber und Zinn 1 $\mu\text{g/g}$

ii) von Cadmium 0,1 $\mu\text{g/g}$

im Extrakt nicht überschreiten.

10. Glührückstand

1,0 g des Plastikmaterials darf nach Ausglühen bis zur Gewichtskonstanz nicht mehr als 1 mg Rückstand hinterlassen.

11. Schwermetalle

Der Glührückstand wird in einer möglichst kleinen Menge einer Lösung mit 2 mol Salzsäure pro Liter aufgelöst, erforderlichenfalls unter Erhitzen. Die Schwermetallkonzentration im Plastikmaterial darf bei Prüfung mit einem geeigneten Grenzwerttest für Schwermetalle 5 μg pro Gramm, berechnet als Blei, nicht überschreiten.

II. BIOLOGISCHE PRÜFUNGEN

1. Ein Test auf unzulässige Toxizität wird bei der Vorprüfung der Plastiksubstanzen, die für die Herstellung von Behältern sowie Entnahme- und Infusionsgeräten vorgesehen sind, mit Extrakt A und für jede neue Materialpartie der zugelassenen Substanzen mit Extrakt B angesetzt, wobei die in der nationalen Pharmakopöe aufgeführte oder eine andere durch die nationale Aufsichtsbehörde genehmigte Methode anzuwenden ist. (Die Extrakte A und B sind in den nachstehenden Bemerkungen bestimmt.)

2. Ein Test auf Pyrogenfreiheit wird bei der Vorprüfung der Plastiksubstanzen, die für die Herstellung von Behältern sowie Entnahme- und Infusionsgeräten vorgesehen sind, mit Extrakt A, für jede neue Materialpartie der zugelassenen Substanzen mit Extrakt C und bei der Routinekontrolle der Behälter sowie der Entnahme- und Infusionsgeräte mit Extrakt C angesetzt, wobei die in der nationalen Pharmakopöe aufgeführte oder eine andere durch die nationale Aufsichtsbehörde genehmigte Methode anzuwenden ist.

Die Bewertung des Pyrogentests unter Verwendung des Extrakts C wird von der nationalen Aufsichtsbehörde vorgenommen. (Die Extrakte A und C sind in den nachstehenden Bemerkungen bestimmt.)

3. Ein Test auf hämolytische Aktivität in gepufferten Systemen wird bei der Vorprüfung der Plastiksubstanzen, die für die Herstellung von Behältern sowie Entnahme- und Infusionsgeräten vorgesehen sind, und für jede neue Materialpartie der zugelassenen Substanzen mit dem in Abschnitt I Buchstabe A beschriebenen Extrakt angesetzt.

(Methode und zu tolerierender Grenzwert: siehe Anhang zu dieser Anlage.)

4. Ein Test auf Beeinflussung der In-vivo-Überlebenszeit roter Blutkörperchen wird bei der Vorprüfung der Plastiksubstanzen, die für die Herstellung von Blutbehältern vorgesehen sind, angesetzt. Bei jeder Änderung der vereinbarten Zusammensetzung wird der Test wiederholt. (Empfohlene Methoden und zu tolerierender Grenzwert: siehe Anhang zu dieser Anlage.)

Bemerkungen

Extrakt A

wird zubereitet, indem dem in Abschnitt I Buchstabe A beschriebenen Extrakt pyrogenfreies Natriumchlorid bis zu einer Endkonzentration von 9 g pro Liter zugesetzt wird.

Extrakt B

Transfusionsgerät: Das Transfusionsgerät wird soweit wie möglich mit steriler pyrogenfreier Lösung, die 9 g Natriumchlorid pro Liter enthält, gefüllt, die Öffnungen werden sicher abgeklemmt, und anschließend wird das gefüllte Gerät eine Stunde lang vollständig in Wasser mit einer Temperatur von 85°C gebracht. Der Inhalt des Geräts wird aufbewahrt.

Plastikbehälter: Ist der Behälter mit einer Antikoagulanslösung gefüllt, so ist er zu entleeren und zweimal mit je 250 ml sterilem pyrogenfreiem destilliertem Wasser von einer Temperatur von 20°C zu spülen. Dann wird der Behälter mit 100 ml steriler pyrogenfreier Lösung, die 9 g Natriumchlorid pro Liter enthält, gefüllt, fest verschlossen und eine Stunde lang waagrecht in Wasser mit einer Temperatur von 85°C gelegt. Der Inhalt des Behälters wird aufbewahrt.

Extrakt C

Transfusionsgerät: 40 ml-Portionen steriler pyrogenfreier Natriumchloridlösung mit einer Konzentration von 9 g pro Liter werden bei Raumtemperatur durch mindestens zehn Transfusionsgeräte gespült, wobei die Durchflußgeschwindigkeit etwa 10 ml pro Minute betragen soll. Die austretende Flüssigkeit wird gesammelt und geprüft.

Plastikbehälter, leer: 100 ml-Portionen steriler pyrogenfreier Lösung, die 9 g Natriumchlorid pro Liter enthält, werden bei Raumtemperatur durch die Sammelschläuche von mindestens vier Plastikbehältern gespült und zehn Minuten lang in den Behältern belassen. Die austretende Flüssigkeit wird über die Übertragungsschläuche gesammelt und geprüft.

Plastikbehälter mit Antikoagulanslösung (siehe Abschnitt III).

III. VORSCHRIFTEN FÜR ANTIKOAGULATIONS-LÖSUNG IN PLASTIKBEHÄLTERN

Jeder Behälter hat Antikoagulanslösung in der Menge und Zusammensetzung zu enthalten, die auf dem Etikett für die zu entnehmende Blutmenge angegeben ist.

Die Antikoagulanslösung und/oder die zu ihrer Herstellung verwendeten Bestandteile haben den Erfordernissen der nationalen Pharmakopöe des betreffenden Staates zu entsprechen.

Die Antikoagulanslösung hat den Erfordernissen der nationalen Pharmakopöe des betreffenden Staates hinsichtlich der Grenzwerte für Schwermetalle, der Freiheit von Feststoffen, der Unschädlichkeit und der Pyrogenfreiheit zu entsprechen.

ANHANG

BIOLOGISCHE PRÜFUNG: GRENZWERTE UND METHODEN

A. Prüfung auf unzulässige Toxizität

(Siehe Abschnitt II Absatz 1 der Anlage): Grenzwert wie in den nationalen Pharmakopöen angegeben.

B. Prüfung auf Pyrogenfreiheit

(Siehe Abschnitt II Absatz 2 der Anlage): Grenzwert wie in den nationalen Pharmakopöen angegeben.

C. Prüfung auf hämolytische Aktivität in gepufferten Systemen

(Siehe Abschnitt II Absatz 3 der Anlage):

a) Grenzwert:

Eine Salzlösung, die in ihrer Elektrolyt-Osmolarität einer Lösung entspricht, die 5,0 g NCL pro Liter enthält, darf keine stärkere als eine 10prozentige Hämolyse bewirken; die Salzlösung mit 4,0 g pro Liter darf sich hinsichtlich des von ihr bewirkten Hämolysegrads um nicht mehr als 10% von der entsprechenden Kontrollösung unterscheiden.

b) Methode:

Aus der Pufferstammlösung für die Hämolyse werden drei Verdünnungen hergestellt: 30 ml Pufferstammlösung und 10 ml Wasser (Lösung a_0), 30 ml Pufferstammlösung und 20 ml Wasser (Lösung b_0) sowie 15 ml Pufferstammlösung und 85 ml Wasser (Lösung c_0).

In jedes von drei Zentrifugenröhrchen (1, 2 und 3) gibt man 1,40 ml Extrakt, in Röhrchen 1 zusätzlich 0,10 ml a_0 , in Röhrchen 2 zusätzlich 0,10 ml b_0 und in Röhrchen 3 zusätzlich 0,10 ml c_0 ; dadurch erhält man Salzlösungen, die in ihrer Elektrolyt-Osmolarität Lösungen entsprechen, die 5,0 (Röhrchen 1), 4,0 (Röhrchen 2) und 1,0 g NaCl pro Liter (Röhrchen 3) enthalten. In jedes Röhrchen werden 20 μ l frisches, gut gemischtes Heparinblut menschlichen Ursprungs gegeben. Die Röhrchen werden 40 Minuten lang in ein Wasserbad von 30° C ($\pm 1^\circ$ C) gebracht. Dann werden drei Lösungen hergestellt, die 3,0 ml a_0 und 12,0 ml Wasser (Lösung a_1), 4,0 ml b_0 und 11,0 ml Wasser (Lösung b_1) sowie 4,75 ml b_0 und 10,25 ml Wasser (Lösung c_1) enthalten.

In das erste Röhrchen gibt man 1,50 ml a_1 , in das zweite 1,50 ml b_1 und in das dritte 1,50 ml c_1 . Die Röhrchen werden fünf Minuten mit 2 000 bis 2 500 UpM in einer „swing-out“-Zentrifuge zentrifugiert. Gleichzeitig werden Kontrollösungen für jede Konzentration mit Wasser statt Extrakt hergestellt.

Die Extinktion des Überstandes wird bei 540 nm gegen Pufferstammlösung für die Hämolyse gemessen. Der

Hämolysegrad in Prozenten wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{E_{\text{exp}} \times 100}{E_{100\%}}$$

$E_{100\%}$ = Extinktion der Lösung, die 1,0 g Salz pro Liter enthält

E_{exp} = Extinktion der Lösungen, die 4,0 bzw. 5,0 g Salz pro Liter enthalten.

Pufferstammlösung für die Hämolyse

90,0 g Natriumchlorid, 13,7 g anhydriertes Dinatriummonohydrogenphosphat und 1,90 g anhydriertes Mononatriumdihydrogenphosphat werden in destilliertem Wasser gelöst und auf 1 000,0 ml verdünnt.

D. Prüfung auf Beeinflussung der In-vivo-Überlebenszeit roter Blutkörperchen

(Siehe Abschnitt II Absatz 4 der Anlage):

a) Grenzwert:

Mindestens 70% der roten Blutkörperchen von Vollblut menschlichen Ursprungs, das mit ACD-Antikoagulanslösung 21 Tage lang bei 4° bis 6° C aufbewahrt wurde, müssen nach der Transfusion eine Überlebensrate von 24 Stunden aufweisen. Diese kann mit einer der unter Buchstabe b) vorgeschlagenen Methoden bestimmt werden.

b) Empfohlene Methoden:

1. Methode ISO/TC/76/WGD/3, App. E

2. Ashby-Technik — Ashby, W.: The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man. J. Exp. Med. 29: 267—82, 1919.

Young, L. E., Platzer, R. F., und Rafferty, J. A.: Differential agglutination of human erythrocytes. J. Lab. Clin. Med. 32: 489—501, 1947.

3. Die Methode nach Gibson und Scheitlin — Gibson, J. G., und Scheitlin, W. A.: A method employing radio-active chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage. J. Lab. Clin. Med. 46: 679—88, 1955.

4. Die Methode nach Strumia — Strumia, M. M., Taylor, L., Sample, A. B., Colwell, L. S., und Dugan, A.:

Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51.
Blood 10: 429—40, 1955.

5. Die Cr⁵¹- und I¹²⁵-Technik — Button, L. N., Gibson, J. G. und Walter, C. W.: Simultaneous determina-

tion of the volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood.
Transfusion 5: 143—148, 1965.

6. Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival Studies Brit. J. Haemat. 21: 241, 1971.

Geschehen zu Straßburg am 19. April 1982.

Franz ARASEK
Generalsekretär

Beglaubigte Abschrift der im Archiv des Europarats hinterlegten einzigen Abschrift in französischer und englischer Sprache.

Erik HARREMOES
Direktor für Rechtsangelegenheiten des Europarats

ZUSATZPROTOKOLL ZU DEM EUROPÄISCHEN ÜBEREINKOMMEN

über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs

DIE MITGLIEDSTAATEN DES EUROPARATS,

die Vertragsparteien des Europäischen Übereinkommens vom 15. Dezember 1958 über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs sind (im folgenden als „Übereinkommen“ bezeichnet) —

gestützt auf Artikel 5 Absatz 1 des Übereinkommens, wonach „die Vertragsparteien alle notwendigen Maßnahmen“ treffen, „um die ihnen von den anderen Parteien zur Verfügung gestellten therapeutischen Substanzen menschlichen Ursprungs von allen Eingangsabgaben zu befreien“;

in der Erwägung, daß für die Mitgliedstaaten der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft die Verpflichtung zur Gewährung dieser Befreiung in die Zuständigkeit der Gemeinschaft fällt, die nach dem Vertrag, durch den sie gegründet wurde, die hierzu erforderlichen Befugnisse besitzt;

in der Erwägung, daß es zur Durchführung des Artikels 5 Absatz 1 des Übereinkommens erforderlich ist, daß die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft Vertragspartei des Übereinkommens werden kann —

SIND WIE FOLGT ÜBEREINGEKOMMEN:

Artikel 1

Die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft kann Vertragspartei des Übereinkommens werden, indem sie es unterzeichnet. Das Übereinkommen tritt für die Gemeinschaft am ersten Tag des Monats in Kraft, der auf die Unterzeichnung folgt.

Artikel 2

(1) Dieses Zusatzprotokoll liegt für die Vertragsparteien des Übereinkommens zur Annahme auf. Es tritt am ersten Tag des Monats in Kraft, der auf den Tag folgt, an dem die letzte der Vertragsparteien ihre Annahmeerkunde beim Generalsekretär des Europarats hinterlegt hat.

(2) Dieses Zusatzprotokoll tritt jedoch nach Ablauf von zwei Jahren nach dem Zeitpunkt in Kraft, zu dem es zur Annahme aufgelegt wurde, sofern nicht eine der Vertragsparteien einen Einwand gegen sein Inkrafttreten notifiziert hat. Ist ein solcher Einwand notifiziert worden, so findet Absatz 1 Anwendung.

Artikel 3

Vom Zeitpunkt seines Inkrafttretens an ist dieses Zusatzprotokoll Bestandteil des Übereinkommens. Von diesem Zeitpunkt an kann ein Staat nicht Vertragspartei des Übereinkommens werden, ohne gleichzeitig Vertragspartei des Zusatzprotokolls zu werden.

Artikel 4

Der Generalsekretär des Europarats notifiziert den Mitgliedstaaten des Europarats, allen dem Übereinkommen beigetretenen Staaten und der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft jede Annahme bzw. jeden Einwand im Sinne des Artikels 2 sowie den Zeitpunkt des Inkrafttretens dieses Zusatzprotokolls nach Artikel 2.

Der Generalsekretär notifiziert der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft auch jede Handlung, Notifikation oder Mitteilung im Zusammenhang mit diesem Übereinkommen.

Geschehen zu Straßburg am 29. September 1982 in englischer und französischer Sprache und zur Annahme aufgelegt am 1. Januar 1983. Jeder Wortlaut ist gleichermaßen verbindlich und wird in einer Urschrift im Archiv des Europarats hinterlegt. Der Generalsekretär des Europarats übermittelt allen Mitgliedstaaten des Europarats, allen zum Beitritt zu dem Übereinkommen eingeladenen Staaten und der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft beglaubigte Abschriften.

BESCHLUSS DES RATES

vom 25. Juni 1986

mit dem das Europäische Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung im Namen der Gemeinschaft angenommen wird

(86/347/EWG)

**DER RAT DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFTEN —**

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft,

auf Vorschlag der Kommission,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Das auf Anregung des Europarats ausgearbeitete Europäische Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung sieht in Artikel 5 Absatz 1 vor, daß die Vertragsparteien alle notwendigen Maßnahmen treffen, um die von den anderen Parteien zur Verfügung gestellten Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung von allen Eingangsabgaben zu befreien.

Jede autonome oder vertragsmäßige Abweichung vom Gemeinsamen Zolltarif fällt in die ausschließliche Zuständigkeit der Gemeinschaft.

Das Inkrafttreten des Zusatzprotokolls, aufgrund dessen die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft Vertragspartei des genannten Übereinkommens werden kann, erlaubt ihr, diese Zuständigkeit wahrzunehmen. Die in dem Übereinkommen vorgesehenen Abweichungen sind bereits im Rahmen der Gemeinschaftsbestimmungen über die Zollbefreiung gewährt.

Daher empfiehlt es sich, daß die Gemeinschaft Vertragspartei des Übereinkommens wird —

BESCHLIESST:*Artikel 1*

Das Europäische Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung wird im Namen der Gemeinschaft angenommen.

Der Wortlaut des Übereinkommens ist diesem Beschluß beigefügt.

Artikel 2

Der Präsident des Rates wird ermächtigt, die Personen zu bestellen, die befugt sind, das Übereinkommen rechtsverbindlich für die Gemeinschaft zu unterzeichnen.

Geschehen zu Luxemburg am 25. Juni 1985.

*Im Namen des Rates
Der Präsident***G. BRAKS**

ÜBERSETZUNG

EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN

über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung

DIE REGIERUNGEN DER MITGLIEDSTAATEN DES EUROPARATS, DIE DIESES ÜBEREINKOMMEN UNTERZEICHNEN —

in der Erwägung, daß Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung nur in beschränkten Mengen verfügbar sind,

in der Erwägung, daß es höchst erwünscht ist, wenn sich die Mitgliedstaaten im Bedarfsfall im Geist europäischer Solidarität bei der Beschaffung von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung gegenseitig unterstützen,

in der Erwägung, daß diese gegenseitige Unterstützung nur dann möglich ist, wenn Beschaffenheit und Verwendung dieser Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung gemeinsam von den Mitgliedstaaten aufgestellten Vorschriften unterworfen sind und die notwendigen Erleichterungen und Ausnahmen für ihre Einfuhr gewährt werden —

SIND WIE FOLGT ÜBEREINGEKOMMEN:

Artikel 1

Im Sinne dieses Übereinkommens bedeutet der Ausdruck „Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung“ Reagenzien menschlichen, tierischen, pflanzlichen und sonstigen Ursprungs zur Blutgruppenbestimmung und zur Feststellung von Blutunverträglichkeiten.

Jede Vertragspartei kann bei der Unterzeichnung dieses Übereinkommens oder bei der Hinterlegung ihrer Ratifikations-, Genehmigungs- oder Beitrittsurkunde durch eine an den Generalsekretär des Europarats gerichtete Erklärung die Anwendung dieses Übereinkommens auf Reagenzien menschlichen Ursprungs zur Blutgruppenbestimmung beschränken. Die Erklärung kann jederzeit durch eine an den Generalsekretär des Europarats gerichtete Notifikation zurückgenommen werden.

Artikel 2

Die Vertragsparteien verpflichten sich, Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung gegen Erstattung der Kosten ihrer Gewinnung, Zubereitung und Beförderung sowie gegebenenfalls des Kaufpreises anderen Vertragsparteien, die ihrer dringend bedürfen, zu überlassen, sofern sie selbst über ausreichende Vorräte für ihren eigenen Bedarf verfügen.

Artikel 3

Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung werden anderen Vertragsparteien nur unter der Bedingung zur Verfügung gestellt, daß damit keinerlei Gewinn verbunden ist, daß sie nur für medizinische Zwecke verwendet und

nur an von den beteiligten Regierungen bezeichnete Stellen geliefert werden.

Artikel 4

Die Vertragsparteien gewährleisten, daß die Bestimmungen des Protokolls zu diesem Übereinkommen beachtet werden.

Sie beachten ferner die von ihnen angenommenen einschlägigen internationalen Standardbestimmungen.

Jeder Sendung von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung ist eine Bescheinigung darüber beizufügen, daß sie gemäß den Vorschriften des Protokolls hergestellt wurden. Diese Bescheinigung entspricht dem in der Anlage zu dem Protokoll wiedergegebenen Muster.

Das Protokoll und seine Anlage stellen eine Verwaltungsvereinbarung dar, die von den Regierungen der Vertragsparteien dieses Übereinkommens geändert oder ergänzt werden kann.

Artikel 5

Die Vertragsparteien treffen alle notwendigen Maßnahmen, um die ihnen von anderen Vertragsparteien zur Verfügung gestellten Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung von allen Eingangsabgaben zu befreien.

Sie treffen ferner alle notwendigen Maßnahmen, um sicherzustellen, daß diese Substanzen den in Artikel 3 bezeichneten Empfängern schnell und auf dem kürzesten Wege zugehen.

Artikel 6

Die Vertragsparteien übermitteln einander über den Generalsekretär des Europarats eine Liste der Stellen, die zur Ausstellung der in Artikel 4 vorgesehenen Bescheinigung befugt sind.

Sie übermitteln ferner eine Liste der Stellen, die zur Verteilung der eingeführten Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung befugt sind. Diese Stellen sollten nach Möglichkeit mit den in Artikel 6 des Europäischen Übereinkommens über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs bezeichneten Stellen identisch sein.

Artikel 7

Dieses Übereinkommen liegt für die Mitglieder des Europarats zur Unterzeichnung auf; sie können Vertragspartei werden, indem sie es

- a) ohne Vorbehalt der Ratifizierung oder Genehmigung unterzeichnen oder
- b) unter Vorbehalt der Ratifizierung oder Genehmigung unterzeichnen und später ratifizieren oder genehmigen.

Die Ratifikations- oder Genehmigungsurkunden werden beim Generalsekretär des Europarats hinterlegt.

Artikel 8

Dieses Übereinkommen tritt einen Monat nach dem Tag in Kraft, an dem drei Mitglieder des Rates es nach Artikel 7 ohne Vorbehalt der Ratifizierung oder Genehmigung unterzeichnet oder es ratifiziert oder genehmigt haben.

Für jedes Mitglied, das dieses Übereinkommen später ohne Vorbehalt der Ratifizierung oder Genehmigung unterzeichnet oder es ratifiziert oder genehmigt, tritt es einen Monat nach seiner Unterzeichnung oder der Hinterlegung der Ratifikations- oder Genehmigungsurkunde in Kraft.

Zu Urkund dessen haben die von ihren Regierungen hierzu gehörig befugten Unterzeichner dieses Übereinkommen unterschrieben.

Geschehen zu Straßburg am 14. Mai 1962 in englischer und französischer Sprache, wobei jeder Wortlaut gleichermaßen verbindlich ist, in einer Urschrift, die im Archiv des Europarats hinterlegt wird. Der Generalsekretär übermittelt allen Unterzeichnerregierungen und beitretenden Regierungen beglaubigte Abschriften.

Artikel 9

Nach Inkrafttreten dieses Übereinkommens kann das Ministerkomitee des Europarats jeden Nichtmitgliedstaat einladen, dem Übereinkommen beizutreten. Der Beitritt wird einen Monat nach Hinterlegung der Beitrittsurkunde beim Generalsekretär des Europarats wirksam.

Artikel 10

Der Generalsekretär des Europarats notifiziert den Mitgliedern des Rates und den beitretenden Staaten

- a) den Zeitpunkt des Inkrafttretens dieses Übereinkommens und die Namen der Mitglieder, die es ohne Vorbehalt der Ratifizierung oder Genehmigung unterzeichnet oder es ratifiziert oder genehmigt haben;
- b) die Hinterlegung jeder Beitrittsurkunde nach Artikel 9;
- c) jede nach Artikel 1 Absatz 2 eingegangene Erklärung oder Notifikation;
- d) jede nach Artikel 11 eingegangene Notifikation und den Zeitpunkt, zu dem sie wirksam wird;
- e) jede Änderung des Protokolls und seiner Anlage nach Artikel 4 Absatz 4.

Artikel 11

Dieses Übereinkommen gilt für unbegrenzte Zeit.

Jede Vertragspartei kann dieses Übereinkommen unter Einhaltung einer Frist von einem Jahr durch Anzeige an den Generalsekretär des Europarats kündigen.

PROTOKOLL ZU DEM EUROPÄISCHEN ÜBEREINKOMMEN
über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

1. Spezifität

Ein Reagenz zur Blutgruppenbestimmung muß mit allen getesteten Blutproben reagieren, die das Antigen enthalten, das dem Antikörper oder einer anderen auf dem Etikett angegebenen Substanz homolog ist.

Wird ein Reagenz in der vom Hersteller empfohlenen Weise verwendet, so dürfen folgende Faktoren oder Erscheinungen nicht auftreten:

- a) hämolytische Eigenschaften;
- b) Antikörper oder sonstige Substanzen, außer denen, die auf dem Etikett angegeben sind;
- c) bakterielle Produkte, die möglicherweise falsche positive oder falsche negative Reaktionen verursachen;
- d) Pseudoagglutination durch Geldrollenbildung;
- e) Zonenphänomen (Prozone).

2. Wirksamkeit

Der Titer wird durch immer erneute Verdünnung des zu untersuchenden Reagenzes auf das doppelte

in einem geeigneten Medium gemessen. Jeder Verdünnung wird die gleiche Menge einer Erythrozyten-Aufschwemmung hinzugefügt. Der Titer ist der reziproke Wert der Zahl der stärksten Serumverdünnung, in der eine Reaktion auftritt; die Verdünnung wird ausschließlich des Volumens der Blutkörperchenaufschwemmung in dem Gesamtvolumen berechnet.

Bei Anti-A, Anti-B oder sonstigen Reagenzien, die auf Objektträgern verwendet werden sollen, wird die Aktivität durch die Zeit ausgedrückt, die für eine Agglutination auf einem Objektträger erforderlich ist.

3. Internationale Normen und internationale Einheiten

Die Weltgesundheitsorganisation hat für Anti-A und Anti-B sowie inkomplette Anti-D-Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung Internationale Normen festgelegt, und für Reagenzien anderer Spezifität werden zur Zeit Normen ausgearbeitet. Ein Internationales Standardpräparat enthält laut Definition eine bestimmte Anzahl Internationaler Einheiten pro mg oder ml, und diese Definition ist unabhängig von den Titern, die bei einzelnen Zubereitungen roter Blutkörperchen beobachtet werden⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Die Wirksamkeit der Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung der meisten Spezifitäten wird als Agglutinationstiter ausgedrückt, der in einer Serie von Verdünnungen bei einer Erythrozytenaufschwemmung beobachtet wird. Der Titer gibt die Verdünnung des Reagenzes in der letzten Mischung innerhalb einer Serie an, bei der eine mikroskopisch sichtbare Agglutination auftritt.

Die Wirksamkeit der Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung, für die Internationale Standardpräparate vorhanden sind (zur Zeit Anti-A und Anti-B sowie inkomplettes Anti-D), kann auf der Grundlage der Titration des unbekanntes Reagenzes im Vergleich zum Internationalen Standardpräparat oder einem staatlichen Normenpräparat in Internationalen Einheiten (Siehe Bulletin WHO OMS 1954, 10, 937, 941 — 1950, 3, 301.) ausgedrückt werden.

Die Internationalen Standardpräparate von Sera zur Blutgruppenbestimmung werden in Ampullen mit menschlichem Trockenserum verteilt. Bringt man sie wieder auf ein Volumen von 1 ml, so enthalten die Anti-A und Anti-B Seren laut Definition 256 Internationale Einheiten pro ml. Die Präparate sind kostenlos von dem Internationalen Laboratorium für biologische Normen der Weltgesundheitsorganisation, Statens Serum Institut, Kopenhagen, erhältlich.

Die folgende Tabelle zeigt ein Beispiel für eine vergleichende Titration des Internationalen Standardserums Anti-A (S) und eines „unbekanntes“ Anti-A-Reagenzes (U) gegen rote Blutkörperchen A₁ und rote Blutkörperchen A₂B.

	Serum S	Reagenz U	Serum S	Reagenz U
Blutkörperchen A ₁	1 : 512	1 : 128	256	64
Blutkörperchen A ₂ B	1 : 32	1 : 16	256	128
	Titer (beobachtet)	Titer (beobachtet)	Einheiten (laut Definition)	Einheiten (laut Vergleich)

4. Haltbarkeit und Verfalldatum

Wird ein Reagenz unter den vom Hersteller empfohlenen Bedingungen gelagert, so sollen seine erforderlichen Eigenschaften mindestens ein Jahr lang erhalten bleiben.

Das Verfalldatum eines Reagenzes in flüssiger Form laut Etikett liegt höchstens ein Jahr nach dem letzten zufriedenstellenden Wirksamkeitstest. Durch Wiederholung des Wirksamkeitstests kann das Verfalldatum um jeweils ein Jahr hinausgeschoben werden.

Das auf dem Etikett anzugebende Verfalldatum für Trockenreagenzien richtet sich nach den Ergebnissen der Haltbarkeitsversuche; es ist von den staatlichen Aufsichtsbehörden zu genehmigen.

5. Konservierung

Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung können in flüssiger oder getrockneter Form konserviert werden. Trockenreagenzien werden in einer Atmosphäre von inertem Gas oder in einem Vakuum aufbewahrt, und zwar in dem Glasbehälter, in dem sie getrocknet worden sind und der so verschlossen wird, daß keine Feuchtigkeit eindringen kann. Ein Trockenreagenz darf höchstens 0,5 v. H. seines Gewichts verlieren, wenn es durch weiteres Trocknen über Phosphorpentoxid bei einem Druck von nicht mehr als 0,02 mm Hg innerhalb 24 Stunden getestet wird.

Reagenzien sind unter aseptischen Bedingungen herzustellen und von bakterieller Verunreinigung freizuhalten. Zur Vermeidung von Bakterienwachstum kann die zuständige staatliche Behörde bestimmen, daß dem Reagenz (oder den mit den Trockenreagenzien gelieferten Lösungsmitteln) ein Antiseptikum und/oder Antibiotikum hinzugefügt wird, sofern das Reagenz mit der hinzugefügten Substanz weiterhin die Voraussetzungen an Spezifität und Wirksamkeit erfüllt.

Sera menschlichen Ursprungs zur Blutgruppenbestimmung müssen mindestens 2,5 mg Eiweiß-Stickstoff pro ml flüssigen oder wiederaufgelösten Serums enthalten.

Die Reagenzien, gleichgültig, ob in flüssiger Form oder nach der Wiederauflösung, müssen transparent sein und dürfen weder Sedimente noch Gele oder sichtbare Teilchen enthalten.

6. Färbung

Die für den internationalen Austausch bestimmten Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung sollen möglichst nicht künstlich gefärbt werden, zumindest solange nicht, bis ein Internationales Übereinkommen über ein einheitliches System zustande gekommen ist. Etwaige zugefügte färbende Substanzen dürfen die spezifische Reaktion nicht beeinträchtigen.

7. Verteilung und Menge

Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung sind auf solche Weise und in solchen Mengen zu verteilen, daß das in einem Behälter befindliche Reagenz

nicht nur zur Durchführung von Tests mit den unbekanntem Blutkörperchen, sondern auch zur Durchführung von Tests mit positiven und negativen Kontroll-Blutkörperchen ausreicht. Die in einem Behälter befindliche Menge muß so groß sein, daß der Inhalt gegebenenfalls zur Durchführung der in diesem Protokoll beschriebenen Wirksamkeits-Tests verwendet werden kann.

8. Aufzeichnungen und Proben

Das Herstellerlaboratorium hat über alle Produktionsstufen und Kontrollen der Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung schriftliche Aufzeichnungen zu führen. Angemessene Proben aller ausgegebenen Reagenzien sind so lange vom Laboratorium aufzubewahren, bis mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, daß die Charge nicht mehr verwendet wird.

9. Einteilung der Reagenzien

Die zur Blutgruppenbestimmung verwendeten Reagenzien können Substanzen menschlichen, tierischen, pflanzlichen (oder mineralischen) Ursprungs enthalten; einige von diesen stellen den wirksamen Anteil dar, die anderen sind die notwendigen Hilfsmittel zur Verstärkung der Wirksamkeit und Erhaltung der Stabilität des Reagenzes.

Aus technischen Gründen sind diese Reagenzien nach dem Ursprung ihres wirksamen Anteils in drei Gruppen eingeteilt. Das bedeutet nicht, daß die Reagenzien menschlichen Ursprungs ausschließlich Substanzen menschlichen Ursprungs enthalten oder daß tierische oder pflanzliche Reagenzien keine Substanzen menschlichen Ursprungs enthalten können.

10. Etikette, Gebrauchsanweisungen und Bescheinigungen

Auf jedem einzelnen Behälter ist ein schwarz auf weiß gedrucktes Etikett in englischer und französischer Sprache zu befestigen, das folgende Angaben enthält:

1. Name und Anschrift des Herstellers,
2. Name des Reagenzes laut Überschrift in der entsprechenden Beschreibung,
3. Name und Menge des Antiseptikums und/oder Antibiotikums, falls vorhanden, bzw. Angabe des Nichtvorhandenseins,
4. die Menge oder, bei getrockneten Reagenzien, die Menge und Zusammensetzung der zur Wiederauflösung benötigten Flüssigkeit,
5. Verfalldatum,
6. Chargennummer.

Außerdem hat dieses Etikett oder das Etikett auf dem Karton, in dem sich die einzelnen Behälter befinden, oder die den Behältern beigefügte Gebrauchsanweisung folgende Angaben zu enthalten:

1. Vollständiger Name und Anschrift des Herstellers,
2. Name des Reagenzes laut Überschrift in der entsprechenden Beschreibung,

3. die Menge oder, bei getrockneten Reagenzien, die Menge und Zusammensetzung der zur Wiederauflösung benötigten Flüssigkeit,
4. Datum des letzten Wirksamkeitstests,
5. (gegebenenfalls) Verfalldatum,
6. Chargennummer,
7. angemessene Beschreibung der vom Hersteller empfohlenen Verwendungsmethode,
8. Angaben über Aufbewahrungsbedingungen für ungeöffnete Ampullen und Vorsichtsmaßnahmen nach dem Öffnen,

9. genaue Angaben über die Zusammensetzung, gegebenenfalls auch über das Antiseptikum und/oder Antibiotikum,

10. Hinweis auf den Gehalt oder das Nichtvorhandensein von Stoffen menschlichen Ursprungs.

Jeder Sendung ist eine Bescheinigung gemäß Artikel 4 des Übereinkommens entsprechend der Anlage zu diesem Protokoll beizufügen. Muster für die Etiketten und Gebrauchsanweisungen sind diesem Protokoll beigelegt.

BESONDERE BESTIMMUNGEN

A. SERA MENSCHLICHEN URSPRUNGS ZUR BLUTGRUPPENBESTIMMUNG

a) SERA MENSCHLICHEN URSPRUNGS FÜR DIE BESTIMMUNG DER A B 0-Gruppen

i) Anti-A Serum zur Blutgruppenbestimmung (menschlich)

Anti-A Serum wird aus dem Blut ausgewählter Personen der Gruppe B gewonnen, die durch rote Blutkörperchen oder durch spezifische Substanzen der Gruppe A immunisiert sein können. Anti-A Serum agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die A-Antigen enthalten, d. h. diejenigen der Gruppe A und AB einschließlich der Untergruppe A_1 , A_2 , A_1B und A_2B . Es agglutinieren keine menschlichen roten Blutkörperchen, die kein A-Antigen enthalten, d. h. diejenigen der Blutgruppen 0 und B.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-A Serum ist parallel zu dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat getrennt gegen Aufschwemmungen von A_1 -, A_2 - und A_2B -Blutkörperchen zu titrieren. Die Wirksamkeit des Serums darf in keinem Fall weniger als 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-A Serum auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 5- bis 10prozentigen Aufschwemmung von A_1 -, A_2 - und A_2B -Blutkörperchen gemischt, so soll die Agglutination bei jeder Aufschwemmung innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn der gleiche Versuch mit dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

ii) Anti-B Blutgruppenserum (menschlich)

Anti-B Serum wird aus dem Blut ausgewählter Personen der Gruppe A gewonnen, die durch rote Blutkörperchen oder durch spezifische Substanzen der Gruppe B immunisiert sein können. Anti-B Serum agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die B-Antigen enthalten, d. h. diejenigen der Blutgruppen B und AB; es agglutiniert keine menschlichen roten Blutkörperchen, die kein B-Antigen enthalten, d. h. diejenigen der Blutgruppen 0 und A.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-B Serum ist parallel zu dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat gegen eine Aufschwemmung von B-Blutkörperchen zu titrieren. Die Wirksamkeit des Serums darf nicht weniger als 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-B Serum auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 5- bis 10prozentigen Aufschwemmung von B-Blutkörperchen gemischt, so muß die Agglutination innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn der gleiche Versuch mit dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder mit einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

iii) Anti-A plus Anti-B (Gruppe 0) Blutgruppenserum (menschlich)

Anti-A + Anti-B (Gruppe 0) Serum wird aus dem Blut ausgewählter Personen der Gruppe 0 ge-

wonnen, die durch rote Blutkörperchen oder spezifische Substanzen der Gruppe A und der Gruppe B immunisiert sein können. Anti-A + Anti-B (Gruppe 0) Serum agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die Agglutinogene A und/oder B enthalten, d. h. diejenigen der Gruppe A einschließlich der Untergruppen A_1 und A_2 der Gruppe B und der Gruppe AB einschließlich der Untergruppen A_1B und A_2B ; es agglutiniert keine menschlichen roten Blutkörperchen, die keine Agglutinogene A oder B enthalten, d. h. diejenigen der Gruppe 0. Es agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die das A_x (A_y oder A_o)-Antigen enthalten (die im allgemeinen durch Anti-A Serum von Blutspendern der Gruppe B nicht agglutiniert werden).

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-A + Anti-B (Gruppe 0) Serum ist parallel zu dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat, getrennt gegen Aufschwemmungen von A_1 und A_2 Blutkörperchen zu titrieren. Ferner ist es parallel zu dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat gegen eine Aufschwemmung von B-Blutkörperchen zu titrieren.

Die Wirksamkeit des Serums darf in keinem Fall weniger als 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Unverdünnt verwendetes Anti-A + Anti-B (Gruppe 0) Blutserum muß ebenfalls eine leicht erkennbare Agglutination der Blutkörperchen der Gruppe A_x (A_y oder A_o) hervorrufen.

Bestimmung der Avidität

Wird ein Anti-A + Anti-B (Gruppe 0) Serum auf einem Objektträger mit gleichen Mengen von 5- bis 10prozentigen Aufschwemmungen von A_1 und A_2 Blutkörperchen gemischt, so muß die Agglutination innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn die gleichen Versuche mit dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder mit einem Standardpräparat gleicher Aktivität durchgeführt werden. Wird Anti-A + Anti-B (Gruppe 0) Serum auf einen Objektträger mit einer gleichen Menge von 5- bis 10prozentigen Aufschwemmung von B-Blutkörperchen gemischt, so muß die Agglutination innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn der gleiche Versuch mit dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird. Wird ein Anti-A + ein Anti-B (Gruppe 0) Serum auf einem Objektträger mit der gleichen

Menge einer 5- bis 10prozentigen Aufschwemmung von A_x (A_y oder A_o) Blutkörperchen gemischt, so muß die Agglutination innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur von 18 bis 25°C auftreten.

b) SERA MENSCHLICHEN URSPRUNGS ZUR RH-BLUTGRUPPENBESTIMMUNG

Anti-Rh Blutgruppenserum jeder Spezifität können zu einer von zwei Arten gehören, die sich durch die Voraussetzungen unterscheiden, unter denen eine Agglutination homologer Blutkörperchen erreicht wird. Bestimmte Sera, die als „komplett“ bezeichnet werden, agglutinieren Blutkörperchen in einer Kochsalzlösung. Mit anderen, die als „inkomplett“ bezeichnet werden, kann eine Agglutination nur bei Vorhandensein bestimmter Kolloide wie etwa Rinderalbumin oder mit Hilfe sonstiger besonderer Methoden erreicht werden. Die Sera sollen unter den Bedingungen verwendet werden, die das herstellende Laboratorium angibt.

Einige „inkomplette“ Sera agglutinieren auf Objektträgern auch homologe rote Blutkörperchen, die in ihrem eigenen Serum oder Plasma aufgeschwemmt sind.

Die folgenden Anforderungen an die Wirksamkeit von Sera zur Bestimmung der Rh-Gruppe sind möglicherweise zu ändern, wenn Internationale Standardpräparate zur Verfügung stehen.

i) Anti-D (Anti-Rh_D) Blutgruppenserum (menschlich)

Anti-D Serum wird aus dem Blut einer oder mehrerer Personen gewonnen, die durch das Antigen D des Rh-Systems immunisiert sind. Es reagiert mit menschlichen roten Blutkörperchen, die das Antigen D enthalten, jedoch nicht mit menschlichen roten Blutkörperchen, die das Antigen D nicht enthalten.

Wirksamkeit

Titration

„Komplette“ Anti-D Sera müssen einen Titer von mindestens 1 : 32 gegenüber CcDee Blutkörperchen in einer 0,9prozentigen Kochsalzlösung haben.

Ein „inkomplettes“ Anti-D Serum ist parallel zu dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des inkompletten Anti-D (Anti-Rh_D) Serums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat gegenüber CcDee Blutkörperchen zu filtrieren. Es muß eine Wirksamkeit von nicht weniger als 32 Internationalen Einheiten haben. Neben einer Reaktion mit allen roten Blutkörperchen, die das Antigen D enthalten, soll das Serum nach Möglichkeit mit Blutkörperchen, die D^o-Antigen enthalten, reagieren.

Bestimmung der Avidität

Anti-D Sera, die zur Verwendung von Objektträgern gemäß dem Test nach Diamond und Abel-

son bestimmt sind, müssen, nachdem sie auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 40- bis 50prozentigen Aufschwemmung von CcDee-Blutkörperchen bei etwa 40 °C gemischt sind, innerhalb von 30 Sekunden eine sichtbare Agglutination aufweisen, und die Agglutination muß innerhalb von 120 Sekunden vollständig sein.

ii) Anti-C-(Anti-rh') Blutgruppenserum (menschlich)

Anti-C Serum wird aus dem Blut einer oder mehrerer Personen gewonnen, die durch das Agglutinogen C des Rh-Systems immunisiert sind. Es reagiert mit Aufschwemmungen menschlicher roter Blutkörperchen, die das Antigen C enthalten, jedoch nicht mit menschlichen roten Blutkörperchen, die das C-Antigen nicht enthalten. In diesem Zusammenhang gilt das C^w-Antigen als zum C-Antigen gehörend.

Die meisten diagnostischen Anti-C Sera enthalten sowohl „komplettes“ Anti-C als auch „inkomplettes“ Anti-D. Diese Sera sind deshalb für das C-Antigen nur dann spezifisch, wenn die getesteten Blutkörperchen in einer 0,9prozentigen Kochsalzlösung aufgeschwemmt sind.

Wirksamkeit

Titration

Der Titer der Anti-C Sera („komplette“ oder „inkomplette“) muß mindestens 1 : 8 gegenüber Ccddee-Blutkörperchen betragen.

Bestimmung der Avidität

Anti-C Sera, die zur Verwendung auf Objektträgern gemäß dem Test nach Diamond und Abelson bestimmt sind (und keine Form von Anti-D enthalten dürfen), müssen, wenn sie auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 40- bis 50prozentigen Aufschwemmung von Ccddee-Blutkörperchen bei etwa 40 °C gemischt sind, innerhalb von 30 Sekunden eine sichtbare Agglutination aufweisen, und die Agglutination muß innerhalb von 120 Sekunden vollständig sein.

iii) Anti-E (Anti-rh'') Blutgruppenserum (menschlich)

Anti-E Serum wird aus dem Blut einer oder mehrerer Personen gewonnen, die durch das Antigen E des Rh-Systems immunisiert sind. Es

reagiert mit menschlichen roten Blutkörperchen, die E-Antigen enthalten.

Wirksamkeit

Titration

Anti-E Sera („komplette“ oder „inkomplette“) sollen einen Titer von mindestens 1 : 8 gegenüber CcddEe-Blutkörperchen haben.

Bestimmung der Avidität

Anti-E Sera, die zur Verwendung auf Objektträgern gemäß dem Test nach Diamond und Abelson bestimmt sind (und in keiner Form Anti-D enthalten dürfen), müssen, wenn sie auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 40- bis 50prozentigen Aufschwemmung von CcddEe-Blutkörperchen bei etwa 40 °C gemischt sind, innerhalb von 30 Sekunden eine sichtbare Agglutination aufweisen, und die Agglutination muß innerhalb von 120 Sekunden abgeschlossen sein.

iv) Anti-D + -C (Anti-Rh₀rh') Blutgruppenserum (menschlich)

Anti-D + -E (Anti-Rh₀rh'') Blutgruppenserum (menschlich)

Sera der Spezifität Anti-D+-C und der Spezifität Anti-D+-E können unmittelbar aus dem Blut immunisierter Personen gewonnen werden oder können durch Mischen von Anti-D mit Anti-C oder Anti-E Serum hergestellt werden. In einem gegebenen Serum müssen beide Antikörper unter den vom Hersteller festgelegten Reaktionsbedingungen gleichzeitig wirksam sein. Jedes Serum muß bei allen denjenigen roten Blutkörperchen eine Reaktion hervorrufen, die bei einem der beiden Antikörper, aus denen sich das Serum zusammensetzt, eine Reaktion zeigen würde; bei roten Blutkörperchen, die weder C- noch D-Antigen im Falle von Anti-D+-C und weder D- noch E-Antigen im Falle von Anti-D+-E enthalten, dürfen sie jedoch keine Reaktion bewirken. Die Titer dürfen nicht niedriger sein als die, wie sie bei den beiden Antikörpern, aus denen sich das Serum zusammensetzt, gefordert werden; im Falle von Anti-D+-C (eine häufige Kombination im Serum immunisierter Personen) soll der Anti-C Titer jedoch nach Möglichkeit nicht weniger als 1 : 32 und im Falle von Anti-D+-E soll der Anti-E Titer nach Möglichkeit nicht weniger als 1 : 8 betragen. Ist ein Serum zur Verwendung auf Objektträgern gemäß dem Test nach Diamond und Abelson bestimmt, so soll die Agglutinationszeit bei allen Arten roter Blutkörperchen, die eine Reaktion zeigen, nicht geringer sein als bei den anteiligen Antikörpern.

B. REAGENZIEN NICHTMENSCHLICHEN URSPRUNGS

a) SERA TIERISCHEN URSPRUNGS

i) Anti-A Blutgruppenserum (tierisch)

Anti-A Serum wird aus dem Blut von Tieren gewonnen, die durch Blutkörperchen oder spezifische Substanzen der Gruppe A immunisiert sein können. Anti-A Serum agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die A-Antigen enthalten, das heißt diejenigen der Blutgruppen A und AB einschließlich der Untergruppen A₁, A₂, A₁B und A₂B; es agglutiniert keine menschlichen roten Blutkörperchen, die kein A-Antigen enthalten, das heißt diejenigen der Blutgruppen 0 und B.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-A Serum ist, parallel zu dem wiederaufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat, getrennt mit Aufschwemmungen von A₁, A₂ und A₂B roten Blutkörperchen zu titrieren (1). Die Wirksamkeit des Serums darf in keinem Fall weniger als 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-A Serum auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 5- bis 10prozentigen Aufschwemmung von A₁-, A₂- und A₂B-Blutkörperchen gemischt, so muß die Agglutination bei jeder Aufschwemmung innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn der gleiche Versuch mit dem wiederaufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

ii) Anti-B Blutgruppenserum (tierisch)

Anti-B Serum wird aus dem Blut von Tieren gewonnen, die durch rote Blutkörperchen oder spezifische Substanzen der Blutgruppe B immunisiert sein können. Anti-B Serum agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die B-Antigen enthalten, das heißt diejenigen der Blutgruppen B und AB; es agglutiniert keine menschlichen roten Blutkörperchen, die kein B-Antigen enthalten, das heißt diejenigen der Blutgruppen 0 und A.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-B Serum ist, parallel zu dem wiederaufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat, mit einer Aufschwemmung von Blutkörperchen der Gruppe B zu titrieren (1). Die Wirksamkeit des Serums darf nicht weniger als 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-B Serum auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 5- bis 10prozentigen Aufschwemmung von B-Blutkörperchen gemischt, so muß die Agglutination innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn der gleiche Versuch mit dem wiederaufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder mit einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

iii) Anti-Human-Globulin-Serum (tierisch) (2)

Anti-Human-Globulin-Serum zur Verwendung in der Blutgruppenserologie muß agglutinierende Antikörper gegen IgG Globulin und agglutinierende Antikörper gegen Komplementfaktoren enthalten. Es wird aus dem Blut von Tieren gewonnen, die durch Einspritzung von menschlichen Serumproteinen immunisiert sind. Es muß alle mit menschlichem IgG Globulin und/oder Komplementfaktoren beladenen menschlichen roten Blutkörperchen agglutinieren. Wird es nach Vorschrift des Herstellers verwendet, so agglutiniert es keine unbeladenen menschlichen roten Blutkörperchen, gleichgültig, welcher Blutgruppe sie angehören.

Spezialität

Die Spezialität eines Anti-Human-Globulin-Serums zur Verwendung in der Blutgruppenserologie muß mit menschlichen roten Blutkörperchen getestet werden, die mit verschiedenen Antikörpern beladen sind, das heißt, rote Blutkörperchen, die mit menschlichen inkompletten Anti-D-, Anti-K- und Anti-Fya-Antikörpern sensibilisiert sind, rote Blutkörperchen, die bei Vorhandensein von frischem Menschenserum mit komplement bindenden inkompletten Anti-

(1) Das Internationale Standardpräparat ist menschlichen Ursprungs; ein gegebenenfalls verwendetes entsprechendes Vergleichspräparat kann menschlichen oder nichtmenschlichen Ursprungs sein.

(2) Coombs, R. R. A.; Mourant, A. E. und Race, R. R. (1945); Lancet, II, 15. Coombs, R. R. A.; Mourant, A. E. und Race, R. R. (1945); Brit. J. exp. Path., 26, 255.

Le^a Antikörpern sensibilisiert sind, und rote Blutkörperchen, die mit den vorgenannten „inkompletten Kälte-Antikörpern“ sensibilisiert sind, und mit Tannin behandelte rote Blutkörperchen, die mit menschlichem IgG Globulin sensibilisiert sind, und schließlich mit 10 verschiedenen Proben unbeladener menschlicher roter Blutkörperchen mit und ohne A- und B-Antigene.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-Human-Globulin-Serum muß in der gelieferten Form oder in der auf dem Etikett angegebenen Verdünnung eine starke Agglutination der roten Blutkörperchen verursachen, die mit menschlichen inkompletten Anti-D-Sera mit einem Titer von 1:4 (oder weniger) beladen sind, wenn die Titration mit D-positiven Blutkörperchen nach der „Albumin-Replacement“-Methode durchgeführt wird. In derselben Verdünnung muß es die mit ausgesucht schwachen Anti-K Antikörpern sensibilisierten K-positiven menschlichen roten Blutkörperchen und die mit ausgesucht schwachen Anti-Fy^a Antikörpern sensibilisierten Fy^a-positiven roten Blutkörperchen agglutinieren.

In derselben oder einer anderen auf dem Etikett angegebenen Verdünnung muß es auch menschliche rote Blutkörperchen agglutinieren, die in Gegenwart von frischem Menschenserum mit schwachen komplement bindenden inkompletten Anti-Le^a Antikörpern sensibilisiert sind.

Für den klinischen Gebrauch sollte die Beladung mit allen Arten der oben genannten inkompletten Antikörper mit einer einzigen Verdünnung des Anti-Human-Globulin-Serums nachweisbar sein.

b) BLUTGRUPPENREAGENZEN PFLANZLICHEN URSPRUNGS

i) Anti-A Blutgruppenreagenz (pflanzlich)

Anti-A Reagenz wird durch Extraktion aus dem Samen oder anderen Teilen einer geeigneten Pflanze und gegebenenfalls anschließender Reinigung gewonnen. Das Anti-A Reagenz agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die A-Antigene enthalten, das heißt diejenigen der Blutgruppen A und AB einschließlich der Untergruppen A₁, A₂, A₁B und A₂B; es agglutiniert keine menschlichen roten Blutkörperchen, die kein A-Antigen enthalten, das heißt diejenigen der Blutgruppen 0 und B.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-A Reagenz ist parallel zu dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichs-

präparat, getrennt gegen Aufschwemmungen von A₁-, A₂- und A₂B-Blutkörperchen zu titrieren ⁽¹⁾.

Die Wirksamkeit des Reagenzes darf in keinem Fall weniger als 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-A Reagenz auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 5- bis 10prozentigen Aufschwemmung von A₁-, A₂- und A₂B-Blutkörperchen gemischt, so muß die Agglutination bei jeder Aufschwemmung innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn der gleiche Versuch mit dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder mit einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

ii) Anti-B Blutgruppenreagenz (pflanzlich)

Anti-B Reagenz wird durch Extraktion aus dem entsprechenden Teil einer geeigneten Pflanze und gegebenenfalls anschließender Reinigung gewonnen. Das Anti-B Reagenz agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die Agglutinogen B enthalten, das heißt diejenigen der Blutgruppen B und AB; es agglutiniert keine menschlichen roten Blutkörperchen, die kein Agglutinogen B enthalten, das heißt diejenigen der Blutgruppen 0 und A.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-B Reagenz ist parallel zu dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat gegen eine Aufschwemmung von B-Blutkörperchen zu titrieren ⁽¹⁾.

Die Wirksamkeit des Reagenzes muß mindestens 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-B Reagenz auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 5- bis 10prozentigen Aufschwemmung von B-Blutkörperchen gemischt, so muß die Agglutination innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn der gleiche Versuch mit dem wieder aufgelösten, aber unverdünnten Internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

⁽¹⁾ Das Internationale Standardpräparat ist menschlichen Ursprungs; ein gegebenenfalls verwendetes entsprechendes Vergleichspräparat kann menschlichen oder nichtmenschlichen Ursprungs sein.

ANLAGEN ZUM PROTOKOLL**MUSTER EINES ETIKETTS****EUROPARAT****EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH
VON REAGENZIEN ZUR BLUTGRUPPENBESTIMMUNG****a) Flüssigserum**

1. Laboratorium, Amsterdam
2. Anti-A Serum (menschlich)
3. Natriumazid 0,1%
4. 5 ml
5. 7. September 1965
6. Nr. 1234

b) Trockenserum

1. Laboratorium, Amsterdam
2. Anti-B Serum (tierisch)
3. Mersalate 0,1%
4. Aufzulösen mit 5 ml destilliertem Wasser
5. 31. Dezember 1968
6. Nr. 4321

MUSTER EINER GEBRAUCHSANWEISUNG

EUROPARAT

EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH VON REAGENZIEN ZUR
BLUTGRUPPENBESTIMMUNG

1. Zentrallaboratorium für Bluttransfusionen, 1 Main Street, Metropolis, Westland
 2. Anti-E (Anti-rh⁺) Serum (menschlich)
 3. 10 ml
 4. Datum der letzten Wirksamkeitsprüfung: 30. Mai 1961
 5. Verfalldatum: 30. Mai 1962
 6. Nr. 5432
 7. Die zu untersuchenden roten Blutkörperchen werden einmal oder mehrmals in 0,9prozentiger Kochsalzlösung gewaschen. Durch Mischen von einem Teil oder Tropfen konzentrierter roter Blutkörperchen mit 30 Teilen oder Tropfen Kochsalzlösung wird eine etwa 3prozentige Aufschwemmung hergestellt. Mit einiger Erfahrung läßt sich die Konzentration der Aufschwemmung mit bloßem Auge ausreichend beurteilen.

Mit einer Pasteur-Pipette wird ein kleiner Tropfen Serum in ein Rundboden-Röhrchen (6 mm × 30 mm) gegeben, und ein ähnlicher Tropfen der Blutkörperchenaufschwemmung wird hinzugefügt. (Mit einiger Erfahrung können durch Benutzung von graduierten Pipetten mit 0,01 ml Skala erhebliche Einsparungen bei der Verteilung des Serums und der Blutkörperchenaufschwemmung erreicht werden). Der Inhalt des Röhrchens wird gemischt und in einem Brutschrank zwei Stunden lang bei 37°C erhitzt. Der Inhalt des Röhrchens wird dann vorsichtig auf einen Objektträger übertragen und darauf verteilt. Sofern eine Agglutination nicht mit dem bloßen Auge klar zu erkennen ist, wird der Objektträger mikroskopisch untersucht, um festzustellen, ob eine Agglutination aufgetreten ist und bejahendenfalls wie stark diese ist.
 8. Das Serum ist bei einer Temperatur von -20°C oder darunter aufzubewahren. Wenn es erst nach dem Tage der Öffnung verwendet werden soll, so ist 0,1 ml einer 10prozentigen Natriumazidlösung hinzuzufügen.
 9. Menschliches Anti-E (Anti-rh⁺) Serum: 5 ml, 30prozentige Rinderalbuminlösung: 5 ml.
 10. Dieses Präparat enthält Stoffe menschlichen Ursprungs.
-



ANLAGE ZUM PROTOKOLL

EUROPARAT

EUROPÄISCHES ÜBEREINKOMMEN ÜBER DEN AUSTAUSCH VON REAGENZIEN ZUR BLUTGRUPPENBESTIMMUNG

BESCHEINIGUNG

(Artikel 4)

NICHT VON DER SENDUNG ABTRENNEN

..... 19
(Ort) (Datum)

Anzahl der Packungen

Der Unterzeichnete erklärt, daß die am Rand näher bezeichnete Sendung

.....

Bezeichnung

hergestellt unter der Verantwortung von

.....

.....

Chargen-Nr.

auf die Artikel 6 des Übereinkommens Bezug nimmt, den Bestimmungen des Protokolls zu dem Übereinkommen entspricht und sofort an den Empfänger

.....
(Name und Ort).....

.....

ausgeliefert werden kann.

.....
(Stempel) (Unterschrift) (Amtsbezeichnung)



ZUSATZPROTOKOLL ZU DEM EUROPÄISCHEN ÜBEREINKOMMEN**über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung****DIE MITGLIEDSTAATEN DES EUROPARATS,**

die Vertragsparteien des Europäischen Übereinkommens vom 14. Mai 1962 über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung sind (im folgenden als „Übereinkommen“ bezeichnet) —

gestützt auf Artikel 5 Absatz 1 des Übereinkommens, wonach „die Vertragsparteien alle notwendigen Maßnahmen“ treffen, „um die ihnen von den anderen Parteien zur Verfügung gestellten therapeutischen Substanzen menschlichen Ursprungs von allen Eingangsabgaben zu befreien“;

in der Erwägung, daß für die Mitgliedstaaten der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft die Verpflichtung zur Gewährung dieser Befreiung in die Zuständigkeit der Gemeinschaft fällt, die nach dem Vertrag, durch den sie gegründet wurde, die hierzu erforderlichen Befugnisse besitzt;

in der Erwägung, daß es zur Durchführung des Artikels 5 Absatz 1 des Übereinkommens erforderlich ist, daß die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft Vertragspartei des Übereinkommens werden kann —

SIND WIE FOLGT ÜBEREINGEKOMMEN:*Artikel 1*

Die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft kann Vertragspartei des Übereinkommens werden, indem sie es unterzeichnet. Das Übereinkommen tritt für die Gemeinschaft am ersten Tag des Monats in Kraft, der auf die Unterzeichnung folgt.

Artikel 2

(1) Dieses Zusatzprotokoll liegt für die Vertragsparteien des Übereinkommens zur Annahme auf. Es tritt am ersten Tag des Monats in Kraft, der auf den Tag folgt, an dem die letzte der Vertragsparteien ihre Annahmeerkunde beim Generalsekretär des Europarats hinterlegt hat.

(2) Dieses Zusatzprotokoll tritt jedoch nach Ablauf von zwei Jahren nach dem Zeitpunkt in Kraft, zu dem es zur Annahme aufgelegt wurde, sofern nicht eine der Vertragsparteien einen Einwand gegen sein Inkrafttreten notifiziert hat. Ist ein solcher Einwand notifiziert worden, so findet Absatz 1 Anwendung.

Artikel 3

Vom Zeitpunkt seines Inkrafttretens an ist dieses Zusatzprotokoll Bestandteil des Übereinkommens. Von diesem Zeitpunkt an kann ein Staat nicht Vertragspartei des Übereinkommens werden, ohne gleichzeitig Vertragspartei des Zusatzprotokolls zu werden.

Artikel 4

Der Generalsekretär des Europarats notifiziert den Mitgliedstaaten des Europarats, allen dem Übereinkommen beigetretenen Staaten und der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft jede Annahme bzw. jeden Einwand im Sinne des Artikels 2 sowie den Zeitpunkt des Inkrafttretens dieses Zusatzprotokolls nach Artikel 2.

Der Generalsekretär notifiziert der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft auch jede Handlung, Notifikation oder Mitteilung im Zusammenhang mit diesem Übereinkommen.

Geschehen zu Straßburg am 29. September 1982 in englischer und französischer Sprache und zur Annahme aufgelegt am 1. Januar 1983. Jeder Wortlaut ist gleichermaßen verbindlich und wird in einer Urschrift im Archiv des Europarats hinterlegt. Der Generalsekretär des Europarats übermittelt allen Mitgliedstaaten des Europarats, allen zum Beitritt zu dem Übereinkommen eingeladenen Staaten und der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft beglaubigte Abschriften.