

Dr. med. Detlev Nagl

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes
gemeinnützige GmbH

Zusammenfassung

Qualitätsmanagement ist für die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes ein essentielles Instrument, um den hohen Qualitätsstandard ihrer Produkte und Dienstleistungen zu gewährleisten. Gleichwohl sind die Elemente eines Qualitätsmanagementsystems teilweise nur unzureichend bekannt, da meist auch wenig spektakulär. Der vorliegende Beitrag versucht, diese Informationslücke zu schließen und stellt wesentliche Bestandteile des QM-Systems im Blutspendewesen vor: SOP-Management, Dokumentenlenkung, Abweichungsmanagement, Änderungskontrolle, Validierungs-Masterplan, Audits und Product Quality Review. Außerdem werden die regulatorischen Vorgaben für ein Qualitätsmanagement behandelt und es wird eine Abgrenzung zwischen Qualitätsmanagement (QM), Qualitätssicherung (QS) und Qualitätskontrolle (QC) im Sinne einer Begriffsklärung vorgenommen.

Summary

For the blood donation services of the German Red Cross quality management is an essential measure to ensure the high quality of their products and services. Nevertheless, the elements of a quality management system are partially unknown, since they usually are not very spectacular. The present article tries to close this information gap. It presents integral parts of quality management in blood transfusion: SOP management, document management, deviation management, change control, validation master plan, audits and Product Quality Review. In addition, the article deals with the regulatory requirements for a quality management system and distinguishes quality management (QM) from quality assurance (QA) and quality control (QC) by definition of terms.

Einleitung

Blutprodukte haben in Deutschland ein Qualitätsniveau erreicht, das derzeit als kaum noch zu steigern erscheint. Optimierte Methoden und ein sukzessive erweitertes Repertoire der *Infektionsdiagnostik* haben die Infektionsrisiken durch Bluttransfusionen drastisch reduziert: das transfusionsassoziierte Restinfektionsrisiko für HCV und HIV-1 ist mittlerweile nahezu als Null zu bezeichnen (17).

Wichtige Änderungen bei der *Herstellung* von Blutprodukten wie z. B. das „Predonation Sampling“ oder die generelle Leukozytendepletion gewährleisten ein Minimum an *unerwünschter* Kontamination („Reinheit“), während ausgefeilte Entnahmetechniken (z. B. Apherese, Einsatz von Additivlösungen) eine zunehmende Standardisierung des Gehalts an *erwünschten* Blutbestandteilen ermöglichen.

Einen wesentlichen Beitrag zum Erreichen und zur Aufrechterhaltung dieses weltweit schier beispiellosen Qualitätsniveaus leisten die Blutspendedienste des Roten Kreuzes, die mit jährlich über dreieinhalb Millionen entgegen genommenen Blutspenden den größten Teil des deutschen Blutaufkommens schultern (18).

Neben den oben erwähnten Verfahren im Bereich der Diagnostik und „Produktion“ haben Blutspendedienste heutzutage ein umfangreiches Arsenal weiterer qualitätssichernder Maßnahmen im Sinne eines umfassenden Qualitätsmanagements einzusetzen. Dieses kontinuierlich arbeitende und wirkende System des Qualitätsmanagements ist hochkomplex, aber zumeist wenig spektakulär, weswegen es mitunter bei der Leistungsdarstellung der Rot-Kreuz-Blutspendedienste übersehen oder durch aktuell eindrucksvollere Facetten verdeckt wird.

Der folgende Beitrag hat sich daher zum Ziel gesetzt, auch einmal diesen – letztlich unabdingbaren – Bereich, nämlich das Qualitätsmanagement in den Blutspendediensten, zu beleuchten und seine Bedeutung herauszustellen.

Regulatorische Vorgaben

Die vorrangige Aufgabe von Blutspendediensten ist die Gewinnung und Herstellung sowie der Vertrieb von Blutprodukten. Blutprodukte sind nach dem Arzneimittelgesetz Arzneimittel (1). Daher sind für Blutspendeeinrichtungen neben dem

Transfusionsgesetz (TFG) und den Hämotherapie-Richtlinien auch die regulatorischen Vorgaben der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) maßgeblich. Übereinstimmend wird in diesen Regelwerken ein Qualitätsmanagementsystem gefordert.

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)/ GMP-Leitfaden

Die AMWHV **(2)** legt in § 3 fest, dass „die Betriebe und Einrichtungen ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem (QM-System) entsprechend Art und Umfang betreiben“ müssen. Das QM-System muss die aktive Beteiligung der Leitung und des Personals vorsehen. Weiterhin wird gefordert, dass alle Bereiche, die mit der Erstellung, Pflege und Durchführung des QM-Systems befasst sind, angemessen mit kompetentem Personal sowie mit geeigneten und ausreichenden Räumlichkeiten auszustatten sind. Außerdem muss das QM-System vollständig dokumentiert sein und auf seine Funktionsfähigkeit hin kontrolliert werden.

Der Leitfaden der Guten Herstellungspraxis **(3)** setzt die Vorgaben des EG-Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice – GMP) für Arzneimittel



und Wirkstoffe („GMP-Leitfaden“) um und ist integraler Bestandteil der AMWHV. Ein Qualitätsmanagement wird in Kapitel 1 des GMP-Leitfadens postuliert.

Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG) / Hämotherapie-Richtlinien

Das Transfusionsgesetz **(4)** weist der Bundesärztekammer die Aufgabe zu, im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde in Richtlinien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Hämotherapie festzustellen. Diese „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ **(5)** – kurz: „Hämotherapie-Richtlinien“ – formulieren

unter „1.4 Qualitätsmanagement (QM) /Qualitätssicherung (QS)“: „**QM** ist Aufgabe der Leitung der jeweiligen Einrichtung, die mithilfe eines **QM-Systems** die Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten festlegt, die erforderliche Qualitätssicherung inhaltlich definiert und geeignete Maßnahmen zur Verwirklichung und Prüfung veranlasst.“

Begriffsklärung: Abgrenzung zwischen Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle

Die Richtlinie 2005/62/EG der EU-Kommission vom 30. 9. 2005 liefert in Bezug auf gemeinschaftliche Standards und Spezifikationen für ein Qualitätssystem für Blutspendeinrichtungen folgende Definitionen:



Qualitätsmanagement: die koordinierten Tätigkeiten zur Leitung und Kontrolle einer Organisation in Bezug auf Qualität auf allen Ebenen innerhalb der Blutspendeeinrichtung.

Qualitätssicherung: alle Tätigkeiten von der Gewinnung bis zur Verteilung des Bluts, durch die sichergestellt werden soll, dass Blut und Blutbestandteile die für ihren vorgesehenen Zweck benötigte Qualität besitzen.

Qualitätskontrolle: die Komponente eines Qualitätssystems mit dem Schwerpunkt auf der Erfüllung der Qualitätsanforderungen.

Diese sehr theoretischen Umschreibungen der EU-Nomenklatur erschließen sich nicht auf Anhieb. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht nur von Laien, sondern auch in Fachkreisen die Begriffe Qualitäts-

kontrolle, Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement oft miteinander vermischt oder verwechselt werden. Außerdem werden sogar in maßgeblicher Literatur die Bezeichnungen „Qualitätskontrolle“ und „Qualitätssicherung“ sowie „Qualitätsmanagement“ andererseits wechselseitig synonym gebraucht.

Insofern sind für eine Klärung bzw. Diskrimination der Begriffe Beispiele aus dem Blutspendewesen hilfreich:

Qualitätskontrollen (QC) in Blutspendeeinrichtungen prüfen u. a. die Qualität der hergestellten Blutprodukte und entscheiden über deren Freigabe, Zurückhaltung (Quarantäne) oder Vernichtung. So werden nach den Vorgaben der Hämotherapie-Richtlinien alle Spenden auf das Vorhandensein bestimmter Infektionsparameter untersucht (**Tabelle 1**).

Nur Spenden, die den Anforderungen (negativ) dieser Qualitätskontrolle standhalten, können zur Anwendung am Patienten freigegeben werden.

Als Überprüfung, ob die Blutspende bzw. das Blutprodukt die geforderten Eigenschaften hat, stellt die Qualitätskontrolle eine von vielen Qualitätssicherungsmaßnahmen dar, ist also entsprechend der EU-Definition (s. o.) **eine** Komponente eines Qualitätssystems mit dem Schwerpunkt auf der Erfüllung der Qualitätsanforderungen.

Oder anders ausgedrückt: Qualitätssicherung ist die Summe verschiedener Maßnahmen (zu denen auch Qualitätskontrollen zählen), mit denen das Erreichen der geforderten / gewünschten Qualität sichergestellt wird.

Ein Beispiel für weitere, neben der Qualitätskontrolle bestehende, qualitätssichernde Maßnahmen sind Validierungen. Validierungsmaßnahmen dienen dem Nachweis, dass Verfahren und Prozesse tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Insofern sind Validierungen wichtige Instrumente der Qualitätssicherung z. B. bei der Herstellung von Blutprodukten, weil durch sie sichergestellt wird, dass aus dem validierten Verfahren tatsächlich ein

Qualitätskontrollen vor Freigabe der Spende (modifiz. aus (5))

Parameter	Anforderung
Anti-HIV-1/-2-Antikörper	negativ
Anti-HCV-Antikörper	negativ
HBs-Antigen	negativ
Anti-HBc	negativ
HCV-Genom (NAT)	negativ
HIV-1-Genom (NAT)	negativ
Antikörper gegen Treponema pallidum	negativ

Tabelle 1

Blutprodukt mit der vorgeschriebenen bzw. gewünschten Qualität resultiert.

Am Beispiel „Validierung“ lässt sich der Unterschied zwischen „Qualitätssicherung“ und „Qualitätsmanagement“ verdeutlichen:

Der Annex 15 zum GMP-Leitfaden fordert, dass die Schlüsselemente eines Validierungsprogramms in einem Validierungsmasterplan definiert und dokumentiert werden sollten.

Dieser Validierungsmasterplan ist also das übergeordnete Dokument für die einzelnen Validierungsmaßnahmen und regelt die Zuständigkeiten und die grundlegenden Anforderungen an Form, Inhalt und Dokumentation von Validierungen innerhalb der Blutspendeeinrichtung. Der Validierungsmasterplan ist als **Koordinationsinstrument** für die qualitätssichernden Einzelvalidierungen ein klassisches Element des Qualitätsmanagements.

Entsprechend § 2 der AMWHV (Begriffsbestimmungen) ist ein Qualitätsmanagementsystem ein System, das die **Qualitätssicherung** und die Gute Herstellungspraxis einschließlich der **Qualitätskontrolle** und der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen **beinhaltet**. Diese Zuordnung von QM, QS und QC versucht **Abbildung 1** wiederzugeben.

Beziehung zwischen QC, QS und QM

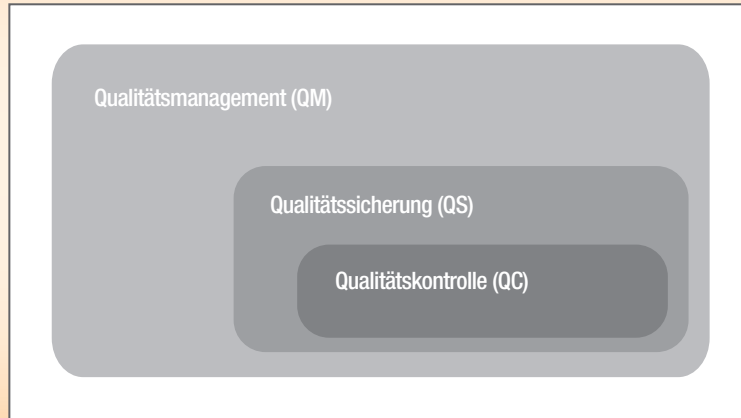


Abbildung 1

Qualitätskontrolle (QC)

Das System der Qualitätskontrolle in Blutspendeeinrichtungen zielt in drei Richtungen:

- Qualität der Laboruntersuchungen
- Qualität der hergestellten Blutprodukte
- Qualität der für Blutspende und Herstellung von Blutprodukten verwendeten Materialien (Eingangskontrolle)

Die **Qualitätskontrolle der Laboruntersuchungen** soll die Validität von Laborergebnissen garantieren. Die erforderlichen Maßnahmen sind durch die Richtlinien der Bundesärztekammer (**6, 7**) vorgegeben und umfassen regelmäßige (z. T. tägliche oder seriengebundene) interne Qualitätskontrollen der verwendeten Reagenzien, Kontrollproben und Geräte

(Analysengeräte, Kühlschränke, Pipetten etc.) sowie die Pflicht zu periodischen externen Qualitätskontrollen (Ringversuche).

Die **Qualität der hergestellten Blutprodukte** wird gemäß den Vorgaben der Hämotherapierichtlinien (**5**) geprüft, und anhand der Ergebnisse wird über Freigabe, Zurückhaltung (Quarantäne), Vernichtung oder Rückruf entschieden. Prüfparameter sind hierbei für **jede** entnommene Blut-, Zell- und Plasmakonserven eindeutig negative Ergebnisse der Infektionsserologie; im Falle von nicht eindeutigen, fehlenden oder reaktiven Ergebnissen kann keine Freigabe erfolgen (**Tabelle 1**).

Auf andere Prüfkriterien wie Einhaltung des Mindestgehalts an erwünschten Substanzen/Zellen, Unterschreitung des Grenzwerts für



Spezifikationen für Blutprodukte (Beispiel)

Spezifikation	Gehalt					Gehalt					Sterilität	Sichtkontrolle	
	Bruttogewicht	Hb/E	Hk	Thrombozyten	Faktor VIII:C	Protein/Osmose	Leukozyten	Thrombozyten	Erythrozyten	Hämolyse-rate			pH
Präparat	bzw. Volumen	[g/E]	[L/L]	[n/E]	[IU/mL]	[g/L]	[n/Le/E]	[n/μL]	[n/Le/E]	[%]		für alle Präparate min. 0,4x sq(rn)	
Erythrozytenkonzentrat (VB-Inline)	340 - 450 g	>= 40	0,50 - 0,70	ja	ja	ja	< 1x10E6/E	ja	ja	< 0,8%	ja	steril	keine deutl.sichtb.Hämolyse Beutel unversehrt
Erythrozytenkonzentrat (Apherese)	295 - 375 g	>= 40	0,50 - 0,70	ja	ja	ja	< 1x10E6/E	ja	ja	< 0,8%	ja	steril	keine deutl.sichtb.Hämolyse Beutel unversehrt
Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat	250 - 410 g	>= 40	0,50 - 0,75	ja	ja	< 0,5 g/Einheit	ja	ja	ja	< 0,8%	ja	steril	keine deutl.sichtb.Hämolyse Beutel unversehrt
Langzeitkonserviertes Erythrozytenkonzentrat	230 - 335 g	>= 36	0,50 - 0,75	ja	ja	mOsm/L d. Waschlg (max + 10% d. WL)	ja	ja	ja	< 0,8%	ja	steril	keine deutl.sichtb.Hämolyse Beutel unversehrt
Thrombozytenkonzentrat	256 - 360 g	ja	ja	> 2 x 10E11	ja	ja	< 1x10E6/E	ja	< 3x10E9/E	ja	6,5-7,4 bei +22+/-2°C	steril	"swirling" Beutel unversehrt
Thrombozytenkonzentrat	256 - 360 g	ja	ja	> 2 x 10E11	ja	ja	< 1x10E6/E	ja	< 1x10E9/E	ja	6,5-7,4 bei +22+/-2°C	steril	"swirling" Beutel unversehrt
Gefrorenes Human-Frischplasma	200 - 230 g	ja	ja	ja	>= 0,54	50 - 75	< 1x10E6/E	< 20000/μL	< 6000/μL	ja	ja	steril	keine s.Ausfällungen Beutel unversehrt

^
Tabelle 2

nicht erwünschte Substanzen/Zellen oder Sterilität wird **stichprobenmäßig** zu Anfang und/oder Ende der Laufzeit des Blutprodukts untersucht. Die vorgeschriebene Größe der Stichproben sowie die entsprechenden blutpräparatspezifischen Spezifikationen sind in den Hämotherapie-Richtlinien festgelegt. Bei systematisch unzureichender Qualität muß die Ursache gefunden (Beutelfehler? Gerätefehler? Entnahmefehler? Lagerungsfehler?) und abgestellt sowie ggf. ein Rückruf eingeleitet werden.

Die **Qualität der für die Blutspende verwendeten Verbrauchsmaterialien** muss ebenfalls untersucht und gesichert werden (Unversehrtheit, Zusammensetzung der Lösungen, Pyrogenfreiheit, Sterilität, Zertifikat des Herstellers, Rückstellmuster). Bei Abweichungen von den

Vorgaben darf das Material nicht zur Herstellung freigegeben werden. Eine nochmalige Überprüfung der erfolgten Freigabe hat vor Verwendung des Materials zu erfolgen.

Neben den Qualitätskontrollen sind im Blutspendewesen weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen implementiert, welche im nächsten Abschnitt dargestellt werden.

Qualitätssicherung (QS)

Wichtige Elemente der Qualitätssicherung sind schriftlich fixierte **Arbeitsanweisungen** (Standard Operating Procedures – SOPs) für alle qualitätsrelevanten Prozesse. § 31 der AMWHV verpflichtet Blutspendeeinrichtungen, alle kritischen Arbeitsabläufe und die Standard-

arbeitsverfahren in geeigneten Standardarbeitsanweisungen festzulegen. Die Lenkung (Workflow) und Verwaltung der verschiedenen „SOP“ ist wiederum Teil und Aufgabe des Qualitätsmanagements (s. u).

Ein weiterer Bestandteil der Qualitätssicherung sind **Arbeitsplatzbeschreibungen**: Während die AMWHV in § 4 für alle Arzneimittel herstellenden Betriebe fordert, dass die Aufgaben der *Mitarbeiter in leitender oder verantwortlicher Stellung*, die für die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis zuständig sind, in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt werden, müssen Blutspendeeinrichtungen entsprechend § 31 Arbeitsplatzbeschreibungen für das *gesamte Personal* vorhalten, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität haben können.



Die Notwendigkeit der **Schulung** von Mitarbeitern als wichtige qualitätssichernde Maßnahme wird u. a. durch § 4 der AMWHV vorgegeben. Das Personal ist über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt nachweislich *zu Anfang und danach fortlaufend* zu unterweisen. Der *Erfolg* der Unterweisung ist zu *überprüfen*.

Wie zuvor beschrieben, sind **Validierungen** wichtige Instrumente der Qualitätssicherung. Es ist eine GMP-Forderung, dass Hersteller von Blutprodukten feststellen, welche Validierungstätigkeiten nötig sind, um nachzuweisen, dass die kritischen Aspekte der von ihm vorgenommenen Aktivitäten kontrolliert sind. Größere Änderungen und Neuerungen an Einrichtungen, Ausrüstungen und Prozessen, die die Qualität der Blutprodukte beeinflussen können, sollen daher validiert werden. Weiterhin sollte eine Risikobewertung vorgenommen werden, um Validierungsumfang und -tiefe bestimmen zu können.

Insbesondere richtet sich die Verpflichtung zur Validierung und ihre Durchführung in einer Blutspende-einrichtung nach dem Annex 15 des GMP-Leitfadens. Analog zu Annex 15 werden üblicherweise unter dem Überbegriff „Validierung“ sowohl die Qualifizierung von Einrichtungen,



Anlagen oder Ausrüstungsgegenständen als auch die Validierung von Prozessen subsumiert. Während in der englischsprachigen Literatur die Begriffe „validation“ und „qualification“ z. T. synonym verwendet werden, hat sich im deutschen Sprachgebrauch festgesetzt, **Validierung** auf Prozesse, Vorgänge und Abläufe zu beziehen, während **Qualifizierung** bei Einrichtungen, Anlagen, Geräten, Räumen usw. Anwendung findet.

Diese Systematik ist aber nicht in jedem Fall durchzuhalten. So beinhaltet z. B. eine Validierungsmaßnahme im Bereich der Hämapherese, also der apparativen Herstellung von Blutbestandteilen (Thrombozytapherese, Erythrozytapherese, Plasmapherese), immer auch eine Qualifizierung der eingesetzten Geräte (Zellseparatoren).

Spezifikationen – als weiterer Baustein der Qualitätssicherung –

geben verbindliche qualitätsrelevante Produkteigenschaften vor. Für Blutprodukte sind diese in den Hämotherapie-Richtlinien definiert. Eine beispielhafte Synopse der Spezifikationen für die verschiedenen Blutprodukte einer Blutspende-einrichtung zeigt **Tabelle 2**.

Eine besondere Eigenschaft von Blutprodukten besteht darin, dass ihr „Ausgangsmaterial“ die Blut- oder Blutkomponentenspende von freiwilligen Spendern ist. Insofern kommt bereits der **Auswahl der spendewilligen Personen** eine wichtige Rolle in der Sicherstellung der Qualität von Blutprodukten zu. Auch hier werden die entsprechenden Kriterien von den Hämotherapie-Richtlinien vorgegeben:

Vor jeder Spende ist unter der Verantwortung eines Arztes die Spendetauglichkeit durch Anamnese, durch eine orientierende körperliche Untersuchung und durch Labor-



untersuchungen (**Tabelle 3**) zu prüfen. Die Spendetauglichkeit ist durch einen Arzt festzustellen. Aufgrund dieser ärztlichen Beurteilung wird festgelegt, ob der Spender zur Blutspende zugelassen werden kann oder vorübergehend zurückgestellt oder ausgeschlossen werden muss.

Je nach systematischem Ansatz kann die Prüfung und Feststellung der Spendetauglichkeit auch als **In-Prozess-Kontrolle** eingestuft werden. „Auf dem Weg vom Spender zum fertigen Blutprodukt“ ist eine breite Palette qualitätssichernder **In-Prozess-Kontrollen** zu verzeichnen. Exemplarisch und ohne Priorisierung seien aufgeführt:

- mikrobiologische Überwachung des Spende- und Herstellungsbereiches
- Kalibrierung der Blutbeutelmischwaagen und Photometer zur Hämoglobinbestimmung
- Überprüfung der Spenderanamnesebögen auf Vollständigkeit von Angaben und Anzahl
- Vollständigkeitskontrolle der Blutspenden bei Eingang in der Produktionsabteilung
- Kontrolle der Filtrationsdauer bei der Leukozytendepletion von Erythrozytenkonzentraten
- Sichtkontrolle der Blutprodukte bei Herstellung und vor Auslieferung

Prüfung der Spendetauglichkeit

Kriterium	Anforderung
Hämoglobin oder Hämatokrit im Spenderblut	Frauen: Hb \geq 125 g/l (7,75 mmol/l) oder Hkt \geq 0,38 l/l
	Männer: Hb \geq 135 g/l (8,37 mmol/l) oder Hkt \geq 0,40 l/l
Alter	18 – 68 Jahre (Erstspender: unter 60 Jahre), Zulassung von älteren Spendern nach individueller ärztlicher Entscheidung möglich
Körpergewicht	mindestens 50 kg
Blutdruck	systolisch: 100 – 180 mm Hg diastolisch: unter 100 mm Hg
Puls	unauffällig, Frequenz 50-110/min; Spendewillige, die intensiv Sport betreiben und einen Puls von weniger als 50/min haben, können zugelassen werden
Temperaturmessung	kein Fieber
Gesamteindruck	keine erkennbaren Krankheitszeichen
Haut an der Punktionsstelle	frei von Läsionen

Tabelle 3

Qualitätsmanagement (QM)

Wie oben ausgeführt, kommt dem Qualitätsmanagement eine lenkende, prüfende, dokumentierende und auch verwaltende Funktion hinsichtlich aller Prozesse und Maßnahmen, die die Qualität der Produkte und Leistungen beeinflussen, zu.

Nach § 31 der AMWHV haben Blutspendeeinrichtungen eine „mit der Qualitätssicherung beauftragte Person“ zu benennen, welche das Qualitätsmanagementsystem der Einrichtung regelt und koordiniert. Üblicherweise leitet der QM-Beauftragte eine Qualitätsmanagementabteilung, deren Aufgabe darin besteht, verschiedene QM-Instrumente anzuwenden, um neben der Sicher-

stellung und Aufrechterhaltung der Qualität auch einen kontinuierlichen Verbesserungsprozess zu gewährleisten.

Die wesentlichen Instrumente eines Qualitätsmanagements im Blutspendewesen werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Elemente eines Qualitätsmanagements im Blutspendewesen

SOP-Management / Dokumentenlenkung

Nach der AMWHV müssen Hersteller pharmazeutischer Produkte alle Schritte und Prozesse, die

Auswirkungen auf die Qualität des hergestellten Arzneimittels haben, in für die jeweiligen Mitarbeiter verbindlichen Arbeitsanweisungen (SOPs) festlegen. Zusätzlich ist nach EU-GMP-Leitfaden (Kapitel 4) die Art und Weise einer korrekten Dokumentation vorgeschrieben. Hiernach müssen „Unterlagen sorgfältig konzipiert, erstellt, überprüft und verteilt werden“, zudem sollen sie „regelmäßig überprüft und auf dem neuesten Stand gehalten werden. Wenn ein Dokument überarbeitet wurde, muss die versehentliche Verwendung der überholten Fassung durch geeignete Maßnahmen verhindert werden“.

Das impliziert, dass alle qualitätsrelevanten Dokumente möglichst zentral gelenkt und verwaltet werden müssen, eine genuine Aufgabe des Qualitätsmanagements. Für Arbeitsanweisungen bedeutet dies, dass es allgemein verbindliche formale Vorgaben geben sollte, nach denen sie erstellt werden, zudem, dass sie von einer zentralen Instanz angenommen, überprüft, autorisiert und verteilt werden (*siehe Abbildung 2*). Diese ist auch für die turnusmäßige Überprüfung auf Aktualität und die Versionsverwaltung dieser Dokumente zuständig. Hier sollte auch die Archivierung aller Arbeitsanweisungen, der ungül-

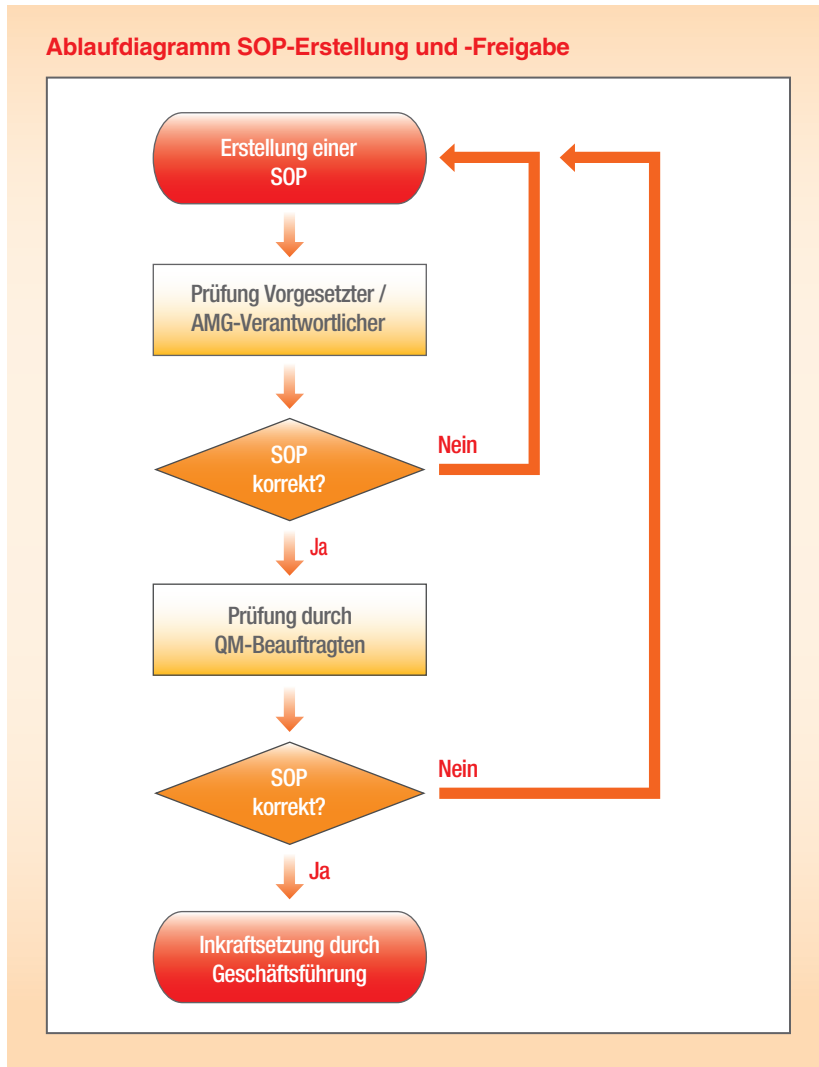


Abbildung 2

tigen und der gültigen, vorgenommen werden. Es müssen zudem Maßnahmen getroffen werden, die sicherstellen, dass nur nach gültigen Arbeitsanweisungen vorgegangen wird.

In gleicher Weise sollten alle weiteren Dokumente, die im Zusammenhang mit qualitätsrelevanten Prozessen stehen, verwaltet und gelenkt werden. D. h., auch diese

sollten zentral geführt, überprüft, autorisiert und verteilt werden. Ebenso ist dafür zu sorgen, dass keine ungültigen Dokumente verwendet werden. Dokumente, die hiervon betroffen sind, können Vorgabedokumente wie Arbeitsanweisungen, Spezifikationen, Regularien und Arbeitsplatzbeschreibungen sein, Aufzeichnungsdokumente wie Labor-, Herstellungs- und Freigabeprotokolle, Zertifikate und Berichte aller Art sowie



Formblätter/Formulare. Ein wichtiges Vorgabedokument ist das „Qualitätssicherungshandbuch“ (QSH), in dem alle für das Unternehmen relevanten Qualitätsvorgaben niedergelegt sind.

Abweichungsmanagement

Unter Abweichungen werden alle Ereignisse zusammengefasst, in denen auf ungeplante Weise von Arbeitsanweisungen abgewichen wird, sowie technische Mängel, Reklamationen und Maßnahmen der Qualitätssicherung, die zu nicht-konformen Ergebnissen führen (Fehler bei der Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen / falsche Bewertung der Ergebnisse). Das positive (reaktive) Ergebnis der infekti-onsserologischen Untersuchung einer Blutspende ist eine erfolgreiche Qualitätskontrolle und keine Abweichung. Zur Abweichung wird es erst, wenn das Untersuchungsergebnis zu keinen oder falschen Konsequenzen führte.

Die Dokumentation und Kommunikation von Abweichungen ist ein integraler Bestandteil eines effektiven Qualitätsmanagements. Dabei geht es nicht um Schuldzuweisung, sondern um Aufklärung des Sachverhaltes. Ohne eine systematische Erfassung können derartige Ereignisse nicht analysiert und Schritte

zur Vermeidung ihrer Wiederholung nicht getroffen werden. Für die Bearbeitung von Abweichungen wird von der Qualitätsmanagementabteilung eine Verfahrensanweisung erstellt.

Die Qualitätsmanagementabteilung bewertet in Zusammenarbeit mit den Fachabteilungen die Abweichungen, sowie die Effektivität daraus resultierender Korrekturmaßnahmen.

Wichtiger Bestandteil des Abweichungsmanagements ist die Beachtung von Meldepflichten gegenüber den Aufsichtsbehörden. So sind beispielsweise technische Fehler bei Blutbeutelssystemen und Hämapheresegeräten entsprechend dem Medizinproduktegesetz und zugehöriger Verordnungen dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu melden. Die diesbezüglichen Zuständigkeiten innerhalb einer Blutspendeeinrichtung sollten ebenfalls in einer SOP festgelegt sein.

Änderungsmanagement (Change Control)

Damit eine gleichbleibende Qualität der Blutprodukte und eine Reproduzierbarkeit aller Prozesse gewährleistet ist, dürfen Änderungen in den relevanten Abläufen oder bei

den verwendeten Geräten und Materialien nur auf kontrollierte Weise nach sorgfältiger Planung erfolgen. So kann zum Beispiel der Umstieg auf ein neues Testsystem für die Infektionsserologie nicht ohne vorherige Prüfung erfolgen, selbst wenn die Änderung auf erstem Blick minimal erscheinen sollte. Unkontrollierte Änderungen gelten als Abweichungen und sind entsprechend zu behandeln (**siehe Abweichungsmanagement**).

Nach Annex 15 des EU GMP-Leitfadens sind Änderungen vor der Einführung formal zu beantragen, zu dokumentieren und zu genehmigen. Dazu wird vom Qualitätsmanagement ein allgemeiner Ablaufplan vorgegeben. Der Änderungsantrag wird bei der Qualitätsmanagementabteilung eingereicht, dazu gehört eine genaue Beschreibung der geplanten Änderung und ihrer Auswirkungen. Es muss auch eine sorgfältige Analyse und Bewertung möglicher Risiken, die durch die Änderung auftreten können, durchgeführt und beschrieben werden, wie ihnen begegnet werden kann. Aus der Risikoanalyse kann sich die Notwendigkeit einer Revalidierung bzw. Requalifizierung bzw. deren Ausmaß ergeben. Diese ist durchzuführen, bevor die Änderung in den Normalbetrieb übernommen wird. Erst dann kann die formale Freigabe

der Änderung und die Übernahme in den Normalbetrieb erfolgen. **Abbildung 3** gibt den Ablauf einer kontrollierten Änderung in vereinfachter Form wieder.

Validierungsmasterplan

Der Validierungsmasterplan (VMP) ist ein grundlegendes Dokument im Qualitätssicherungssystem einer Blutspendeeinrichtung. Er dient dazu, die Validierungspolitik des Unternehmens zu beschreiben und ihr eine organisatorische Struktur zu verleihen. Der Validierungsmasterplan sollte eine kurze und präzise Zusammenfassung sein, die auch Bezug nimmt auf die operativen Arbeitsanweisungen wie zum Beispiel SOP zu Validierungen/Qualifizierungen, Änderungskontrolle und Risikoanalyse. Er muss grundlegende Anweisungen für die Durchführung einer Validierung und auch das Format für deren Dokumentation enthalten. Dazu beinhaltet er eine Auflistung der zu validierenden Verfahren, Geräte und Räume. In einer Blutspendeeinrichtung betrifft dies alle Verfahren von der Entnahme der Spende bis zur Abgabe des Blutprodukts, die dazu verwendeten Geräte und die Räume, in denen die Verfahren ablaufen, einschließlich der Lagerräume.

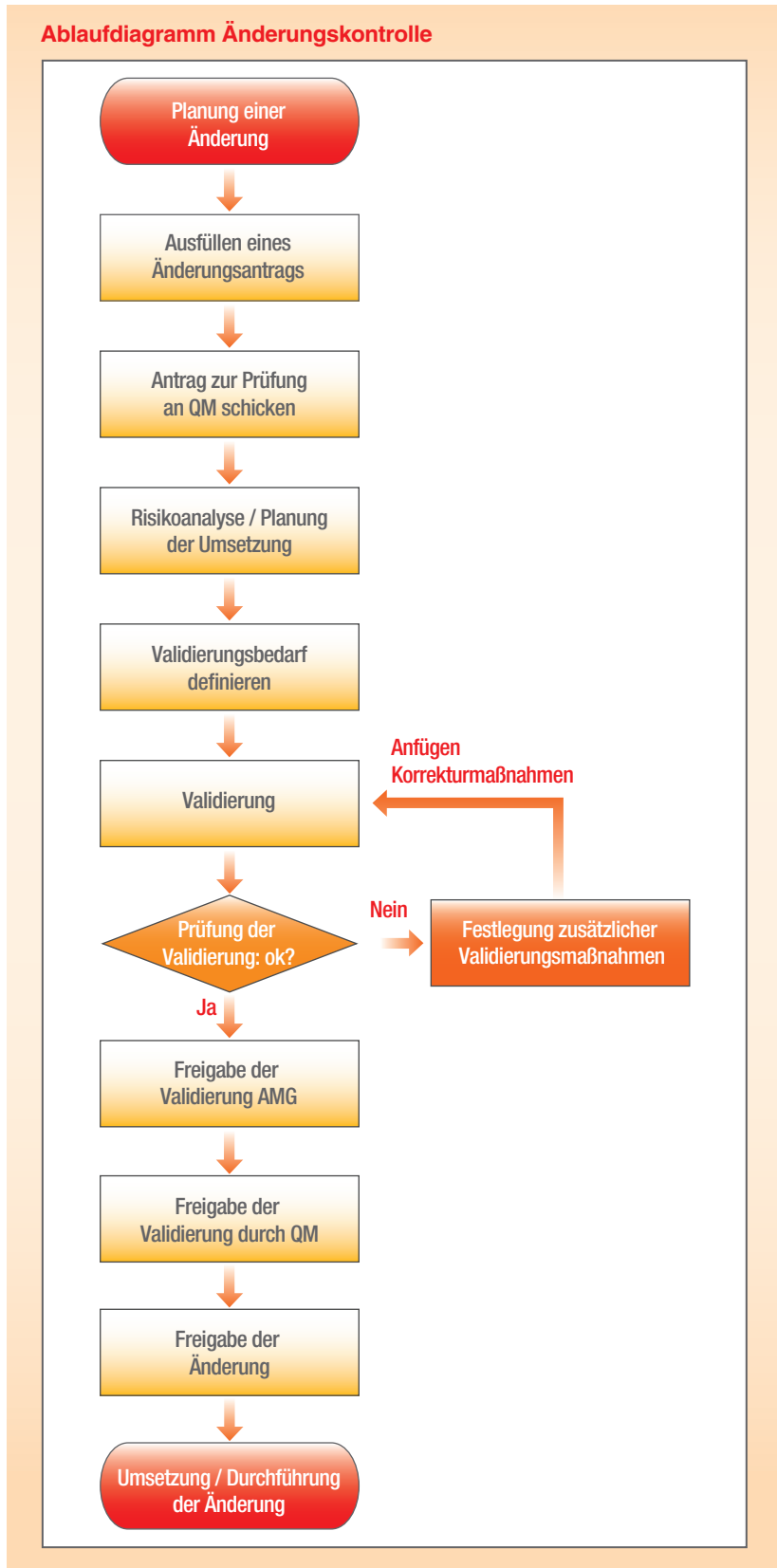


Abbildung 3



Audits

Inspektionen (Audits) sind Instrumente zur Überwachung des Qualitätssicherungssystems. Insbesondere wird dabei die Einhaltung der durch die geltenden Regelwerke gemachten Vorgaben sowie der Arbeitsanweisungen überprüft. Nach EU-GMP-Leitfaden (Kapitel 9) und AMWHV (§ 11) sind interne und externe Inspektionen vorgeschrieben.

Interne Inspektionen dienen der Überprüfung der unternehmensinternen Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Qualitätssicherung sowie der präventiven Fehlererkennung. Sie werden regelmäßig gemäß den dafür geltenden Arbeitsanweisungen in allen arzneimittelrechtlich relevanten Bereichen und Abteilungen durchgeführt.

Externe Inspektionen können von nicht unternehmenseigenen Personen im Bereich der Blutspende-einrichtung durchgeführte Maßnahmen sein, aber auch Inspektionen von Mitarbeitern der Einrichtung bei Lieferanten bzw. Dienstleistern (Lieferantenqualifizierung). Zu den ersteren zählen Inspektionen von zuständigen Aufsichtsbehörden, von der Blutspende-einrichtung beauftragten Unternehmen (z. B. zur Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001)

und von Kunden (Kundenaudit). Zu den letzteren zählen Inspektionen bei Lieferanten von Medizinprodukten für die Herstellung, Transport und Lagerung von Blutpräparaten sowie von Unternehmen, die arzneimittelrechtlich relevante Dienstleistungen für die Blutspende-einrichtung erbringen.

Das Inspektionswesen ist eine originäre Aufgabe der Qualitätsmanagementabteilung in einer Blutspende-einrichtung. Diese stellt jährlich einen Auditplan auf und koordiniert die Durchführung aller von Mitarbeitern des Unternehmens durchgeführten Inspektionen. Die Auditoren sollten die nötige Sachkenntnis besitzen und werden von der Qualitätsmanagementabteilung gestellt bzw. benannt. Externe Inspektionen werden nach Möglichkeit von den Mitarbeitern der QM-Abteilung durchgeführt bzw. begleitet.

Die während der Inspektionen / Audits gemachten Beobachtungen werden schriftlich dokumentiert. Gegebenenfalls werden Korrekturmaßnahmen vorgeschlagen und Fristen für deren Durchführung vorgegeben. Die Durchführung wird schriftlich dokumentiert und ihre Umsetzung bei Folgeinspektionen überprüft.

Product Quality Review (PQR)

Der Product Quality Review (PQR) wird seit dem 01.01.2006 im EU-GMP-Leitfaden Kapitel 1.5 „Produktqualitätsüberprüfung“ gefordert:

„Es sollten regelmäßig periodische oder wiederkehrende Qualitätsüberprüfungen aller zugelassenen Arzneimittel ... mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit des gegenwärtigen Prozesses und die



Geeignetheit der aktuellen Spezifikationen sowohl für die Ausgangsstoffe als auch für das Fertigprodukt zu verifizieren, um Trends hervorzuheben sowie Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte und Abläufe zu identifizieren. Solche Überprüfungen sollten normalerweise unter Berücksichtigung vorhergehender Überprüfungen jährlich durchgeführt und dokumentiert werden ...“.

Beim PQR handelt es sich um eine jährliche zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der QM-Systeme. Somit ist der PQR ein Spiegel des Qualitätssystems im Unternehmen und wird als aktives Element der kontinuierlichen Qualitätssicherung betrieben.

In Absprache mit der für den PQR verantwortlichen Leitung der Blutspendeeinrichtung legt die Qualitätsmanagementabteilung die vom EU-GMP-Leitfaden geforderten Inhalte bezogen auf das Tätigkeitspektrum einer Blutspendeeinrichtung fest. Diese stammen in der Regel aus folgenden Bereichen:

- Eingangskontrollen, Lieferantenaudits, Technical Agreements, insbesondere im Zusammenhang mit Beutelsystemen und Entnahmesets
- Validierungen / Qualifizierungen von Verfahren, Geräten und Räumen, die einen möglichen Ein-

fluss auf die Qualität der Blutprodukte haben

- Änderungen bei der Entnahme, Testung, Herstellung, Lagerung, Transport und Ausgabe der Blutprodukte
- Abweichungsmanagement und CAPA („corrective and preventive actions“)
- Schulungsmaßnahmen im Sinne von Korrektiv- und Präventivmaßnahmen und zur Vermittlung der arzneimittelrechtlichen Vorschriften (speziell GMP)
- OOS-Statistik (out of specification) der Qualitätskontrolle (z.B. Hämolyserate zum Ende der Laufzeit)
- Sterilitätsprüfungen
- UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkungen) / Look-back (Rückverfolgungsmaßnahmen) entsprechend der Voten des Arbeitskreises Blut (8)
- Behördliche Inspektionen
- Interne Audits

In Zusammenarbeit mit den betroffenen Fachabteilungen trägt die Qualitätsmanagementabteilung die Daten zusammen und bewertet sie abschließend im PQR.

Anmerkung des Autors:

Teile dieses Beitrags entsprechen inhaltlich dem Abschnitt „Qualitätsmanagement im Blutspendewesen“ in Kapitel 23

„Blutpräparate und therapeutische Anwendung“ (J. Burkhart, R. Leimbach, D. Nagl, F. Weinauer) des Standardwerks „Medizintechnik / Life Science Engineering“ (Autoren und Herausgeber: E. Wintermantel, S. W. Ha); 5. Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009.



Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de