

Liechtensteinisches Landesgesetzblatt

Jahrgang 1970

Nr. 33

ausgegeben am 20. Oktober 1970

Europäisches Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung

Abgeschlossen in Strassburg am 14. Mai 1962

Zustimmung des Landtags: 17. Oktober 1969

Inkrafttreten für das Fürstentum Liechtenstein: 28. November 1969

Die Unterzeichnerregierungen, Mitglieder des Europarates,
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 bei der Beschaffung von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung im Geist europäischer Solidarität gegenseitig unterstützen,
in der Erwägung, dass diese gegenseitige Unterstützung nur dann möglich ist, wenn Beschaffenheit und Verwendung dieser Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung von den Mitgliedstaaten gemeinsam aufgestellten Vorschriften unterworfen sind und die notwendigen Erleichterungen und Befreiungen für ihre Einfuhr gewährt werden,
sind wie folgt übereingekommen:

Art. 1

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.

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

Art. 2

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

Art. 3

Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung werden den 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 dürfen.

Art. 4

1) Die Vertragsparteien gewährleisten die Einhaltung der im Protokoll zu diesem Übereinkommen festgelegten Bestimmungen.

2) Sie beachten ferner die von ihnen angenommenen einschlägigen internationalen Standardbestimmungen.

3) 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.

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

Art. 5

1) Die Vertragsparteien treffen alle notwendigen Massnahmen, um die ihnen von anderen Vertragsparteien zur Verfügung gestellten Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung von allen Einfuhrabgaben zu befreien.

2) Sie treffen ferner alle notwendigen Massnahmen, um sicherzustellen, dass diese Substanzen den in Art. 3 bezeichneten Empfängern schnell und auf dem kürzesten Wege zugehen.

Art. 6

1) Die Vertragsparteien übermitteln sich gegenseitig über den Generalsekretär des Europarates eine Liste der Stellen, die zur Ausstellung der in Art. 4 vorgesehenen Bescheinigung befugt sind.

2) 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 Art. 6 des Europäischen Übereinkommens über den Austausch Therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs bezeichneten Stellen identisch sein.

Art. 7

1) Dieses Übereinkommen liegt für die Mitglieder des Europarates zur Unterzeichnung auf; sie können Vertragspartei werden,

- a) indem sie es ohne Vorbehalt der Ratifikation oder Genehmigung unterzeichnen,
- b) indem sie es unter dem Vorbehalt der Ratifikation oder Genehmigung unterzeichnen und später ratifizieren oder genehmigen.

2) Die Ratifikations- oder Genehmigungsurkunden sind beim Generalsekretär des Europarates zu hinterlegen.

Art. 8

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

2) Für jedes Mitglied des Rates, welches das Übereinkommen später ohne Vorbehalt der Ratifikation oder Genehmigung unterzeichnet oder es ratifiziert oder genehmigt, tritt das Übereinkommen einen Monat nach der Unterzeichnung oder der Hinterlegung der Ratifikations- oder Genehmigungsurkunde in Kraft.

Art. 9

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

Art. 10

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

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

Art. 11

1) Dieses Übereinkommen bleibt auf unbegrenzte Zeit in Kraft.

2) Jede Vertragspartei kann unter Einhaltung einer Frist von einem Jahr durch eine an den Generalsekretär des Europarates zu richtende Kündigungsanzeige von diesem Übereinkommen zurücktreten.

Zu Urkund dessen haben die von ihren Regierungen hierzu gehörig bevollmächtigten Unterzeichneten 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 Europarates hinterlegt wird. Der Generalsekretär übermittelt allen Unterzeichnerregierungen und beitretenden Regierungen beglaubigte Abschriften.

(Es folgen die Unterschriften)

Protokoll zu dem Übereinkommen

Allgemeine Bestimmungen

1. *Spezifität*

Ein Reagens zur Blutgruppenbestimmung muss alle geprüften Blutproben agglutinieren, die das Agglutinogen enthalten, das dem Antikörper oder einer anderen auf der Etiketle angegebenen agglutinierenden Substanz entspricht.

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

- a) hämolytische Eigenschaften,
- b) Antikörper oder sonstige agglutinierende Substanzen ausser denen, die auf der Etiketle 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 Reagens auf das Doppelte in einem geeigneten Medium gemessen. Jeder Verdünnung wird die gleiche Menge einer Erythrozyten-Aufschwemmung zugefügt. Der Titer ist der reziproke Wert der Zahl der stärksten Serumverdünnung, in der eine mikroskopisch sichtbare Agglutination auftritt; die Verdünnung wird einschliesslich des Volumens der Blutkörperchenaufschwemmung in dem Gesamtvolumen berechnet.

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

3. *Internationale Normen und Internationale Einheiten*

Die Weltgesundheitsorganisation hat für Anti-A- und Anti-B-Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung internationale Normen festgelegt, und für Reagenzien anderer Spezifität werden zurzeit Normen ausgearbeitet. Ein internationales Standardpräparat enthält laut Definition eine

bestimmte Anzahl internationaler Einheiten pro mg oder ml; diese Definition ist unabhängig von den Titern, die bei einzelnen Zubereitungen roter Blutkörperchen beobachtet werden.¹

4. *Haltbarkeit und Verfallsdatum*

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

Das Verfallsdatum eines Reagens in flüssiger Form laut Etikette liegt höchstens ein Jahr nach der letzten zufriedenstellenden Wirksamkeitsprüfung. Durch Wiederholung der Wirksamkeitsprüfung kann das Verfallsdatum um jeweils ein Jahr hinausgeschoben werden.

Das auf der Etikette anzugebende Verfallsdatum für Trockenreagenzien richtet sich nach den Ergebnissen der Haltbarkeitsversuche; es ist von den staatlichen Kontrollbehörden zu genehmigen.

5. *Konservierung*

Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung können in flüssiger oder getrockneter Form konserviert werden. Trockenreagenzien sind unter einer Atmosphäre von Inertgas oder einem Vakuum in dem Glasbehälter aufzubewahren, in dem sie getrocknet worden sind und der so verschlossen wird, dass keine Feuchtigkeit eindringen kann. Ein Trockenreagens darf höchstens 0,5 % seines Gewichts verlieren, wenn es durch weiteres Trocknen über Phosphorpentoxyd bei einem Druck von nicht mehr als 0,02 mm Hg über 24 Stunden getestet wird.

Reagenzien sind unter Beachtung der Asepsis herzustellen und von bakterieller Verunreinigung freizuhalten. Zur Vermeidung von Bakterienwachstum kann die zuständige staatliche Behörde bestimmen, dass dem Reagens (oder den für die Trockenreagenzien bestimmten Lösungsmitteln) ein Antiseptikum und/oder Antibiotikum zugefügt wird, sofern das Reagens auch mit der hinzugefügten Substanz weiterhin die Voraussetzungen an Spezifität und Wirksamkeit erfüllt.

Seren menschlichen Ursprungs zur Blutgruppenbestimmung müssen mindestens 2,5 mg Eiweiss-Stickstoff pro ml des flüssigen oder wiederhergestellten Serums enthalten.

Die Reagenzien, gleichgültig, ob in flüssiger Form oder nach der Wiederherstellung, 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 besser nicht künstlich gefärbt werden, zumindest so lange als nicht ein internationales Übereinkommen ein einheitliches System zulässt. Allfällige Farbstoffzusätze dürfen die Agglutinationseigenschaften 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 Reagens nicht nur zur Durchführung von Prüfungen mit den unbekanntem Blutkörperchen, sondern auch 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 Wirksamkeitsprüfungen verwendet werden kann.

8. *Aufzeichnungen und Proben*

Das Herstellerlaboratorium hat über alle Produktionsstufen und Kontrollen der Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung schriftliche Protokolle zu führen. Es hat angemessene Proben aller abgegebenen Reagenzien aufzubewahren, bis mit hinreichender Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass der Herstellungssatz nicht mehr verwendet wird.

9. *Einteilung der Reagenzien*

Die zur Blutgruppenbestimmung verwendeten Reagenzien können Substanzen menschlichen, tierischen, pflanzlichen (oder mineralischen) Ursprungs enthalten, die einen als den wirksamen Anteil, die anderen als die notwendigen Hilfsmittel zur Verstärkung der Wirksamkeit und Erhaltung der Stabilität des Reagens.

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, Prospekte und Bescheinigungen*

Auf jedem definitiven Behälter ist eine schwarz auf weiss gedruckte Etikette mit folgenden Angaben in englischer und französischer Sprache anzubringen:

1. Name und Anschrift des Herstellers

2. Name des Reagens laut Überschrift in der entsprechenden Beschreibung
3. Gegebenenfalls Name und Menge des Antiseptikums und/oder Antibiotikums, bzw. Angabe des Nichtvorhandenseins
4. Volumen oder, bei getrockneten Reagenzien, Volumen und Zusammensetzung der zur Auflösung benötigten Flüssigkeit
5. Verfallsdatum
6. Nummer des Herstellungssatzes.

Ausserdem hat diese Etikette oder die Etikette auf der Packung, in der sich mehrere definitive Behälter befinden, oder der den Behältern beige-fügt Prospekt folgende Angaben zu enthalten:

1. Vollständiger Name und Anschrift des Herstellers
2. Name des Reagens laut Überschrift in der entsprechenden Beschreibung
3. Volumen, oder bei getrockneten Reagenzien, Volumen und Zusammensetzung der zur Auflösung benötigten Flüssigkeit
4. Datum der letzten Wirksamkeitsprüfung
5. (Gegebenenfalls) Verfallsdatum
6. Nummer des Herstellungssatzes
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 Art. 4 des Übereinkommens und der Anlage zu diesem Protokoll beizugeben. Muster für die Etiketten und Prospekte sind diesem Protokoll beige-fügt.

Besondere Bestimmungen

A. Reagenzien menschlichen Ursprungs zur Blutgruppenbestimmung

a) Blutgruppenserum menschlichen Ursprungs für die AB0-Gruppe

i) Anti-A Blutgruppenserum (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-Agglutinogene enthalten, d.h. diejenigen der Gruppen A und AB einschliesslich der Untergruppe A₁ A₂ A₁B und A₂B; es agglutiniert nicht die menschlichen roten Blutkörperchen, die keine A-Agglutinogene enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen 0 und B.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-A Serum ist getrennt mit Aufschwemmungen von A₁-, A₂- und A₂B-Blutkörperchen parallel zu dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat 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 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 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 spezifische Substanzen der Gruppe B immunisiert sein können. Anti-B Serum agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die B-Agglutinogenen enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen B und AB; es agglutiniert nicht die mensch-

lichen roten Blutkörperchen, die kein B-Agglutinogen enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen 0 und A.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-B Serum ist mit einer Aufschwemmung von B-Blutkörperchen parallel zu dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat 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 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 plus Anti-B (Gruppe 0) Serum wird aus dem Blut ausgewählter Personen der Gruppe 0 gewonnen, die durch rote Blutkörperchen oder spezifische Substanzen der Gruppe A und der Gruppe B immunisiert sein können. Anti-A plus Anti-B (Gruppe 0) Serum agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die A- und/oder B-Agglutinogene enthalten, d.h. diejenigen der Gruppe A einschliesslich der Untergruppen A₁ und A₂, der Gruppe B und der Gruppe AB einschliesslich der Untergruppen A₁B und A₂B; es agglutiniert nicht die menschlichen roten Blutkörperchen, die keine A- oder B-Agglutinogene enthalten, d.h. diejenigen der Gruppe 0. Es agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die das A_x-Agglutinogen enthalten (die im allgemeinen durch Anti-A Serum von Blutspendern der Gruppe B nicht agglutiniert werden).

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-A plus Anti-B (Gruppe 0) Serum ist getrennt mit Aufschwemmungen von A₁-, A₂- und A₂B-Blutkörperchen parallel zu dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Ver-

gleichspräparat zu titrieren. Ferner ist es mit einer Aufschwemmung von B-Blutkörperchen parallel zu dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat zu titrieren. Die Wirksamkeit des Serums darf in keinem Fall weniger als 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Unverdünnt verwendetes Anti-A plus Anti-B (Gruppe 0) Blutgruppenserum muss ebenfalls eine leicht erkennbare Agglutination der Blutkörperchen der Gruppe Ax hervorrufen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-A plus Anti-B (Gruppe 0) Serum auf einem Objektträger mit gleichen Mengen von 5- bis 10prozentigen Aufschwemmungen von A1-, A2- und A2B-Blutkörperchen gemischt, so muss die Agglutination innerhalb der doppelten Zeit auftreten, die erforderlich ist, wenn der gleiche Versuch mit dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppenserums oder mit einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird. Wird Anti-A plus Anti-B (Gruppe 0) 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 aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird. Wird ein Anti-A plus Anti-B (Gruppe 0) Serum auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 5 bis 10prozentigen Aufschwemmung von Ax-Blutkörperchen gemischt, so muss die Agglutination innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur von 18 - 25° C auftreten.

b) Blutgruppenserum menschlichen Ursprungs für Rh-Gruppen

Anti-Rh Blutgruppenserum jeder Spezifität können zu einer von zwei Arten gehören, die sich durch die Voraussetzungen unterscheiden, unter denen sie homologe Blutkörperchen agglutinieren. Bestimmte Seren, die als "komplett" bezeichnet werden, agglutinieren Blutkörperchen in einem Salzmedium. Andere, die als "inkomplett" bezeichnet werden, agglutinieren nur bei Vorhandensein bestimmter Kolloide wie Rindereiweiß oder mit Hilfe sonstiger besonderen Methoden.

Die meisten "inkompletten" Seren agglutinieren auch homologe rote Blutkörperchen, die in ihrem eigenen Serum oder Plasma auf Objektträgern aufgeschwemmt sind.

Die folgenden Voraussetzungen für die Wirksamkeit von Seren zur Bestimmung der Rh-Gruppe werden zu überprüfen sein, wenn internationale Standardpräparate zur Verfügung stehen werden.

i) Anti-D (Anti-Rh₀) Blutgruppenserum (menschlich)

Anti-D Serum wird aus dem Blut einer oder mehrerer Personen gewonnen, die durch D-Agglutinogen des Rh-Systems immunisiert sind. Es agglutiniert Aufschwemmungen menschlicher roter Blutkörperchen, die D-Agglutinogen enthalten, jedoch nicht solche von menschlichen roten Blutkörperchen ohne einen Gehalt an D-Agglutinogen.

Wirksamkeit

Titration

"Komplette" Anti-D Sera müssen einen Titer von mindestens 1:32 gegenüber CcDee-(R₁r) Blutkörperchen in einer 0,9prozentigen Kochsalzlösung haben.

"Inkomplette" Anti-D Sera müssen unter den vom Herstellungslaboratorium angegebenen Voraussetzungen einen Titer von mindestens 128 gegenüber CcDee-(R₁r) Blutkörperchen haben; neben der Agglutination aller Blutkörperchen, die D-Antigen enthalten, sollen sie nach Möglichkeit alle Blutkörperchen mit einem Gehalt an D^u-Antigen agglutinieren.

Bestimmung der Avidität

Anti-D Sera, die zur Verwendung auf Objektträgern bestimmt sind, müssen, nachdem sie auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 40- bis 50prozentigen Aufschwemmung von CcDee-(R₁r) Blutkörperchen bei etwa 40°C gemischt sind, innerhalb von 30 Sekunden eine sichtbare Agglutination bewirken; die Agglutination muss innerhalb von 120 Sekunden abgeschlossen sein.

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

Anti-C Serum wird aus dem Blut einer oder mehrerer Personen gewonnen, die durch C-Agglutinogen des Rh-Systems immunisiert sind. Es agglutiniert Aufschwemmungen menschlicher roter Blutkörperchen, die C-Agglutinogen enthalten, jedoch nicht die menschlichen roten Blutkörperchen ohne einen Gehalt an C-Agglutinogen. In

diesem Zusammenhang gilt das C-Agglutinogen als Cw-Agglutinogen enthaltend.

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

Wirksamkeit

Titration

Der Titer der Anti-C Seren muss mindestens 8 gegenüber Ccddee-(r'r) Blutkörperchen betragen.

Bestimmung der Avidität

Anti-C Seren, die zur Verwendung auf Objektträgern 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-(r'r) Blutkörperchen bei etwa 40°C gemischt sind, innerhalb von 30 Sekunden eine sichtbare Agglutination bewirken; die Agglutination muss innerhalb von 120 Sekunden abgeschlossen sein.

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

Anti-E Serum wird aus dem Blut einer oder mehrerer Personen gewonnen, die durch E-Agglutinogen des Rh-Systems immunisiert sind. Es agglutiniert Aufschwemmungen menschlicher roter Blutkörperchen, die E-Agglutinogen enthalten, jedoch nicht die menschlichen roten Blutkörperchen ohne einen Gehalt an E-Agglutinogen.

Wirksamkeit

Titration

Anti-E Seren ("komplette" oder "inkomplette") sollen einen Titer von mindestens 8 gegenüber ccddEe-(r'r) Blutkörperchen haben.

Bestimmung der Avidität

Anti-E Seren, die zur Verwendung auf Objektträgern bestimmt sind (und kein Anti-D enthalten dürfen), sollen, wenn sie auf einem Objektträger mit einer gleichen Menge einer 40- bis 50prozentigen Aufschwemmung von ccddEe-(r'r) Blutkörperchen bei etwa 40°C gemischt sind, innerhalb von 30 Sekunden eine sichtbare Agglutination bewirken; die Agglutination muss innerhalb von 120 Sekunden abgeschlossen sein.

iv) Anti-D plus C (Anti-Rhorh') Blutgruppenserum (menschlich)

Anti-D plus E (Anti-Rh⁰ rh'') Blutgruppenserum (menschlich)

Seren der Spezifität Anti-D plus C und der Spezifität Anti-D plus E können unmittelbar aus dem Blut immunisierter Personen gewonnen oder 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 mit allen roten Blutkörperchen eine Reaktion hervorrufen, die mit einem der beiden Antikörper, aus denen sich das Serum zusammensetzt, eine Reaktion zeigen würden; mit roten Blutkörperchen, die weder C- noch D-Agglutinogen enthalten, darf jedoch keine Reaktion auftreten. Die Titer dürfen nicht niedriger sein als bei den beiden Antikörpern, aus denen sich das Serum zusammensetzt; im Falle von Anti-D plus C (eine häufige Kombination im Serum immunisierter Personen) soll der Anti-C Titer jedoch nach Möglichkeit nicht weniger als 32 betragen. Ist ein Serum für Proben auf Objektträgern bestimmt, so soll die Agglutinationszeit bei allen Arten roter Blutkörperchen, die eine Reaktion zeigen, nicht geringer sein als mit den enthaltenen einzelnen Antikörpern.

B. Reagenzien nichtmenschlichen Ursprungs

a) Seren 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-Agglutinogene enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen A und AB einschliesslich der Untergruppen A₁, A₂, A₁B und A₂B; es agglutiniert nicht die menschlichen roten Blutkörperchen, die keine A-Agglutinogene enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen 0 und B.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-A Serum ist getrennt mit Aufschwemmungen von A₁, A₂ und A₂B roten Blutkörperchen parallel zu dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgrup-

penserums einem entsprechenden Vergleichspräparat 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 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 aufgelösten, 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 spezielle Substanzen der Blutgruppe B immunisiert sein können. Anti-B Serum agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die B-Agglutinogen enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen A und AB; es agglutiniert nicht die menschlichen roten Blutkörperchen, die kein B-Agglutinogen enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen 0 und A.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-B Serum ist mit einer Aufschwemmung von Blutkörperchen der Gruppe B parallel zu dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat 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 aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder mit einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

iii) Anti-Human-Globulin Serum (tierisch)

Angesichts der derzeit nur unsicher bekannten genauen Beschaffenheit der bei der Antiglobulin-Reaktion beteiligten Proteine und der unterschiedlichen Bestandteile der Antiglobulin-Seren verschiedenen Ursprungs kann die Spezifität der Antiglobulin-Seren zurzeit nur durch ihre Reaktionen mit den mit verschiedenen Antikörpern beladenen roten Blutkörperchen bestimmt werden.

Definition

Anti-Human-Globulin Serum wird aus dem Blut von Tieren gewonnen, die durch Einspritzung von Proteinen aus Menschenserum immunisiert sind. Anti-Human-Globulin Serum agglutiniert alle mit menschlichen Globulinen entweder aktiv infolge der Antigen-Antikörperreaktion oder passiv nach einer Behandlung mit Gerbsäure (Tannin) gebundenen menschlichen roten Blutkörperchen. Wird es nach Vorschrift des Herstellers verwendet, so agglutiniert es keine menschlichen roten Blutkörperchen, gleichgültig, welcher Blutgruppe sie angehören.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-Human-Globulin Serum muss in der gelieferten Form oder in der auf der Etikette angegebenen Verdünnung eine starke Agglutination der roten Blutkörperchen bewirken, die an ein menschliches inkomplettes Anti-D Serum mit einem Titer von 1:4 (oder weniger) gebunden sind, wenn die Titration mit D-positiven Blutkörperchen nach der Albumin-Austausch-Methode durchgeführt wird. In derselben Verdünnung muss es die an ein ausgesucht schwaches Anti-Serum gebundenen K-positiven menschlichen Blutkörperchen agglutinieren.

In derselben oder einer anderen auf der Etikette angegebenen Verdünnung muss es auch menschliche rote Blutkörperchen agglutinieren, die an einen inkompletten Antikörper wie beispielsweise Anti-Lea gebunden sind, für dessen Nachweis frisches Menschenserum erforderlich ist.

In keiner dieser Verdünnungen darf es unbeladene menschliche rote Blutkörperchen agglutinieren.

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

b) Blutgruppenreagenzien pflanzlichen Ursprungs

i) Anti-A Blutgruppenreagens (pflanzlich)

Anti-A Reagens wird durch Extraktion aus dem Samen oder anderen Teilen einer geeigneten Pflanze und gegebenenfalls anschließender Reinigung gewonnen. Das Anti-A Reagens agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die A-Agglutinogene enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen A und AB, einschliesslich der Untergruppen A₁, A₂, A₁B und A₂B; es agglutiniert nicht die menschlichen roten Blutkörperchen, die keine A-Agglutinogene enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen 0 und B.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-A Reagens ist getrennt mit Aufschwemmungen von A₁-, A₂- und A₂B-Blutkörperchen parallel zu dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppense-rums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat zu titrieren.

Die Wirksamkeit des Reagens darf in keinem Falle weniger als 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-A Reagens 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 aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-A Blutgruppense-rums oder mit einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

ii) Anti-B Blutgruppenreagens (pflanzlich)

Anti-B Reagens wird durch Extraktion aus dem entsprechenden Teil einer geeigneten Pflanze und gegebenenfalls anschließende Reinigung gewonnen. Das Anti-B Reagens agglutiniert menschliche rote Blutkörperchen, die B-Agglutinogen enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen B und AB; es agglutiniert nicht die menschlichen roten Blutkörperchen, die kein B-Agglutinogen enthalten, d.h. diejenigen der Blutgruppen 0 und A.

Wirksamkeit

Titration

Ein Anti-B Reagens ist mit einer Aufschwemmung von B-Blutkörperchen parallel zu dem aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem entsprechenden Vergleichspräparat zu titrieren. Die Wirksamkeit des Reagens muss mindestens 64 Internationale Einheiten pro ml betragen.

Bestimmung der Avidität

Wird Anti-B Reagens 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 aufgelösten, aber unverdünnten internationalen Standardpräparat des Anti-B Blutgruppenserums oder einem Standardpräparat gleicher Avidität durchgeführt wird.

Anlagen zum Protokoll

Muster einer Etikette

Europarat**Europäisches Übereinkommen über den Austausch
von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung**

a) Flüssigkeitsserum

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. Merthiolat 0,1 %
4. Aufschwemmung mit 5 ml destilliertem Wasser aufzulösen
5. 31. Dezember 1968
6. Nr. 4321

Muster eines Prospekts

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 Hämolyse-Röhrchen (6 mm x 30 mm) gegeben und ein ähnlicher Tropfen der Blutkörperchenaufschwemmung 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 Brutofen zwei Stunden lang bei 37° erhitzt. Darauf wird der Inhalt des Röhrchens vorsichtig auf einen Objektträger übertragen und darauf verteilt. Sofern eine Agglutination nicht mit bloßem 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. Wird es erst am Tage nach der Öffnung verwendet, so ist eine 10prozentige Natriumazidlösung hinzuzufügen.
9. Menschliches Anti-E (Anti-rh'') Serum 5 ml, 30prozentige Rindereiwisslösung: 5 ml.
10. Dieses Präparat enthält Stoffe menschlichen Ursprungs.

Anlage zum Protokoll

Europarat

Europäisches Übereinkommen über den Austausch von Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung

Bescheinigung

(Art. 4)

Nicht von der Sendung abtrennen

19

(Ort)

(Datum)

Anzahl der Stücke

Der Unterzeichnete erklärt, dass die am Rand näher bezeichnete Sendung

Bezeichnung

für deren Herstellung

Herstellungssatz im Sinne von Art. 6 des Übereinkommens Gewähr übernimmt,
Nr. den Bestimmungen des Protokolls zu dem Übereinkommen
 entspricht und sofort an den Empfänger

(Name und Ort)

ausgeliefert werden kann.

(Stempel)

(Unterschrift)

(Amtsbezeichnung)

1 Die Wirksamkeit der Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung der meisten Spezifitäten wird als Agglutinationstiter ausgedrückt, der in einer Serie von Verdünnungen bei einer Erythrozyten-Aufschwemmung beobachtet wird. Der Titer gibt die Verdünnung des Reagens 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 (zurzeit Anti-A und Anti-B), kann auf der Grundlage der Titration des unbekanntes Reagens im Vergleich zum internationalen Standardpräparat oder einem staatlichen Normpräparat in internationalen Einheiten ausgedrückt werden. Die internationalen Standardpräparate von Seren zur Blutgruppenbestimmung werden in Ampullen mit menschlichem Trockenserum verteilt. Bringt man es wieder auf ein Volumen von 1 ml, so enthält das Serum laut Definition 256 internationale Einheiten pro ml. Die Präparate sind kostenlos von dem Internationalen Laboratorium für Biologische Normen der Weltgesundheitsorganisation, Statens Seruminstitut, Kopenhagen, erhältlich. Die folgende Tabelle zeigt ein Beispiel für eine komparative Titration des internationalen Standardserums Anti-A (S) und eines "unbekanntes" Anti-A-Reagens (U) bei roten Blutkörperchen A1 und roten Blutkörperchen A2B. Blutkörperchen A1 Blutkörperchen A2B Serum S 1:512 1:32 Reagens U 1:128 1:16 Serum S 256 256 Reagens U 64 128 Titer (beobachtet) Titer (beobachtet) Einheiten (laut Definition) Einheiten (laut Vergleich)