



Dieses Schulungsmaterial ist verpflichtender Teil der Zulassung von SpheroX (Sphäroide aus Matrix assoziierten Chondrozyten) für Knorpeldefektgrößen bis zu 10 cm<sup>2</sup> des Kniegelenkes (Patella und Femurkondyle) und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt um sicherzustellen, dass Chirurgen und andere Angehörige der Gesundheitsberufe die ordnungsgemäße Beschaffung, Lagerung, Handhabung und Verabreichung von SpheroX kennen und berücksichtigen.

Mit diesem Schulungsmaterial soll das Risiko des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und/oder Zwischenfällen während/bei der Gewebeentnahme und bei/nach der Anwendung von SpheroX reduziert werden. Weitere Informationen sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und auf der Webseite des Zulassungsinhabers, CO.DON AG, zu finden.

Dieses Schulungsmaterial ist gedacht für die verantwortliche/n ärztliche/n Person/en für die Gewebeentnahme gem. § 20b Abs. 1 AMG sowie die ärztliche/n Person/en im Sinne § 8d Abs. 1 Satz 1 TPG, sowie das mitwirkende medizinische Personal, um eine standardisierte Entnahme von Gewebe und Blut sowie eine sichere Anwendung von SpheroX zur Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenks zu gewährleisten.

<b>WAS IST SPHEROX?</b> .....	<b>3</b>
Arzneimittel.....	3
Wofür wird Spherox angewendet? .....	3
Wann darf Spherox nicht angewendet werden? .....	3
Wie ist Spherox anzuwenden? .....	3
<b>GEWEBE- UND BLUTENTNAHME</b> .....	<b>4</b>
Vor Gewebe- und Blutentnahme.....	4
Bestandteile des Entnahmekits.....	5
Gewebeentnahme.....	6
Durchführung der Gewebeentnahme .....	6
Kennzeichnung des Gewebes .....	7
Blutentnahme .....	7
Laboruntersuchungen .....	7
Vorliegen einer Infektiosität durch Hepatitis B, Hepatitis C und HIV I + II .....	7
Vorliegen eines positiven Ergebnisses von Syphilis.....	7
Transport .....	8
<b>TRANSPLANTATION</b> .....	<b>9</b>
Vor Transplantation.....	9
Transplantation .....	10
Applikation mittels co.fix® Applikator:.....	11
Applikation mittels Spritze: .....	12
<b>POSTOPERATIVE NACHBEHANDLUNG - REHABILITATIONSPROGRAMM</b> .....	<b>13</b>
Rehabilitation nach Gewebeentnahme.....	13
Rehabilitationsplan nach Transplantation.....	13
Tag 1 bis 3.....	13
Tag 4 bis 6. Woche.....	13
7. bis 8. Woche.....	13
<b>UMGANG MIT UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN UND ZWISCHENFÄLLEN</b> .....	<b>15</b>
Datenschutz .....	15

## WAS IST SPHEROX?

### Arzneimittel

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Risiken und die Verbesserung der Sicherheit des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen sind auf der letzten Seite zu finden.

Spherox ist ein Arzneimittel, das aus Sphäroiden (humane autologe Matrix-assoziierte Chondrozyten, suspendiert in isotonischer Natriumchloridlösung) besteht und individuell für jeden einzelnen Patienten hergestellt wird.

### Autolog

Für die Herstellung von Spherox werden nur körpereigene Knorpelzellen (autologe Chondrozyten) und patienteneigenes Serum verwendet.

### Hyalin-ähnlicher Knorpel

Spherox hat das Potential hyalin-ähnlichen Knorpel zu synthetisieren.

### Minimalinvasiv

Spherox wird mit Hilfe des Applikationssystems co.fix® oder einer Spritze mittels minimal-invasiver Arthrotomie oder arthroskopisch in einer Dosierung von 10–70 Sphäroide/cm<sup>2</sup> Suspension zur Implantation transplantiert.

### Wofür wird Spherox angewendet?

Spherox ist indiziert bei symptomatischen Gelenkknorpeldefekten der Femurkondyle und Patella des Knies (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society [ICRS] Grad III oder IV) für einzelne sowie aneinandergrenzende Defekte bis zu einer Defektgröße (Gesamtfläche) von 10 cm<sup>2</sup> bei Erwachsenen und Jugendlichen mit geschlossener Epiphysenfuge in dem betroffenen Gelenk. Der Status der Epiphysenfuge ist durch ein geeignetes Bildgebungsverfahren (z. B. Röntgen- oder MRT-Untersuchung) zu dokumentieren.

### Wann darf Spherox nicht angewendet werden?

Spherox ist kontraindiziert für

- Patienten mit nicht vollständig geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk
- Primäre (generalisierte) Osteoarthrose
- Fortgeschrittene Arthrose im betroffenen Gelenk (größer Grad II gemäß Kellgren und Lawrence)
- Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder mit HIV-1/2

Begleitende Gelenkprobleme (z. B. Instabilitäten, Achsabweichungen) sollten vor oder spätestens zum Zeitpunkt der Transplantation von Spherox behoben werden. Weiterführende Informationen hinsichtlich der Indikationen und der damit verbundenen Eignung von Spherox zur Behandlung eines bestimmten Patienten können der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (FB 06/08/42) entnommen werden.

### Wie ist Spherox anzuwenden?

Die Behandlung mit Spherox ist ein zweistufiges Verfahren:

1. Arthroskopie sowie Gewebe- und Blutentnahme
2. Minimal-invasive Transplantation von Spherox

Die Gewebeentnahme und Anwendung von SpheroX hat durch einen in der Autologen Chondrozyten Transplantation (ACT) mit SpheroX geschulten, qualifizierten Facharzt zu erfolgen und ist auf entsprechend spezialisierte medizinische Einrichtungen beschränkt.

## GEWEBE- UND BLUTENTNAHME

### Vor Gewebe- und Blutentnahme

Die Gewebeentnahme wird ausschließlich von der verantwortlichen ärztlichen Person gem. § 20b AMG in den entsprechend angezeigten Räumlichkeiten der zugelassenen Entnahmeeinrichtung durchgeführt. Jegliche Änderungen der verantwortlichen ärztlichen Person, der Räumlichkeiten oder andere relevanten Änderungen sind CO.DON mitzuteilen.

Für jeden Patienten ist vor einer Gewebeentnahme eine Spenderakte gem. § 5 TPG-GewV (TPG-Gewebeverordnung) anzulegen und für 30 Jahre zu archivieren. Der verantwortliche Arzt muss diese ergänzen und auf Vollständigkeit prüfen. Zu diesem Zweck kann das Formblatt Spenderakte - Deckblatt (FB 10/08/05) verwendet werden.

Vor der Gewebeentnahme muss die verantwortliche ärztliche Person die Identität des Spenders anhand eines amtlichen Lichtbildausweises, einer Krankenkassenkarte mit Lichtbild oder Patienten ID sicherstellen und eine ordnungsgemäße Aufklärung des Spenders (Patienten) über den Zweck und die Art des Eingriffs sowie die damit verbundenen möglichen Risiken einschließlich möglicher Nebenwirkungen durchführen und dokumentieren. Für die Patientenaufklärung soll die Gebrauchsinformation: Information für Patienten (FB 06/08/40) verwendet werden.

Der geschulte behandelnde Arzt muss, dem für eine Behandlung mit SpheroX in Frage kommenden Patienten eine angemessene Bedenkzeit gewähren. Die Einwilligung des Patienten zu den operativen Eingriffen, Gewebeentnahme und Transplantation von SpheroX, erfolgt mit Unterschrift und Datum unter Verwendung des Formblatts Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung – Px1 (FB 10/08/02). Das Original des Formblatts Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung – Px1 (FB 10/08/02) ist in der Spenderakte abzulegen. Eine Kopie wird in das Entnahmekit zur Gewebe- und Blutentnahme gelegt und an CO.DON geschickt.

Die Spendereignung wird von der verantwortlichen ärztlichen Person im Entnahmebericht für Knorpelgewebe – Ax1 (FB 10/08/01) dokumentiert und freigegeben. Detailliertere Informationen zur Spendereignung können der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (FB 06/08/42) entnommen werden.

Der verantwortliche Arzt hat sicherzustellen, dass der Patient über Nutzen und Risiken der Behandlung mit SpheroX informiert wurde, und dass dem richtigen Patienten das richtige Produkt an der richtigen Stelle des Knorpeldefektes transplantiert wird. Für deren schriftliche Dokumentation ist die Checkliste für Anwender (FB 10/08/16) vorgesehen. Diese ist Teil der klinikinternen Spenderakte und muss vor der Transplantation vollständig ausgefüllt werden. Die Checkliste für Anwender (FB 10/08/16) wird nicht an CO.DON zurückgesandt, sondern verbleibt in der Spenderakte.

### ZU BEACHTEN:

Mindestens 24 Stunden vor der Gewebeentnahme ist ein Entnahmekit (telefonisch oder per E-Mail: [customerservice@codon.de](mailto:customerservice@codon.de)) bei CO.DON anzufordern.

### Bestandteile des Entnahmekits

Das Entnahmekit enthält alle notwendigen Verbrauchsmaterialien zur Entnahme des Gewebes und des Patientenbluts sowie die notwendigen Formblätter zur Dokumentation. Der Inhalt des Entnahmekits ist immer anhand des mitgelieferten Formblatts Hinweise Entnahmekit zu prüfen.

Es gilt die Angabe der Haltbarkeit des Entnahmekits zu beachten, welche sich auf dem Steckschild vorn an der Thermotransportbox (siehe D der Abb. 1) befindet. Ein Entnahmekit mit abgelaufenem Haltbarkeitsdatum darf nicht verwendet werden. Ein abgelaufenes Entnahmekit ist CO.DON (telefonisch oder per E-Mail: customerservice@codon.de) zu melden und wird durch ein durch CO.DON beauftragtes Transportunternehmen abgeholt.

Das Entnahmekit ist bis zur Verwendung geschützt vor dem Zugriff Dritter, vor Feuchtigkeit und Sonneneinstrahlung in einem temperaturregulierten Bereich zwischen 15°C und 25°C zu lagern. Eine getrennte Lagerung von Entnahmekit und Thermotransportbox ist möglich, dabei ist jedoch darauf zu achten, dass beide Bestandteile unter den genannten Bedingungen gelagert werden.

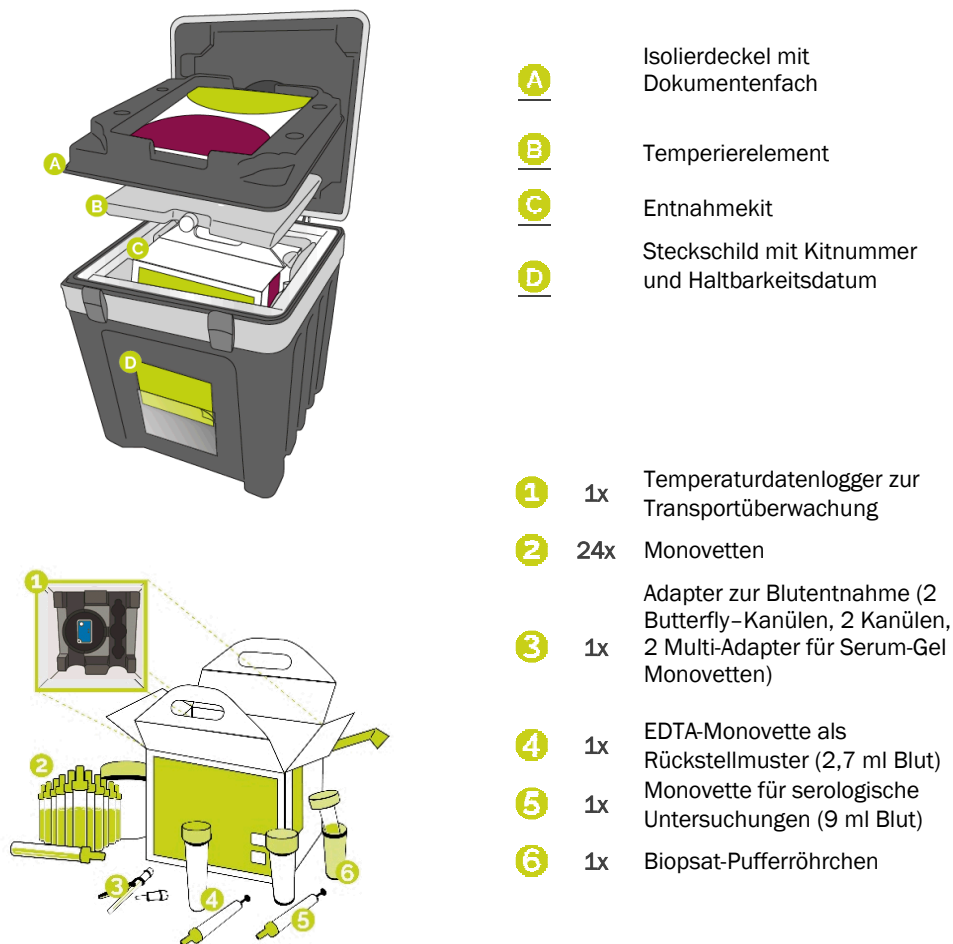


Abb. 1

### ZU BEACHTEN:

CO.DON behält sich die Möglichkeit vor, das Entnahmekit auch in einer anderen Transportbox zu versenden. Der verantwortliche Arzt wird darüber vorab informiert. In diesem Falle sind die entsprechend mitgelieferten Hinweise zum Umgang mit dem Entnahmekit zu beachten.

## Gewebeentnahme

### EMPFEHLUNG ZUR STANDARDISIERTEN GEWEBEENTNAHME

- Eine Hautdesinfektion sollte entsprechend den Hygieneregeln bei Operationen ausgeführt werden.
- Die Gewebeentnahme sollte bevorzugt arthroskopisch, vorzugsweise mit einem Hohlzylindersystem aus der Fossa Intercondylaris (im Bereich der Notch) erfolgen (siehe Abb. 2). Je nach Defektlokalisierung und Größe kann die gesamte Notch inklusive der Seitenbereiche oder auch durch tiefe Beugung des Gelenks der posteriore Teil als Entnahmestelle benutzt werden.
- Es wird eine Knorpel-Knochen-Stanze (Ø 4 mm) empfohlen. Es können auch andere Instrumente, wie z.B. eine Kürette oder ein Skalpell, verwendet werden. Es ist immer darauf zu achten, dass möglichst vollschichtiger Knorpel, d.h. ein Biopsat bestehend aus allen Schichten des Knorpels, entnommen wird.
- Der verantwortliche Arzt hat sich vor Gewebeentnahme visuell davon zu überzeugen, dass sich die zur Gewebeentnahme verwendeten Instrumente (z.B. Stanze) in einem ordnungsgemäßen, einsatzfähigen Zustand befinden.
- Die Defektgröße des Knorpels sollte möglichst exakt bestimmt werden, z.B. unter Verwendung einer Sonde, eines Messstabs, oder eines Lineals.
- Das zu entnehmende Knorpelgewebe sollte makroskopisch intakt aussehen, kompakt, glatt, glänzend und rein weiß sein.
- Begleitoperationen, wie z.B. eventuell notwendige Weichteilresektion (z.B. des Hoffa-Körpers), sollten zur besseren Darstellung des Defektes bestenfalls während der Gewebeentnahme durchgeführt werden. Dies kann Blutungen während der Transplantation reduzieren und vereinfacht die Implantation der Sphäroide.
- Die Einlage einer intraartikulären Drainage nach der Entnahme wird empfohlen.

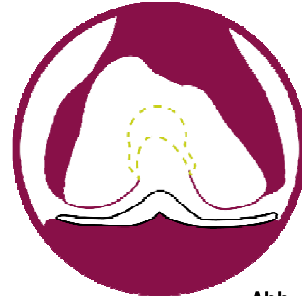


Abb. 2

### Durchführung der Gewebeentnahme

- Während des Eingriffs wird das Arthroskop so eingestellt, dass der zur Knorpelentnahme geeignete Bereich dargestellt wird.
- Um Verunreinigungen des zu entnehmenden Knorpelgewebes durch Haut- und Synovialzellen zu vermeiden, sollte darauf geachtet werden, dass der Obturator beim Einführen des Instruments bündig mit der Stanze abschließt.
- Die Knorpel-Knochen-Stanze wird über einen zweiten arthroskopischen Zugang eingebracht und möglichst rechtwinklig auf die geeignete Entnahmestelle aufgesetzt (siehe Abb. 3).
- Der Obturator sollte erst bei Kontakt mit der Entnahmestelle ca. 1 cm zurückgezogen und um 90° gedreht und verriegelt werden. Danach wird die Stanze mit leichten Hammerschlägen bis zur Markierungslinie eingebracht (siehe Abb. 3).
- Die Stanze mit Knorpel-Knochen-Zylinder um 90° in beide Richtungen drehen, so dass der Zylinder sich herauslöst. Nun die Stanze mit dem darin befindlichen Zylinder entnehmen. Dafür den Obturator leicht zurückziehen und erneut um 90° drehen. Anschließend wird der Knorpel-Knochen-Zylinder mit dem Obturator aus der Stanzenkanüle herausgedrückt und in das Biopsat-Pufferröhrchen überführt.
- Das Biopsat-Pufferröhrchen muss umgehend fest verschlossen und mit der Spenderidentität gekennzeichnet werden. Das Biopsat-Pufferröhrchen wird anschließend wieder in die Sekundärverpackung verpackt und dem Entnahmekit beigelegt.

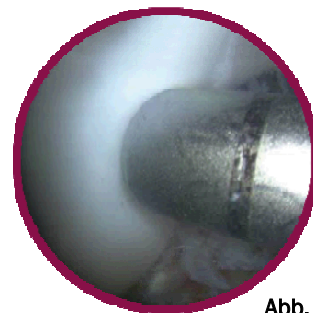


Abb. 3

## Kennzeichnung des Gewebes

Die Kennzeichnung des Gewebes mit der Spendenkennungssequenz erfolgt gemäß der EU-Richtlinie 2015/565 auf dem Formblatt Entnahmebericht für Knorpelgewebe – Ax1 (FB 10/08/01). Die verantwortliche ärztliche Person bestätigt damit, dass das Gewebe und Blut vorschriftsgemäß entnommen wurden.

## Blutentnahme

- Für die Kultivierung von Spherox wird patienteneigenes Blut benötigt. Die Blutentnahme kann intraoperativ erfolgen, sofern keine lipophilen Anästhetika (z.B. Propofol) verwendet werden. Anderenfalls sollte sie vor Verabreichung des Narkotikums oder frühestens 4 Stunden nach der Operation durchgeführt werden.
- Bei der Blutentnahme soll auf eine direkte Heparin-Zugabe verzichtet werden.
- Dem Patienten werden ca. 230 ml Blut entnommen (24 Serum-Monovetten). Zur Bestimmung der serologischen Infektionsmarker wird zusätzlich 1 Serum-Monovette (~ 9 ml Blut) und als Rückstellprobe 1 EDTA-Röhrchen (~ 2,7 ml Blut) entnommen.
- Jede Monovette muss mit der Spenderidentität gekennzeichnet werden.
- Die Monovetten werden dann in die jeweils mitgelieferten Sekundärverpackungen gegeben, diese ebenfalls mit der Spenderidentität gekennzeichnet, fest verschlossen und anschließend in das Entnahmekit gegeben.

## Laboruntersuchungen

Das Blut muss gemäß TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) §4 bzw. Richtlinie 2006/17/EG Anhang II zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme entnommen werden. Die für den Spender (Patienten) erforderlichen Laboruntersuchungen werden von CO.DON in Auftrag gegeben und durch ein genehmigtes, vertraglich gebundenes Prüflabor durchgeführt. Das Prüflabor erhält die zu untersuchende Probe in anonymisierter Form. Bei positiven Ergebnissen der Parameter werden weitere Tests zur Diagnostik durchgeführt.

Sollte der Patient eine infektiöse Erkrankung erworben haben, welche bereits vor Gewebeentnahme bekannt ist, wird empfohlen die Gewebeentnahme bis zur vollständigen Ausheilung der Erkrankung zu verschieben.

Sollte vor Gewebeentnahme eine Infektion erfolgt sein, jedoch aufgrund der Inkubationszeit noch keine Krankheitssymptome bestehen, so ist aufgrund der in aller Regel bis zu 30 Tagen liegenden Inkubationszeit der verschiedenen Infektionskrankheiten mit einem Ausbruch der Symptome vor Transplantation zu rechnen, da die Transplantation erst 6 - 8 Wochen nach der Gewebeentnahme erfolgt. In diesem Fall muss die Möglichkeit der Transplantation mit CO.DON geklärt werden.

Ist die Unbedenklichkeit nicht zweifelsfrei nachweisbar, werden die Chondrozyten verworfen. Nach Ausheilung der Infektionskrankheit kann eine erneute Gewebeentnahme durchgeführt werden.

## Vorliegen einer Infektiosität durch Hepatitis B, Hepatitis C und HIV I + II

Weisen die weiterführenden Tests auf eine infektiöse Hepatitis B- bzw. Hepatitis C, HIV I/II-Infektion hin, so wird das von der Entnahmeeinrichtung zur Verfügung gestellte Gewebe und Blut vernichtet. Der verantwortliche Arzt wird über die Ergebnisse und die Vernichtung durch CO.DON informiert.

Weisen die weiterführenden Tests hingegen auf eine ausgeheilte, nicht mehr infektiöse Hepatitis B- bzw. Hepatitis C-Infektion hin, so wird die Herstellung des Transplantats seitens CO.DON fortgesetzt.

## Vorliegen eines positiven Ergebnisses von Syphilis

Die Herstellung von Spherox wird unter Quarantänebedingungen fortgesetzt.

## Transport

- Die Abholung des Entnahmekits und damit die Bestellung zur Herstellung von SpheroX muss durch die verantwortliche ärztliche Person bei CO.DON beauftragt werden, sobald Termin und Zeit der Gewebeentnahme feststehen. Zur Beauftragung ist das Formblatt Bestellung und Abholauftrag (FB 10/01/05) direkt an CO.DON zu senden.
- Die Zeit zwischen der Gewebeentnahme und dem Eingang bei CO.DON darf max. 48 Stunden betragen.
- Auf dem Klebestreifen des Entnahmekits (siehe Abb. 1) müssen in die dafür vorgesehenen Felder der Stempel der Entnahmeeinrichtung sowie das Datum und die Uhrzeit der Befüllung des Entnahmekits auf- bzw. eingetragen werden. Das befüllte Entnahmekit wird anschließend in die Thermo-Transportbox überführt und diese verschlossen.
- Die Abholung und der Transport des befüllten Entnahmekits wird durch ein qualifiziertes Transportunternehmen im Auftrag von CO.DON koordiniert und überwacht.

### **ZU BEACHTEN:**

Zur Überwachung der Temperatur während des Transports der Ausgangsmaterialien befindet sich ein Temperaturdatenlogger im Entnahmekit (siehe Abb. 1). Dieser ist bereits aktiviert und muss dort verbleiben.



## TRANSPLANTATION

### Vor Transplantation

- Die Transplantation muss innerhalb von 60 Tagen nach Gewebeatnahme erfolgen.
- Nach Erhalt der Ergebnisse der serologischen Untersuchung des Patientenbluts übermittelt CO.DON diese ca. 3 bis 4 Wochen nach der Entnahme an die verantwortliche ärztliche Person. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt durch CO.DON auch die Übermittlung des Termins zur Transplantation.
- Nach Vorliegen der serologischen Ergebnisse des Patientenbluts erfolgt die Freigabe des Gewebes und Patientenbluts gemäß § 34 Abs. 7 AMWHV im Sinne des § 8d Abs. 1 Satz Nr. 4 TPG auf dem Formblatt Terminvereinbarung/Gewebefreigabe (FB 06/08/36) durch die verantwortliche ärztliche Person. Die serologischen Ergebnisse als auch das Formblatt zur Terminvereinbarung/Gewebefreigabe (FB 06/08/36) werden der klinikinternen Spenderakte beigelegt.
- Der verantwortliche Arzt überprüft vor Behandlung des Patienten, dass sich beim Empfang des Transplantatkits, Spherox in einem ordnungsgemäßen Zustand befindet und das Haltbarkeitsdatum von Spherox (72 Stunden nach Fertigstellung) nicht überschritten wurde. Sollte ein Transportschaden oder sonstige Mängel festgestellt werden, ist diese Information unverzüglich an CO.DON zu übermitteln.
- Der ordnungsgemäße Zustand von Spherox sowie der Zeitpunkt der Entnahme von Spherox aus dem Transplantatkit werden in der Empfangsbestätigung (FB 06/08/38) dokumentiert. Ebenfalls ist anzugeben, ob und wohin Spherox transplantiert wurde. Diese Angaben werden von dem verantwortlichen Arzt mit Datum, Uhrzeit und Unterschrift bestätigt. Anschließend wird das Formblatt Empfangsbestätigung (FB 06/08/38) an CO.DON zurückgesandt.
- Die Temperatur wird während des Transports mittels eines Temperaturdatenloggers überwacht. Der Temperaturdatenlogger ist bereits durch CO.DON aktiviert und muss in der Innenbox des Transplantatkits verbleiben.
- Spherox muss bis unmittelbar vor der Transplantation in der Thermotransportbox oder in der Sekundärverpackung temperaturüberwacht (z.B. im Kühlschrank) zwischen 1°C und 10°C gelagert werden.

## Transplantation

- Die Hautdesinfektion sollte entsprechend den Hygieneregeln bei Operationen ausgeführt werden.
- Spherox wird mittels minimal-invasiver Arthrotomie oder arthroskopisch mit Hilfe des co.fix® Applikator oder Spritze transplantiert (siehe Abb. 4).
- In Vorbereitung der Transplantation ist der Defekt z. B. mit einer Ringkürette oder einem scharfen Löffel bis zur subchondralen Knochenlamelle zu debridieren. Es ist darauf zu achten, den subchondralen Knochen dabei nicht zu verletzen, um Einblutungen zu vermeiden und eine möglichst gesunde Knorpelschulter zu erhalten.
- Vor der arthroskopischen Applikation wird das Spülen beendet. Die gesamte Flüssigkeit sollte aus dem Gelenk entfernt werden, da die Applikation in trockenem Zustand durchgeführt werden muss.
- Nach Applikation der Sphäroide mit dem co.fix® Applikator oder der Spritze, sollten die Sphäroide gleichmäßig im Defekt verteilt werden (z.B. mit Hilfe eines Tasthakens) (Abb. 5).
- Anschließend ist eine Adhäsionszeit von 20 Minuten zu beachten. In dieser Zeit sollte das Kniegelenk nicht bewegt werden und ggf. nachlaufende Flüssigkeit z.B. mit einer Spritze vorsichtig abgesaugt werden.
- Nachdem die Sphäroide erfolgreich eingebracht wurden, kann das Bein vorsichtig in Streckstellung gebracht werden. Zusätzlich sollte eine Orthese zur Unterstützung der Streckhaltung für 24 bis 48 Stunden angelegt werden. Bei Bedarf kann eine Drainage (ohne Sog) gelegt werden.



Abb. 4



Abb. 5

### ZU BEACHTEN:

- Die Haltbarkeit von Spherox (72 Stunden nach Fertigstellung) ist im Qualitätszertifikat (FB 06/08/61) mit Datum und Uhrzeit definiert, welches dem Transplantatkit beiliegt.
- Nicht applizierte Sphäroide dürfen nicht für eine spätere Anwendung aufbewahrt werden und müssen entsprechend der Entsorgungsvorschriften für Gewebe und Zellen der Entnahmeeinrichtung entsorgt werden.
- Die Thermotransportbox inkl. Transplantatkit und Temperaturdatenlogger wird am darauffolgenden Tag von einem Transportunternehmen abgeholt und zurück zu CO.DON transportiert.

**Applikation mittels co.fix® Applikator:**

**1**

Spherox muss bis unmittelbar vor der Transplantation entweder in der Thermotransportbox oder in der Sekundärverpackung temperaturüberwacht (z.B. im Kühlschrank) zwischen 1 °C und 10 °C gelagert werden.



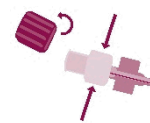
**2**

Die äußere Verpackung des co.fix® Applikators wird durch „nicht-steriles OP-Personal“ geöffnet. Das „sterile OP-Personal“ entnimmt die Sekundärverpackung, die den mit Spherox befüllte co.fix®-Applikator enthält. Der co.fix® Applikator soll bei horizontaler Haltung aus der Sekundärverpackung entnommen werden.



**3**

Den co.fix® Applikator nahe der blauen Verschlusskappe greifen und diese vorsichtig mittels Drehbewegung entfernen.



**4**

Beiliegende Spritze mit Luft aufziehen.



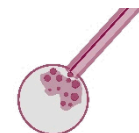
**5**

Die Spritze auf den Luer Lock Anschluss des co.fix®-Applikators aufsetzen und durch Drehbewegung verschließen. Vor Entfernung der Schutzhülle des co.fix® Applikators die Spritze nochmals um 1 bis 2 Skalierungen aufziehen, um Sphäroide, die sich eventuell an der Spitze des co.fix® Applikators angesammelt haben, zurückzuhalten. Die Schutzhülle durch Drehbewegung erst kurz vor Transplantation entfernen.



**6**

Den co.fix®-Applikator mittels minimal-invasiver Arthrotomie oder arthroskopisch einführen. Die Sphäroide (10 - 70 Sphäroide/cm<sup>2</sup>) gleichmäßig in den trockenen Defekt verteilen. Wenn nötig, kann chirurgisches Besteck (z. B. Tasthaken) zur Verteilung verwendet werden.



**7**

Die überschüssige Natriumchlorid-Lösung wird vorsichtig aus dem Defekt unter Zuhilfenahme des leeren co.fix®-Applikators oder der leeren Spritze mit Kanüle entfernt, sodass die Sphäroide möglichst trocken im Defektbereich liegen.

Die Sphäroide benötigen eine Adhärenzzeit von 20 Minuten. Eine zusätzliche Abdeckung des Defektes ist nicht notwendig. Beim Wundverschluss sollte eine mechanische Reibung soweit wie möglich vermieden werden.



**Applikation mittels Spritze:**

**1**

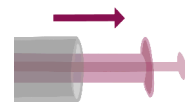
Spherox muss bis unmittelbar vor der Transplantation entweder in der Thermotransportbox oder in der Sekundärverpackung temperaturüberwacht (z.B. im Kühlschrank) zwischen 1 °C und 10 °C gelagert werden.



**2**

Die äußere Verpackung wird durch „nicht-steriles OP-Personal“ geöffnet. Das „sterile OP-Personal“ entnimmt aus der Sekundärverpackung die mit Spherox befüllte Spritze.

Die Spritze sollte dabei in horizontaler Haltung aus der Sekundärverpackung entnommen werden.



**3**

Die Verschlusskappe vorsichtig entfernen.



Beiliegenden Filterhalm oder beiliegende Kanüle auf die Spritze aufsetzen.

**4**

Vor dem Aufsetzen auf die Spritze muss der Filter des Filterhalms mit einer Nadel durchstochen werden.

Die Spritze anschließend vertikal mit der Öffnung nach unten halten.



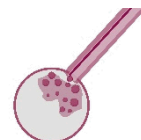
**5**

Die Spritze senkrecht über den Defekt platzieren, sodass die Kanülenöffnung nach unten zeigt. Durch leichtes Klopfen möglichst alle Sphäroide in den Spritzenausgang befördern.



**6**

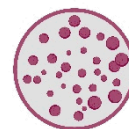
Die Sphäroide (10 – 70 Sphäroide/cm<sup>2</sup>) gleichmäßig in den trockenen Defekt einbringen. Wenn nötig, kann chirurgisches Besteck (z. B. Tasthaken) zur Verteilung der Sphäroide verwendet werden.



**7**

Die überschüssige Natriumchlorid-Lösung wird vorsichtig aus dem Defekt entfernt, sodass die Sphäroide möglichst trocken im Defektbereich vorliegen.

Die Sphäroide benötigen eine Adhärenzzeit von 20 Minuten. Eine zusätzliche Abdeckung des Defektes ist nicht notwendig. Beim Wundverschluss sollte eine mechanische Reibung soweit wie möglich vermieden werden.



## POSTOPERATIVE NACHBEHANDLUNG - REHABILITATIONSPROGRAMM

### Rehabilitation nach Gewebeentnahme

- In der ersten Woche nach dem Eingriff ist eine Teilentlastung des operierten Gelenks durch Verwendung von Unterarmgehilfen empfohlen.
- Nach etwa einer Woche ist die Bewegung ohne Unterarmgehilfen und bei voller Belastung möglich.
- Die Beweglichkeit des Gelenks kann direkt postoperativ frei geübt werden.
- Der Heilungsprozess kann aktiv durch die Verwendung eines Ergometers unterstützt werden (nach Arztvorgabe).
- Muskelkräftigung wird empfohlen.
- Eine individuelle Anpassung der Rehabilitation an die Belastbarkeit des Patienten ist notwendig.

### Rehabilitationsplan nach Transplantation

- Um Knorpelbelastungen zu vermeiden, werden extensive Flexionsübungen oder resistive Extensionsübungen aus Flexionsstellungen > 60 Grad für 6 bis 8 Wochen postoperativ (oder länger) nicht empfohlen.
- Je nach Lokalisation, Begrenzung und Größe des behandelten Defekts sollten diese Übungen gegebenenfalls länger als 8 Wochen eingeschränkt werden. Im Regelfall ist eine Teilbelastung des Kniegelenks für 6 bis 8 Wochen postoperativ empfohlen. Antibiotikaprophylaxe (perioperativ), Schmerztherapie und Thromboseprophylaxe werden nach dem operativen Eingriff empfohlen. Die Entscheidung über Art, Dosierung und Behandlungsdauer obliegt dem behandelnden Arzt.

#### Tag 1 bis 3

- Postoperative Ruhigstellung des Gelenks für 24 bis 48 Stunden in einem Schienenverband.
- Mobilisation unter Teilbelastung sollte sofort nach Operation begonnen werden.
- Darauffolgendes Entfernen des Schienenverbands und Beginn einer krankengymnastisch kontrollierten, zunächst passiven und später aktiven Bewegungstherapie (ggf. Anpassen einer Orthese zur Bewegungslimitierung).
- Pneumonie- und Kreislaufprophylaxe.
- Kontinuierliche Behandlung (CPM).

#### Tag 4 bis 6. Woche

- Isometrische Anspannungsübungen.
- Erarbeiten der Beinkontrolle.
- Gehen an zwei Unterarmgehilfen unter Teilbelastung.
- Passive Mobilisation bis zur endgradigen Extension. Flexion ist durch Defektlokalisierung festgelegt. Kontinuierliche passive Bewegung (CPM). Im Bedarfsfall Ultraschondiagnostik, Kryotherapie, manuelle Lymphdrainage.

#### 7. bis 8. Woche

- Wie zuvor, jedoch langsam auf endgradige Flexion mobilisieren.
- Krankengymnastik im Bewegungsbad.
- Einsatz eines Fahrradergometers.
- Koordinationsübungen.

- Symptomadaptierter Übergang zur Vollbelastung.
- Erarbeitung eines physiologischen Gangbildes mit voller Belastung. Zunächst nur in der Therapie und nach 3 bis 4 Tagen außerhalb der Therapie. Die Gehhilfen nur bei längeren Wegen (> 15 min) benutzen.
- Viel Bewegung, wie Schwimmen und Radfahren, unter möglichst viel Abnahme des Eigengewichtes.

## Alle Phasen

Das Rehabilitationsprogramm sollte an die individuelle Belastbarkeit des Patienten angepasst werden. Ziel sollte die Vermeidung von Reizzuständen des Gelenks sein, z.B. durch Reduktion der Belastung und Anwendung von analgesierenden und abschwellenden Therapieverfahren wie Ultraphonophorese, Kryotherapie und manuelle Lymphdrainage wird empfohlen, ebenso zusätzliche begleitende Elektrostimulation zur Schmerztherapie und zum Schwellungsabbau sowie Muskelkräftigung. Bei Reizzuständen des Gelenkes bzw. Schmerzen des Patienten sollten die Belastungen reduziert werden.

## UMGANG MIT UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN UND ZWISCHENFÄLLEN

Während der Gewebeentnahme und/oder der Behandlung mit Spherox können unerwünschte Reaktionen, Zwischenfälle oder Qualitätsmängel im Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff oder mit dem Produkt auftreten (genauere Informationen siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (FB 06/08/42)).

Um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Spherox bzw. des Verfahrens zu gewährleisten und um behördlichen Verpflichtungen nachzukommen, müssen unerwünschte Reaktionen und Zwischenfälle (Gewebevigilanz) während/nach der Gewebeentnahme und/oder Transplantation von Spherox unverzüglich nach Bekanntwerden aufgenommen und weitergeleitet werden.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut, Referat Arzneimittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Straße 51- 59, 63225 Langen, Telefon: 06103 77 (0) 3116/3117, Fax: 06103 77 1268, E-Mail: [pharmakovigilanz2@pei.de](mailto:pharmakovigilanz2@pei.de), Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) anzuzeigen. Entsprechende Formulare sind den Internetseiten des PEI zu entnehmen: ([www.pei.de/gewebevigilanz-meldeformulare](http://www.pei.de/gewebevigilanz-meldeformulare)).

Die verantwortliche ärztliche Person meldet unverzüglich nach Bekanntwerden alle schwerwiegenden Zwischenfälle, schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen oder entsprechende Verdachtsfälle, die bei der Gewebeentnahme oder bei der Aufbewahrung von Gewebe auftreten gemäß § 40 AMWHV, § 13 TPG und § 8 und § 9 TPG-Gew-V an CO.DON.

Darüber hinaus meldet der behandelnde Arzt jede unerwünschte Reaktion (schwerwiegende und nicht schwerwiegende) im Zusammenhang mit der Behandlung von Spherox umgehend an:

**E-MAIL:** [pharmacovigilance@codon.de](mailto:pharmacovigilance@codon.de)

**FAX:** +49 (0) 341 99190 309

Für die Meldung an CO.DON kann das Formblatt Entnahmebericht für Knorpelgewebe (FB 10/08/01) bzw. das Formblatt Meldung zu unerwünschten Reaktionen/Zwischenfällen (FB 10/08/14) verwendet werden. Der Original-Meldebogen ist der klinikinternen Spenderakte hinzuzufügen.

### Datenschutz

Alle Informationen aus den Berichten zu unerwünschten Reaktionen und/oder Zwischenfällen werden gesammelt und zur Bewertung der Fälle herangezogen. Die Angaben des Meldenden/Berichterstatters sowie die des Patienten werden pseudonymisiert erfasst (gemäß Datenschutzrichtlinien) und ggf. an die zuständige Behörde gemeldet. Personenbezogene Daten des Berichterstatters/Meldenden und die des Patienten werden nicht an die zuständige Behörde übermittelt. CO.DONs datenschutzrechtliche Informationen im Zusammenhang mit der Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Zwischenfällen/Reaktionen und/oder Qualitätsmängel finden Sie unter [www.codon.de/DatenschutzPV](http://www.codon.de/DatenschutzPV).

