

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 1 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Blutzubereitungen; Plasma zur Fraktionierung; Blutstammzellen	
Querverweise	AiM 071201; AiM 071211; AiM 071212; AiM 071218; AiM 071229; AiM 071231; Votum V06003; Votum V1100202; Votum V1100302	
erstellt	EFG 06	
CoCP-Relevanz	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
fachlich geprüft	Marion Reinhardt (EFG 06)	27.10.2022
formell geprüft	Melanie Gräf (ZLG)	28.10.2022
Beschlussfassung durch:	<input checked="" type="checkbox"/> erstellende EFG <input type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
beschlossen	EFG 06	09.11.2022
	Humanarzneimittelbereich Carolyn Hoops, Vorsitzende AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Barbara Stetter, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 2 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort.....	4
2	Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente	4
2.1	Abkürzungen.....	4
2.2	Grundlegende Dokumente	6
3	Qualitätsmanagement	7
4	Personal	7
5	Räume und Ausrüstungen	9
5.1	Allgemeine Anforderungen.....	9
5.2	Spendebereiche.....	9
5.3	Weiterverarbeitung im geschlossenen System.....	10
5.4	Weiterverarbeitung im offenen System.....	11
5.5	Labor.....	12
5.6	Lagerräume.....	12
6	Dokumentation und Freigabe.....	13
7	Produktion	15
7.1	Eignung der Spenderinnen/Spender, Spendetauglichkeit, Identifizierung, Untersuchung, Vorbehandlung, Immunisierung.....	15
7.2	Spendeverfahren	17
7.2.1	Entnahmeverfahren für Vollblut	17
7.2.2	Entnahmeverfahren Hämapherese	19
7.2.3	Entnahmeverfahren Nabelschnurblut.....	21
7.3	Probenahme	23
7.4	Aufarbeitung.....	24
7.4.1	Allgemeine Anforderungen	24
7.4.2	Komponententrennung (Zentrifugieren, Filtrieren)	26
7.4.3	Waschen, Teilen, Poolen.....	27
7.4.4	Selektieren, Depletieren	28
7.4.5	Bestrahlung	29
7.4.6	Pathogeninaktivierung (Pathogenreduzierung)	31
7.4.7	Einfrieren, Kryokonservieren.....	33
7.5	Kennzeichnung	36
7.5.1	Kennzeichnung von zulassungspflichtigen Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung	36
7.5.2	Kennzeichnung von nicht zulassungspflichtigem Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung.....	37
7.5.3	Kennzeichnung von Plasma zur Fraktionierung.....	37
7.5.4	Kennzeichnung von Eigenblutspenden.....	38
7.5.5	Kennzeichnung von genehmigungspflichtigen Blutstammzellprodukten	38

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 3 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

7.6	Lagern.....	40
7.7	Transport	41
8	Qualitätskontrolle.....	42
8.1	Allgemeine Anforderungen.....	42
8.2	Ausgangsmaterialien.....	42
8.3	Infektionsserologie	43
8.3.1	Screening Tests ohne PCR	43
8.3.2	PCR (Pool und einzeln)	45
8.3.3	Bestätigungstests	50
8.4	Blutgruppenserologie, Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung, Blutbildbestimmung	52
8.4.1	Blutgruppenserologie.....	52
8.4.2	Hämoglobin- und Hämatokrit-Bestimmung	53
8.4.3	Blutbildbestimmung	55
8.5	Durchflusszytometrie.....	55
8.6	Mikrobiologische Kontrolle	59
8.7	Zellzahl	60
8.8	Hämolyserate.....	61
8.9	Klinische Chemie	61
8.10	Probentransport	63
8.11	Nachuntersuchungsproben für Blutzubereitungen zur Direktanwendung (therapeutische Blutprodukte)	63
9	Einfuhr von Blutstammzellen und Lymphozytenzubereitungen zur unmittelbaren Anwendung bzw. unter den Voraussetzungen des § 73 Abs. 3a AMG	64
10	Beanstandungen und Produktrückruf.....	66
11	Anlagen und Formulare	67
12	Änderungsgrund.....	67

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 4 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Vorwort

Für die Überwachung von Herstellern von Blutzubereitungen gelten die aktuellen gesetzlichen Regelungen. Das vorliegende AiM fasst diese zusammen und spezifiziert die Inspektionsinhalte. Die Anforderungen und Inspektionsinhalte sind ab Kap. 3 thematisch aufgelistet. Zu Beginn jedes Kapitels sind die verwendeten rechtlichen Grundlagen angegeben (kursiv gedruckt).

Im Übrigen gelten die von der EFG 06 erstellten Voten sowie AiMs und Voten, die für Arzneimittelhersteller gültig sind (siehe Querverweise auf dem Deckblatt).

Die Vorgaben folgender Richtlinien sind in nationales Recht umgesetzt worden und werden deshalb nicht gesondert zitiert:

- Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates
- Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates
- Richtlinie 2004/33/EG der Kommission
- Richtlinie 2005/61/EG der Kommission
- Richtlinie 2005/62/EG der Kommission
- Richtlinie 2006/17/EG der Kommission
- Richtlinie 2006/86/EG der Kommission
- Richtlinie (EU) 2015/566 der Kommission

2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

2.1 Abkürzungen

AABB	engl. American Association of Blood Banks
ARC	engl. American Red Cross
CD	engl. Cluster of Differentiation
CFU	engl. colony forming unit; koloniebildende Einheit
CLIA	engl. Clinical Laboratory Improvement Amendments
CMV	Cytomegalievirus
Ct	engl. cycle threshold
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DKMS	Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige Gesellschaft mbH
DLI	Donorlymphozyteninfusionen
DMSO	Dimethylsulfoxid

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 5 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

DNA	engl. deoxyribonucleic acid; Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphate
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
E AK Blut	Empfehlung des Arbeitskreises Blut
EFI	engl. European Federation for Immunogenetics
EK	Erythrozytenkonzentrat
FACS	engl. fluorescence-activated cell sorting
FAHCT	engl. Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy
FSC	engl. Forward Scatter
GFP	Gefrorenes Frischplasma
anti-HBc	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen
HBsAg	engl. HBV surface antigen; HBV-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
HIV	engl. human immunodeficiency virus; Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	engl. Human Leukocyte Antigen
IgG	Immunglobulin G
KG	Körpergewicht
LAF	engl. Laminar-Air-Flow
MCV	engl. mean corpuscular/cell volume; Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
NAT	Nukleinsäure amplifizierende Technik
NSB	Nabelschnurblut
PCR	engl. Polymerase Chain Reaction; Polymerase-Kettenreaktion
PLT	engl. Platelets; Thrombozyten
RBC	engl. Red Blood Cells; Erythrozyten
RNA	engl. ribonucleic acid; Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
S AK Blut	Stellungnahme des Arbeitskreises Blut
SCD	engl. sterile connecting device
SEC	engl. Single European Code; Einheitlicher Europäischer Code
SOP	engl. standard operating procedure; Verfahrensanweisung
SSC	engl. Side Scatter
TK	Thrombozytenkonzentrat

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 6 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

UV	ultraviolett
V AK Blut	Votum des Arbeitskreises Blut
VAV	Verantwortungsabgrenzungsvertrag
vCJK	variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
WBC	engl. White Blood Cells; Leukozyten

Definitionen und weitere Abkürzungen können dem Glossar auf der ZLG-Seite entnommen werden.

2.2 Grundlegende Dokumente

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)¹
- Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz, TFG)¹
- Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, AMWHV)¹
- Verordnung über den Großhandel und die Arzneimittelvermittlung (Arzneimittelhandelsverordnung, AM-HandelsV)¹
- Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV)¹
- EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis einschließlich Anhänge (EU-GMP)¹
- EU-Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (EU-GDP)¹
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.)¹
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (RiLiBÄK Hämotherapie)
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellen – Erste Fortschreibung (RiLiBÄK HSZZ)
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK Labor)
- Voten, Stellungnahmen und Empfehlungen des Arbeitskreises Blut des BMG (V AK Blut, S AK Blut, E AK Blut)
- PIC/S Good Practice Guidelines for Blood Establishments and Hospital Blood Banks (PIC/S Blood; PE 005-4)
- Rechtliche Grundlagen für Medizinprodukte (VO (EU) 2017/745, VO (EU) 2017/746, Gesetz zur Anpassung des Medizinprodukterechts an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746 (MPEUANpG), Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz)¹

¹ In der bei Publikation des AiM geltenden Fassung

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 7 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung, MPBetreibV)¹
- Matthes G, Moog R, Radtke H, Wiesneth M, Zingsem J: Durchführung präparativer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten – Empfehlungen zur präparativen Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Transfus Med Hemother* 2007; 34:367–374. (DGTI Empfehlung Hämapherese)
- Leitfaden der Guten Praxis für Standards und Spezifikationen zur Implementierung eines Qualitätssystems in Blutspendeeinrichtungen (Leitfaden der Guten Praxis)
- Drucksache 18/8580 des Deutschen Bundestages vom 30.05.2016

3 Qualitätsmanagement

AMG § 14 Abs. 1 Nr. 6a

AMWHV § 31 Abs. 1

EU-GMP Anhang 14

RiLiBÄK Hämotherapie Kapitel 6

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Ein QM-System einschließlich der hierzu notwendigen schriftlichen Festlegungen/Dokumente deckt alle nötigen Punkte gemäß § 31 Abs. 1 AMWHV sowie Anhang 14 zum EU-GMP-Leitfaden ab. Es wird sichergestellt, dass bei allen blutspezifischen Anforderungen/Spezifikationen Abweichungen hiervon erkannt werden. Maßnahmen hierzu sind ebenso wie zum Umgang damit schriftlich und ausreichend festgelegt.
- Das Funktionieren von Informations- und Meldewegen ist sichergestellt. Es ist zu überprüfen, wie und wo dies schriftlich geregelt sowie dokumentiert ist.
- Es ist zu überprüfen, ob die aktuell gültigen Voten des AK Blut sowie die Festlegungen der zuständigen BOB (hier PEI) ordnungsgemäß und vollständig umgesetzt sind.
- Es wird sichergestellt, dass verwendungsfähige Produkte oder für die Sicherheit der Produkte und des Rückverfolgungsverfahrens relevante Unterlagen bei Beendigung der Tätigkeit an andere Einrichtungen, die über eine Erlaubnis im Sinne von § 13 AMG verfügen, übergeben werden. Diese Einrichtung muss sich zumindest innerhalb der Europäischen Union befinden, da hier von einer Erlaubnis im Sinne des § 13 AMG, d. h. hier entsprechend Artikel 5 der Richtlinie 2002/98/EG, ausgegangen werden kann.
- Schriftliche Vereinbarungen hierzu sind vorzulegen.

4 Personal

Leitende ärztliche Person/ärztliche Person bei der Spende:

AMG § 14 Abs. 1 Nr. 5a

TFG § 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.1.1, 2.6.1, 2.6.4, 3.1

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 8 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Verantwortliche Person für Vorbehandlung/Immunisierung:

AMG § 14 Abs. 1 Nr. 5, 5a, § 15 Abs. 3 Satz 4, § 134 Satz 2 (Übergangsvorschrift)

TFG § 8 Abs. 2 Nr. 3 und 5

Personal zur Feststellung der Eignung der Spenderinnen bzw. Spender/Spendetauglichkeit/Entnahme:

TFG §§ 4 und 7 Abs. 2

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.1.1, 2.2.5.1

Qualitätssicherungsbeauftragte/Qualitätssicherungsbeauftragter:

AMWHV § 31 Abs. 1 Nr. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 6.1, 6.2

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Alle nötigen verantwortlichen Personen ggf. inklusive ihrer Stellvertretungen sind benannt und erfüllen die nötigen Voraussetzungen.
- Alle nötigen Unterlagen/Nachweise liegen in der geforderten Form zu diesen Personen vor.
- Alle Verantwortlichkeiten/Zuständigkeiten sind schriftlich festgelegt (ohne Überlappungen oder Lücken). Die verantwortlichen Personen sind sich dessen bewusst und kennen diese. Entsprechende aussagekräftige Arbeitsplatzbeschreibungen bestehen.
- Gem. § 31 Abs. 1 Nr. 4 AMWHV ist eine mit der Qualitätssicherung beauftragte Person vorhanden. Dieser ist ausreichend Arbeitszeit sowie Kompetenz eingeräumt, damit sie ihrer Verantwortung gerecht werden kann. Es ist zu überprüfen, wie und wo die Forderungspunkte dieses Paragraphen schriftlich geregelt sind.
- Gem. § 31 Abs. 2 AMWHV sind in Blutspendeeinrichtungen aktuelle Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal vorzuhalten, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität der Blutzubereitungen haben können (auch ggf. Fremdkräfte wie Reinigungs-/Wartungs-, Transportpersonal!). Dieser Personenkreis ist zu definieren.
- Die Wahrnehmung der Verantwortung (insbesondere vor Ort) verantwortlicher Personen ist gesichert. Insbesondere muss eine ärztliche Person während der Spende anwesend sein.
- Die Beauftragtenregelung nach § 31 Abs. 10 AMWHV ist schriftlich fixiert. Arbeitsplatzbeschreibung und schriftliche namentliche Beauftragung durch die Sachkundige Person mit Gegenzeichnung der beauftragten Person liegen vor. Ausreichende Ausbildung und Kenntnisse der beauftragten Person sind vorhanden und wurden geprüft. Die Notwendigkeit der Anwendung der Beauftragtenregelung ist darzulegen. Die nachträgliche Freigabe/Bestätigung durch eine Sachkundige Person ist ersichtlich.
- Schulung: Unter anderem ausreichende Kenntnisse in Notfallmaßnahmen und ausreichende Erfahrungen mit extrakorporalen Systemen und präoperativer Eigenblutentnahme (RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.4.2.2 und 2.6.2) gefordert

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 9 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5 Räume und Ausrüstungen

5.1 Allgemeine Anforderungen

AMG § 14 Abs. 1 Nr. 6 und Abs. 4 Nr. 4

TFG § 4 Nr. 1

AMWHV § 5, § 6, § 7 Abs. 1 und 2, § 31 Abs. 3 und Abs. 4 Satz 4

EU-GMP Teil I, Kap. 3 (3.1 – 3.17)

PIC/S PE 005-4 Ziff. 2.12-2.17 (Hygiene), 3 (Premises), Ziff. 4.1.1 - 4.3.5.2, 4.7 (Equipment and Materials) und Ziff. 7.10.1-7.10.4 (Verification of transportation)

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Allgemein:
 - Lage/Umgebung
 - Besonderheiten der Herstellung (z. B. aseptisch, Bestrahlung, Purgung)
 - Schutz vor Zutritt Unbefugter
 - Design der Räume
 - Hygieneplan, angemessene mikrobiologische Überwachung
 - Reinigung und Desinfektion (bzw. Sterilisation)
 - Geräteliste
 - Übersicht über Qualifizierung/Kalibrierung
- Außentermine:
 - Standort: Abgleich mit Anzeige
 - Eignung der Räumlichkeiten: prinzipielle Eignung für Außentermin und jeweils vor jedem Spendetermin Bestätigung unter der Verantwortung der Leitung der Herstellung
 - Zwischenlagerung
 - Transport

5.2 Spendebereiche

AMWHV § 31 Abs. 3 Satz 3 Nr. 1 - 2 und Abs. 4 Satz 4

V 44 AK Blut (Hygienebedingungen bei Spendeprozessen und deren mikrobiologische Überwachung)

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.1.2, 2.6.2

RiLiBÄK zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen Erste Fortschreibung (RiLiBÄK HSZZ) Ziff. 2.1

V 6 AK Blut (Eigenblut), Ziff. 2

DGTI Empfehlung für Therapeutische Hämapheresen Ziffer 5.4.1

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 10 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

PIC/S PE 005-4 Ziff. 3 (Premises) und 4 (Equipment and Materials)

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Innentermine:
 - Spenderaufnahme (Vertraulichkeit zum Ausfüllen des Anamnesebogens, auch bei Befragung durch Interviewer und Spenderselbstausschluss)
 - abgetrennter Raum für ärztliche Untersuchung
 - Entnahmebereich: räumlich getrennt von Aufnahme und Verarbeitung, Zutrittsbeschränkung zu Verarbeitungsbereich
 - baulicher Zustand: ausreichende Beleuchtung, geeignete klimatische Verhältnisse, keine Teppichbeläge
 - Reinigungs- und Desinfektionsregime-angemessene mikrobiologische Überwachung des Spendeentnahmeprozesses
 - ausreichend Platz, Entnahmeliegen von beiden Seiten zugänglich und mit Möglichkeit zur Schocklagerung
 - Ruhemöglichkeit nach der Spende
 - Personen- und Materialfluss logisch dem Ablauf folgend
 - Geräte zur Messung von Körpertemperatur, Körpergewicht, Blutdruck und Puls einschließlich Qualifizierung und Kalibrierung, Bedienungsanleitungen, Logbuch
 - Blutmischwaagen: qualifiziert und kalibriert
 - Zellseparatoren: qualifiziert und kalibriert
 - weitere notwendige Ausrüstung (z. B. Desinfektionsmittel, sterilisierte Tupfer, Schweißgerät)
 - geeignete Abfallbehältnisse
 - Notfallmedizinische Versorgung ist gewährleistet: Beatmungsmöglichkeit, Absaugvorrichtung, Sauerstoff, Notfallmedikation, Intubationsbesteck, Defibrillator
 - Blutdruck- und EKG-Gerät
- Außentermine:
 - siehe unter Innentermine
 - Reinigungs- und ggf. Desinfektionsmaßnahmen werden vor Beginn durchgeführt und dokumentiert.
- Eigenblutspenden:
 - siehe unter Innentermine

5.3 Weiterverarbeitung im geschlossenen System

AMWHV § 5

V 6 AK Blut (Eigenblut), Ziff. 3

PIC/S PE 005-4 Ziff. 6.6.2, 6.6.3 und 6.6.5

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 11 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Zugangsbeschränkung zu den Räumen
- Eignung der Räume (baulicher Zustand, ausreichende Beleuchtung, klimatische Verhältnisse)
- Hygieneplan, Reinigung und Desinfektion
- Personal- und Materialfluss i. V. mit logischer Aufeinanderfolge der Arbeitsschritte (z. B. Filtrieren, Zentrifugieren, Separieren, Schockgefrieren, Kryokonservieren)
- Ausreichend Arbeits- und Zwischenlagerflächen zur Minimierung des Risikos von Verwechslungen, insbesondere bei Etikettierung
- sichere Entsorgung von Abfall sowie von verwendetem Einwegmaterial und von verworfenem Blut oder Blutbestandteilen
- verwendete Geräte (z. B. Schweiß- und Trenngeräte für Blutbeutelanschläuche, Filtersysteme zur Leukozytendepletion, Zentrifugen, Separatoren, Schockgefriergeräte bzw. Tiefkühlzellen) einschließlich Qualifizierung, Wartung und Kalibrierung
- Sterilschweißgerät für kontaminationssichere Schlauchverbindungen einschließlich Validierungsnachweis für Verfahren
- Bedienungsanleitungen
- Logbücher

5.4 Weiterverarbeitung im offenen System

RiLiBÄK HSZZ

RiLiBÄK Hämotherapie

EU-GMP-Leitfaden Anhänge 1, 2, 14

V 8 AK Blut (Verhinderung von bakterieller Kontamination bei Blutkonserven)

Inspektionsinhalte/Anforderungen

Prinzip:

Grundsätzlich wird die Verwendung von geschlossenen Entnahmesystemen erwartet.

Für die Gewinnung von therapeutischem Plasma aus Apherese sind Zulassungen mit einem mehrteiligen System (Glocke, Schlauchsystem, Punktionsnadel) bekannt. Da aber bereits das Anstechen eines Blutbeutels- oder Blutbeutelsystems ein Öffnen des Systems darstellt, sind die Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens Anhang 1 zu beachten.

Die erforderlichen Konnektierungen für mehrteilige Apheresesets sind GMP-konform unter aseptischen Bedingungen (Klasse A in B) vorzunehmen. Die sichere Verbindung der einzelnen Systemteile kann auch über ein Sterilschweißverfahren erfolgen, sofern dies technisch möglich ist und die zu verschweißenden Materialien dafür geeignet sind. In diesem Fall ist eine Reinraumumgebung (Klasse A in B) nicht erforderlich.

Besondere Aufmerksamkeit verlangt die Aufstellung von großvolumigen Geräten (z. B. für Purgung) unter LAF, deshalb:

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 12 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Überprüfung der Luftströmung in diesen Bereichen (Wie häufig? Ergebnisse? Ggf. Konsequenzen?)

5.5 Labor

RiLiBÄK Labor

AMWHV § 31 Abs. 3 Nr. 3 und 5

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Raumplan: Anordnung und Funktion der Räume; Trennung von Herstellungs- und Qualitätskontrollräumen
- Dokumentation der Raumtemperatur (Risikoanalyse: Sommer, Vollbetrieb); evtl. Klimatisierung erforderlich (Cave: temperaturabhängige Testungen; Mikrobiologie: offene Fenster, Insektenschutz)
- Auflistung der Ausrüstung für folgende Tests (Auswahl): Infektionsmarker, mikrobiologische Kontrolle, Treponema pallidum, Gesamteiweiß, Blutbild, CFU, Trypanblaufärbung, CD-Bestimmung
- Auflistung weiterer Ausrüstung (Auswahl): Entkapper, Pipetten, Probenverteiler, Wasserbäder, Wärmeschränke, Thermoblock, Zentrifugen, Waagen, pH-Meter, LAF, Kühlschränke, Gefrierschränke, EDV
- Dokumentation zur Qualifizierung der Ausrüstung inklusive Freigabe durch verantwortliches Personal bzw. Angabe des Qualifizierungsstatus am Gerät
- Dokumentation zur Kalibrierung, z. B. Pipettenkalibrierung gem. EN ISO 8655
- Wartungsplan: wesentliche Ausrüstung aufgenommen, Wartungsverfolgung, Dokumentation, Verträge
- Dokumentation durchgeführter Reparaturen inklusive der Freigabe durch verantwortliches Personal
- Gerätebuch (Logbuch) vorhanden, Dokumentation (u. a. Reinigung, Wartung, Kalibrierung, Reparaturen, Freigaben)
- Anbindung der Geräte an die EDV
- Vorrichtung zur Entsorgung infektiöser oder potentiell infektiöser Abfälle

5.6 Lagerräume

AMWHV § 5, § 7, § 31 Abs. 3 Nr. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.1.2, 3.2, 3.3.1

EU-GMP-Leitfaden, Kap. 3 (3.18 – 3.25), Annex 15

Inspektionsinhalte/Anforderungen

Lager:

- Schutz vor unbefugtem Zutritt

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 13 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Raumaufteilung:
 - abgetrennte, deutlich gekennzeichnete Bereiche für Produkte mit unterschiedlichem Status (Quarantäne, nicht freigegeben, freigegeben)
 - infektiöse oder potentiell infektiöse Blutprodukte unter besonderem Verschluss
 - Bereiche für Einmalmaterial und sonstiges Verbrauchsmaterial
- Temperaturüberwachung der Lagerräume
- Räume gut zu reinigen
- Zwischenlagerung angelieferter Materialien und eingehender Vollblutspenden (Außentermine), Regelungen vorhanden
- Lagerräume und Einrichtungen im Lager (Kühlschränke, Gefriereinrichtungen, Tiefkühlschränke), qualifiziert
- Maßnahmen zur Umlagerung bei Ausfall eines Gerätes getroffen
- kalibrierte Thermometer für Temperaturüberwachung der Geräte
- Kalibrierstatus der Geräte ersichtlich
- geeignete Mess-, Registrierungs- und Alarmeinrichtung vorhanden
- geeignete Warn-/Alarmgrenzen/Alarmverzögerung definiert und eingestellt
- Kreisblattschreiber: richtig eingelegt, richtige Dimension
- Positionierung der Thermomessfühler in den Lagereinrichtungen als Ergebnis der Gerätequalifizierung begründet
- Gerätebücher für Wartung der Geräte vorhanden
- gesonderte Lager für Stickstofftanks und Gasflaschen
- Lagertemperatur für Reagenzien gemäß Herstellervorgaben
- geeignetes Lager für Dokumente: Schutz vor Feuchtigkeit, Feuer

6 Dokumentation und Freigabe

TFG § 11

AMWHV § 10, § 16, § 20 Abs. 2 und Abs. 5, § 31

EFG-Votum V11002

EFG-Votum V11003

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.7

PIC/S PE005

Vorbemerkung

Die Freigabe ist ein Herstellungsschritt. Blutzubereitungen oder biologische Ausgangsstoffe/andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft (z. B. Plasma vom Menschen zur Fraktionierung) werden nach der Maßgabe des § 16 AMWHV

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 14 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

durch die sachkundige Person freigegeben.

Nur in Ausnahmefällen kann eine beauftragte Person vorläufig ein Arzneimittel unter bestimmten Voraussetzungen freigeben (kurzfristige Verhinderung der sachkundigen Person und wenn die Freigabe aus medizinischen Gründen dringend erforderlich ist, ausreichende Ausbildung und Kenntnisse der beauftragten Person). Die vorläufige Freigabe ist von der sachkundigen Person schriftlich nachträglich zu bestätigen (§ 31 Abs. 10 AMWHV).

Die Verwendung nicht freigegebener Produkte oder deren Rückruf ist zu dokumentieren.

Ein erneutes Inverkehrbringen zurückgenommener Blutzubereitungen darf nur unter definierten Kriterien erfolgen, die schriftlich festgelegt worden sind und deren Einhaltung bewertet werden muss.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Dokumente bzgl. Spezifikationen (z.B. Anforderungen an Material, Geräte, Tests, elektronische Systeme), Standardarbeitsanweisungen und Dokumentation bzgl. der einzelnen Aktivitäten der Blutspendeeinrichtung sind vorhanden und aktuell.
- Angaben im Herstellungsprotokoll (Anamnesebogen, Spenderselbstausschluss, Spenderfreigabe, Dokumentation der Abnahme einschl. Zeitverläufe, Aphereseprotokoll mit Vorbereitung des Gerätes und Einsatz der Hilfslösungen, Ch.-B. der eingesetzten sterilen Einmalsysteme, Angaben zu Zentrifugation, Präparation, verwendeten Geräten, Inprozesskontrollen, Art und Anzahl der entnommenen Proben, Zwischenlagerung, Vorbereitung und Durchführung der Kryokonservierung, Rohdaten wie z. B. Einfrierkurve, Einbringen in den Lagerort, aufgetretene Besonderheiten, Etikettierung)
- Angaben im Prüfprotokoll entsprechend der Spezifikation (Blutgruppenserologie, klinische Chemie, Infektionsparameter, bei Stammzellpräparaten Zellzählung, CFU, Sterilität bzw. mikrobiologische Kontrolle zellulärer Produkte u. a.)
- Vorhandensein entsprechender Analysenzertifikate z.B. für Ausgangsmaterialien, Medien, Testreagenzien
- Angaben bzgl. Umgebungsmonitoring
- Prüfung der vorgegebenen Aufbewahrungsfristen für Aufzeichnungen nach § 11 TFG (Spendeentnahme und damit verbundene Maßnahmen für mindestens 15 Jahre, im Falle der §§ 8 und 9 TFG mindestens 20 Jahre, Angaben für die Rückverfolgung mindestens 30 Jahre (gilt auch für hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus dem peripheren Blut oder Nabelschnurblut), sonstige Aufzeichnungen mindestens bis ein Jahr nach Verfalldatum, jedoch nicht weniger als fünf Jahre). Die Angaben müssen gelöscht werden, wenn die Aufbewahrung oder Speicherung nicht mehr erforderlich ist. Werden die Aufzeichnungen länger als 30 Jahre aufbewahrt oder gespeichert, sind sie zu anonymisieren. Ist kein pharmazeutischer Unternehmer vorhanden, hat der Erlaubnisinhaber die Vorsorge nach § 20 Absatz 1 Satz 4 AMWHV zu treffen.
- SOP „Freigabe“: Produkte, die von den Spezifikationen abweichen, dürfen nicht freigegeben werden (§ 31 Abs. 9 Satz 3 AMWHV). Die Beauftragtenregelung ist unter der Maßgabe des § 31 Abs. 10 zu beschreiben. Eine schriftliche Beauftragung durch die sachkundige Person mit Gegenzeichnung der beauftragten Person ist vorzusehen. Die vorläufige Freigabe ist nachträglich der sachkundigen Person zur schriftlichen oder elektronischen Bestätigung vorzulegen.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 15 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Die sachkundige Person hat die Einhaltung dieser Vorschriften zu jeder Arzneimittelcharge (hier: Def. Charge = Einzelpräparat) in einem fortlaufenden Register oder einem vergleichbaren Dokument vor deren Inverkehrbringen zu bescheinigen (auch hier Umsetzung im Rahmen der Beauftragtenregelung: Der vorläufige Eintrag ist nachträglich der sachkundigen Person zur schriftlichen Bestätigung vorzulegen).
- Betrachtung der für die Freigabeentscheidung zugrundeliegenden Dokumentation der Herstellungsbedingungen während des Herstellungsprozesses (bei Herstellung unter aseptischen Bedingungen Reinraumstatus, Bestahlungsvorgänge, Einfrierkurven u. a.), Herstellungs- und Prüfprotokolle müssen ausreichend detailliert sein.
- Elektronische Freigabe und elektronisches Register: Die elektronische Bearbeitung in Blutspendeeinrichtungen ist üblich und möglich. Das computergestützte System muss sicherstellen, dass die Endfreigabe nur durch die Sachkundige Person erfolgen kann. Es muss die Sachkundige Person eindeutig identifizieren und dokumentieren. Es muss klar geregelt sein, welche Dokumente zur (Tages-)Freigabe gehören und welche als Registereinträge anzusehen sind. Eine Chronologie des Registers muss sichergestellt sein. Grundvoraussetzung ist stets ein validiertes System.
- Festlegungen für spezielle Freigaben getroffen und rechtskonform? Therapeutisches Einzelspenderplasma, bestrahlte Produkte, Spezialpräparate (z. B. Babybeutel, gewaschene Präparate, gepooltes Plasma), Ausgangspräparate und entstehende Produkte eindeutig identifizierbar?
- Prüfung des Freigaberegisters (ausschließlich freigegebene Produkte, geeignetes Speichermedium, Rückverfolgbarkeit); Beispielhaft sollte die Verfügbarkeit und Lesbarkeit archivierter Register geprüft werden.

7 Produktion

7.1 Eignung der Spenderinnen/Spender, Spendetauglichkeit, Identifizierung, Untersuchung, Vorbehandlung, Immunisierung

TFG §§ 5 bis 9

AMWHV § 31 Abs. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.2

aktuell gültige Auflagen des PEI (Stufenplan)

aktuell gültige Voten des AK Blut

Vorbemerkung

Die Auswahl von Spenderinnen/Spendern ist nach den geltenden Kriterien (TFG, AMWHV, Richtlinien der Bundesärztekammer, Auflagen des PEI, Voten des AK Blut) sorgfältig vorzunehmen. Durch geeignete Maßnahmen muss verhindert werden, dass bereits gesperrte Spenderinnen/Spender (abgesehen von besonderen Gründen im Einzelfall) zur Spende zugelassen werden. Die Identität der Spenderin/des Spenders ist vor jeder Spende und bei den wesentlichen Schritten des Spendeprozesses eindeutig festzustellen und zu dokumentieren. Aufklärung und Zustimmung der Spenderin/des Spenders sind vorzusehen, die Besonderheiten einzelner Spendearten sind zu berücksichtigen. Die Möglichkeit des vertraulichen Selbstausschlusses muss in geeigneter Weise vorhanden sein. Die Eignung der

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 16 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Spenderinnen/Spender und die Spendetauglichkeit sind von der Ärztin/vom Arzt nachvollziehbar zu bestätigen.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Festlegung von Einzelheiten zur Auswahl der Spenderinnen/Spender und Kriterien zur Eignung der Spenderinnen/Spender und Spendetauglichkeit:
 - Alter der Spenderin/des Spenders, ggf. Ausnahmen, Befragung (mündlich/schriftlich)
 - nach Organ-, Infektions- und Suchtkrankheiten (entspr. Zulassung, Richtlinien der Bundesärztekammer, Voten AK Blut und PEI-Stufenplänen)
 - nach Impfungen oder Immunisierungen
 - nach Zugehörigkeit zu Risikogruppen gemäß RiLiBÄK Hämotherapie
- Verwendung des einheitlichen Spenderfragebogens empfohlen (V 41 AK Blut)
- schriftliche Einverständniserklärung und Bestätigung der Spenderin/des Spenders zur Richtigkeit seiner Angaben und Verwendbarkeit der Spende (Unterschrift)
- System zur Verhinderung des Spendens durch gesperrte Spenderinnen/Spender, auch bei Gewinnung außerhalb der Blutspendezentren, bei dauerhaftem Ausschluss, bei zeitlich befristeter Zurückstellung; Dokumentation in der Spenderkartei (Ausnahmefall: Spende nur für Spezialpräparate, zu Forschungszwecken; Dokumentation)
- Verfahren zur Feststellung der Identität der Spenderinnen/Spender: schriftliche Festlegungen für Erst- und Wiederholungsspenderinnen/-spender, durch amtlichen Ausweis mit Lichtbild, erneute Identitätsprüfung direkt vor der Venenpunktion (z. B. Nachfrage nach Vor- und Zunamen, Geburtsdatum ohne Vorgaben durch die Fragende/den Fragenden), Art der Dokumentation
- Einverständnis und vertraulicher Selbstausschluss: Verfahren schriftlich festgelegt, Konsequenzen bei vorhandenem Selbstausschluss, geeignete räumliche Anordnung zur Gewährleistung der Vertraulichkeit
- ärztliche Untersuchung zur Eignung der Spenderinnen/Spender: Kriterien für die Eignung und Freigabe der Spenderinnen/Spender gemäß RiLiBÄK Hämotherapie sind festgelegt
- ärztliche Beurteilung der Spendetauglichkeit anlässlich jeder Spende: hierfür sind Mindesttätigkeiten der Ärztin/des Arztes festgelegt, z. B.:
 - Überprüfung der Vollständigkeit der Antworten der Spenderinnen/Spender auf Fragebögen
 - Überprüfung der Plausibilität der Antworten
 - ggf. zusätzliche Fragen (Anamnese)/Untersuchungen bei Unklarheiten
 - Überprüfung, ob, ggf. wann der Zeitpunkt für erneute Eignungsuntersuchungen erreicht/überschritten ist
 - in begründeten Fällen erfolgt eine zeitliche Rückstellung bzw. ein dauerhafter Ausschluss von der Spende gemäß Festlegungen der RiLiBäk Hämotherapie
 - Erläuterung der Risiken und Nebenwirkungen der Spende

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 17 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Besonderheiten der Untersuchung der Spenderinnen/Spender bei einzelnen Apherese-techniken gemäß RiLiBÄK Hämotherapie sind festgelegt
- Besonderheiten hinsichtlich Vorbehandlung und Immunisierung der Spenderinnen/Spender für die Gewinnung von Plasmen für besondere Zwecke (für Anzeigen der Einrichtungen siehe Formulare 071205_F01 und 071205_F02):
 - Aufklärung, Untersuchungen und Durchführung gemäß Immunisierungs(vorbehandlungs)plan mit gültigem Votum der zuständigen Ethikkommission mit entsprechender Dokumentation
 - Sicherstellung der ärztlichen Kontrolle des Gesundheitszustandes der spendenden Personen während der Immunisierungsphase
 - Durchführung der Vorbehandlung bzw. Immunisierung mit zugelassenem Arzneimittel gemäß Vorschriften des Herstellers
- Besonderheiten bei Nabelschnurblutentnahme:
 - sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung der Schwangeren unter Beachtung der Ausschlusskriterien
 - frühzeitige Feststellung und Dokumentation, ob sich die jeweilige Entbindung für eine Nabelschnurblutspende eignet
 - Aufklärung mit schriftlichem Einverständnis der Schwangeren bereits in der Schwangerschaftsvorsorge
 - Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses der Schwangeren vor Weitergabe des Nabelschnurblutes an das Verarbeitungszentrum

7.2 Spendeverfahren

7.2.1 Entnahmeverfahren für Vollblut

TFG § 7 Abs. 1 und 2

AMWHV, § 31 Abs. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.3, 2.4, 5.1

EU-GMP Anhang 14

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Überprüfung und Bestätigung der Identität der Spenderin/des Spenders unmittelbar vor der Punktion:
 - geeignete Bestätigung durch aktive Nennung des Namens und Geburtsdatums, keine rein passive Bestätigung der Identität der Spenderin/des Spenders nach Aufruf ihres/seines Namens durch die Operatorin/den Operator
 - Dokumentation der Identitätsbestätigung im Entnahmeprotokoll
- Überprüfung des verwendeten Beutelsystems auf Unversehrtheit vor und während der Verwendung:
 - CE Kennzeichnung des Beutelsystems oder gleichwertige Standards erforderlich

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 18 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Dokumentation des eingesetzten Beutelsystems mit Ch.-B. und Überprüfung auf Unversehrtheit unmittelbar vor Einsatz im Entnahmeprotokoll
- Überprüfung der Spendennummern auf den Etiketten von einer zweiten Person erforderlich:
 - Identität der Etiketten auf den Blutbeuteln, den Probenröhrchen und in der Spendedokumentation
 - anstelle der zweiten Person auch elektronisches Überprüfungssystem möglich, z. B. ein System mit Barcodescanner
- Vorschriftsmäßige Hautdesinfektion der Punktionsstelle mit einem geeigneten Desinfektionsmittel (entsprechend der VAH-Liste; RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.3.1):
 - Vorbereitung der Punktionsstelle so, dass einer Kontamination des entnommenen Blutes weitestgehend vorgebeugt wird
 - geeignete Methode, z. B.: zunächst gründliche Reinigung mit einem geeigneten Desinfektionsmittel und einem sterilisierten Tupfer, danach erneute Auftragung des gleichen Desinfektionsmittels
- auf eine ausreichende Einwirkungszeit ist zu achten (Für die Blutspende machen die Hersteller der Desinfektionsmittel i.d.R. keine Vorgaben. Die Herstellerangaben für normale „Punktionen“ führen zu einer oberflächlichen Desinfektion, die z.B. für Injektionen ausreicht. Die Desinfektion vor einer Blutspende muss jedoch dermale Tiefenwirkung entfalten. Dies erfordert längere Einwirkzeiten als die üblicherweise für „Punktionen“ angegebenen)
- Beutelsystem mit einem Predonation Beutel zur Durchführung der initialen Probenahme ist verpflichtend; Hinweis: Beim „predonation sampling“ sind mindestens 15 ml des initialen Blutvolumens von der Spende für die Diagnostik abzunehmen
- Blutmischwaage zur Vollblutentnahme:
 - Qualifizierung vor dem ersten Einsatz der Blutmischwaage
 - Kalibrierungsnachweis und der Nachweis der täglichen Überprüfung der Waage mittels geeichtem oder rückführbarem Kontrollgewicht
- Festlegung der Dauer der Blutentnahme und entsprechende Einstellung der Blutmischwaage; Hinweis: Blutmischwaage mit geeigneter Alarmierungsfunktion für das Überschreiten der erlaubten Spendezeit
- Festlegung und Einstellung des maximalen Entnahmevolumens; Hinweise:
 - Einzelspende nicht mehr als 500 ml Vollblut (zuzüglich Untersuchungsproben)
 - Zeitraum zwischen zwei Blutspenden im Regelfall 12 Wochen, mindestens aber acht Wochen (Tag der Blutspende plus 55 Tage)
 - entnommene Blutmenge innerhalb von 12 Monaten nicht mehr als 2000 ml bei Frauen und 3000 ml bei Männern; korrekte Einstellung des Umrechnungsfaktors auf das Volumen über die Dichte an der Mischwaage
- Anweisungen für Notfallmaßnahmen, Geräte zur Notfallbehandlung und Notfallmedikamente für die Überwachung und Versorgung der Spenderinnen/Spender sind erforderlich und die Mitarbeitenden in deren Gebrauch zu unterweisen.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 19 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Erfassung und Dokumentation von Fehlfunktionen und Nebenreaktionen bei der Entnahme sowie notwendige Behandlungsmaßnahmen von Spenderinnen/Spendern und ihre abschließende Beurteilung

7.2.2 Entnahmeverfahren Hämapherese

AMWHV § 31 Abs. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.4.2

DGTI Empfehlungen für Therapeutische Hämapheresen

EU-GMP Anhang 14

RiLiBÄK HSZZ

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- angemessene Anzahl an Operatorinnen/Operatoren zur Anzahl der Aphereseplätze; bei therapeutischen Hämapheresen soll ein qualifizierter Operator gleichzeitig nicht mehr als 2 Apheresen überwachen (DGTI Empfehlung Therapeutische Hämapheresen); ggf. höherer Personalbedarf bei Patientinnen/Patienten mit intensiver Betreuung
- Personal muss zusätzlich ausreichende Kenntnisse in Notfallmaßnahmen und ausreichende Erfahrung mit extrakorporalen Systemen besitzen.
- Status der Zellseparatoren:
 - initiale und bei Bedarf erneute Freigabe der Zellseparatoren zur Verwendung durch die verantwortlichen Personen (z. B. nach Reparatur oder Wartung)
 - Qualifizierung und bei Bedarf Requalifizierung des Zellseparators (z. B. nach Softwareänderungen, Lebenszyklusmodell)
 - Zellseparatoren unterliegen den Vorschriften für Medizinprodukte, Bestückung nur mit Einmalsystemen und Handhabung gemäß MPBetreibV; Beutelsystem muss CE gekennzeichnet sein
- Kontrolle des Entnahmesets durch die Mitarbeiterin/den Mitarbeiter vor Bestückung des Zellseparators; Dokumentation von Art und Ch.-B. des eingesetzten Beutelsystems im Aphereseprotokoll, z. B. Einscannen des Barcodes in ein automatisiertes Protokoll des Zellseparators
- Berücksichtigung der Art des eingesetzten Entnahmesystems bei der Bewertung:
 - kontinuierliche oder diskontinuierliche Entnahme, Einarm- oder Zweiarmlverfahren, immer geschlossenes System (abgesehen vom Eröffnen der Lösungen)
 - bei diskontinuierlichen Verfahren Anzeige des aktuellen extrakorporalen Blutvolumens sowie der Anzahl der Sammelzyklen zur Sicherheit der Spenderinnen/Spender (DGTI Empfehlung Hämapherese)
- Spezifikation für die maximal erlaubte Standzeit des Zellseparators nach Bestückung (Aufrüstung), insbesondere aber nach Eröffnen der Lösungen (Stabilisator, Antikoagulans):
 - Verwendung eines aus der Umverpackung entnommenen Systems immer nur am gleichen Arbeitstag

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 20 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Höchststandzeit zwischen Vorfüllung des Apheresesystems und Beginn der Häma- pherese risikobasiert definieren
- Dokumentationspflicht der relevanten Zeiten im Aphereseprotokoll, insbesondere das Eröffnen der Lösungen und der Beginn der Apherese
- Dokumentationspflicht der Vorbereitung der Zellseparatoren:
 - Bestätigung der Sicherheitsprüfung von einer sachkundigen Person anhand einer Prüfliste
 - Bestätigung und Dokumentation der Sicherheitsüberprüfung der Geräte vor Beginn der Häma- pherese durch eine zweite Operatorin/einen zweiten Operator oder die zu- ständige Ärztin/den zuständigen Arzt anhand einer Prüfliste
 - Kontrolle der korrekten Lage und Füllung des Apheresesystems, der richtigen Wahl der Lösungen (insbesondere Antikoagulans) sowie der richtigen Einstellung bzw. Pro- grammierung der spenderbezogenen und herstellungsrelevanten Parameter des Se- parationsprogramms (DGTI Empfehlung Häma- pherese)
- Die sachgerechte Bedienung und Überwachung des Apheresesystems und Betreuung der Spenderin/des Spenders während der Häma- pherese sind sicherzustellen. Hinweis: Die endgültige Einstellung des Stabilisator-Blutverhältnisses erfolgt üblicherweise nach Apheresebeginn aufgrund der Ergebnisse des aktuellen Blutbilds. Das Blutbild ist in jedem Fall durch ein qualifiziertes Labormessgerät zu bestimmen.
- automatisch arbeitende Zellseparatoren mit selbstkontrollierenden Überwachungssys- temen erforderlich, die Zu- und Rückfluss, Unterdruck und Luft im System, Dosierung der Antikoagulantien, Hämolysen, Temperatur in der Zentrifuge, Pumpgeschwindigkeit und separiertes Blutvolumen kontrollieren:
 - Pflicht zur Prüfung der Alarmsysteme und Detektoren vor Beginn der Stammzellaphe- rese, Prüfroutine darf nicht fakultativ ausschaltbar sein
 - optische Anzeige des Separationsstatus und zusätzlich akustische Anzeige von Stör- fällen mit online-Dokumentation notwendig
 - bei Gefährdung der Patientinnen/Patienten bzw. Spenderinnen/Spender automati- sche Unterbrechung der Separation durch das Gerät (DGTI Empfehlung Häma- pherese)
- Ein Verfahren zur Ermittlung des Erythrozytenverlustes (z. B. durch Restvolumen im Apherese-Set, Aphereseabbruch, Vollblutspende, Probenahme) muss etabliert sein. Die für die Vollblutspende erlaubten jährlichen Erythrozytenverluste dürfen nicht über- schritten werden.
- Bei allen Arten der Häma- pheresespende außer der Erythrozytapherese wird ein Hb- Wert der Spenderin/des Spenders von höchstens 180 g/l (11,16 mmol/l) oder ein Hkt von höchstens 0,52 l/l empfohlen.
- Bei Blutstammzellapheresen sollte das prozessierte Blutvolumen in der Regel das Vier- fache des jeweiligen Körperblutvolumens nicht übersteigen. Eine Apheresesitzung sollte auf maximal 5 h begrenzt werden. Das entnommene Blutvolumen sollte pro Apherese 15 % des jeweiligen Körper-Blutvolumens nicht übersteigen (RiLiBÄK HSZZ). Das insgesamt entnommene Volumen sollte auch bei mehrfachen Apheresen maximal 30% des Körperblutvolumens betragen. Innerhalb eines Entnahmezyklus sollten zur Er-

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 21 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

reichung der geforderten Zellzahl nicht mehr als zwei Apheresen bei allogenen Spenden und vier Apheresen bei autologen Spenden durchgeführt werden. Dokumentation der Einhaltung der vorgeschriebenen Entnahmehumina:

- maximales Bruttoentnahmehumina von 750 ml (einschließlich Antikoagulans, zuzüglich Untersuchungsproben) pro Apherese für Thrombozyten oder eine Multikomponentenspende
- maximales Bruttoentnahmehumina bei Plasmapheresen (einschließlich Antikoagulans, zuzüglich Untersuchungsproben) bis 60 kg KG 650 ml, bis 70 kg KG 750 ml und > 70 kg KG 850 ml
- maximales Bruttoentnahmehumina von 500 ml pro Erythrozytapherese (zuzüglich Untersuchungsproben)
- Möglichkeit alternierender Spendearten gegeben:
 - vorgeschriebene Spendeabstände und Höchstmengen pro Spende bzw. pro festgelegtem Zeitraum gemäß RiLiBÄK Hämotherapie, Ziffer 2.4.2.3
 - ausführliche Beschreibung der Detailanforderungen für die verschiedenen Apheresearten (Thrombozytapheresen, Erythrozytapheresen, Plasmapheresen, Granulozytapheresen, Lymphozytapheresen, Monozytapheresen, Multikomponentenspenden sowie Blutstammzellapheresen) in RiLiBÄK Hämotherapie, Ziffern 2.4.2.4 bis 2.4.2.10
- Sicherstellung einer Ruhezeit von mind. 30 min und einer angemessenen Nachbetreuung der Spenderinnen/Spender
- Pflicht zur Protokollierung der Vorbereitung, der Sicherheitsprüfung und des Ablaufs der Hämapherese:
 - Angaben im Aphereseprotokoll über Beginn und Ende der Separation, über Menge, Art, Chargen-Nummern und Verfallsdaten aller verwendeten Systeme und Lösungen, zu den verwendeten Geräten, ggf. weitere Angaben zum Aphereseverlauf abhängig von den Hämapheresearten. Bei Therapeutischen Apheresen enthält das Protokoll darüber hinaus medizinische Daten des Patienten (Vitalparameter, Blutbild ggf. weiterführende Diagnostik, (Punkt 5.7 DGTI Empfehlungen Therapeutische Apheresen).
 - Hinweis: Möglichkeit der Protokollierung mit rein manuellen Eintragungen als auch durch ein vom Zellseparator erstelltes Protokoll mit Kommunikation über den Gerätemonitor oder auch mit einer Kombination aus beiden Dokumentationsarten
 - Bei direkter Übermittlung der Zellseparator-Daten in ein computergestütztes System via Schnittstelle Beachtung der Vorgaben zur Validierung von Computer gestützten Systemen

7.2.3 Entnahmeverfahren Nabelschnurblut

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.4.2.10

RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.4.3

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Für die Organisation, Herstellung und Lagerung von autologen Stammzellen aus Nabelschnurblut gelten grundsätzlich die genannten Vorschriften für allogene Produkte.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 22 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Die Gewinnung des Nabelschnurblutes durch geschulte Ärzte oder Hebammen/Entbindungspfleger erfolgt gemäß der schriftlichen Arbeitsanweisung des Verarbeitungszentrums im Kreißaal oder nach Entwicklung der Plazenta in einem eigens hierzu bestimmten Raum unter Beachtung der aseptischen Kautelen.
- detaillierte Verfahrensanweisung zur Entnahme von Nabelschnurblut, Inhalt insbesondere:
 - Desinfektionsmaßnahmen vor Punktion
 - Vorgehensweise bei der Punktion
 - mögliche Probleme oder Abweichungen bei der Entnahme
- Die schriftliche Arbeitsanweisung muss Hinweise darauf enthalten, unter welchen Bedingungen während des Verlaufs der Entbindung von einer Entnahme von Nabelschnurblut abgesehen werden muss:
 - der Verlauf der Entbindung darf nicht einer Nabelschnurblutentnahme entgegenstehen
 - die Nabelschnurblutentnahme darf nicht in den Entbindungsablauf eingreifen
 - die Nabelschnur darf nicht früher oder später als gewöhnlich abgeklemmt werden
- Entnahme von Nabelschnurblut nur in sterile, pyrogenfreie und geschlossene Behältnisse mit einem geeigneten Antikoagulans; Behältnisse und Lösungen gemäß den Bestimmungen des Arzneibuchs und gültiger Rechtsvorschriften für Medizinprodukte
- Beschriftung der Behältnisse:
 - eindeutige Zuordnung des Nabelschnurblutes sowie der abgenommenen Blutproben der Mutter sind gewährleistet
 - mögliche Verwechslungen sind ausgeschlossen
 - Zum Zeitpunkt der Entnahme ist das Nabelschnurblut unbeschadet des § 34 Abs. 6 AMWHV mit einer eindeutigen Spendennummer gemäß dem europäischen Kodierungssystem für Gewebe und Gewebezubereitungen zu kennzeichnen (gemäß § 41a bis § 41d AMWHV in Verbindung mit § 4 Abs. 30a bis 30d AMG).
- erforderliches Protokoll über die Entnahme des Nabelschnurblutes:
 - Dokumentation einschließlich der räumlichen Bedingungen, Feststellung der Spendedauglichkeit und Entnahme von mütterlichem Blut
 - Die Dokumentation ist in Form eines Entnahmeberichts für Gewebe zu erstellen. Detaillierte Anforderungen zum Entnahmebericht sind in § 34 Abs. 7 Satz 2 bis 6 AMWHV enthalten (§ 31 Abs. 4a AMWHV).

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 23 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

7.3 Probenahme

AMWHV § 31 Abs. 5

RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.2.2, 2.2.4.1, 2.6.2

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.3.1

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Beutelsystem für die Vollblutspende mit integriertem System für das „predonation sampling“ zur Verminderung bakterieller Kontamination
- erforderliche Festlegung in der Prüfanweisung:
 - Entnahme der Laborproben in vorgeschriebenen, geeigneten Behältnissen
 - Behältnisse gekennzeichnet mit spendenspezifischen Nummern oder Kennzeichnungs-codes
 - Entnahme der Laborproben zum Zeitpunkt der Spende
- Hinweis zur Vorgehensweise bei der Probennahme bei Vollblutspenden; Befüllung der Probenröhrchen:
 - nach Sammeln eines ausreichenden Blutvolumens im Predonation Beutel
 - nach Abschweißen des Predonation Beutels
 - nach Eröffnung des Schlauchs zum Sammelbeutel zum Start der Sammlung des Spenderbluts
- ordnungsgemäße Lagerung der Laborproben vor der Testung
- Kennzeichnung von Unterlagen, Blutbeuteln und Laborproben mit Spendenummern unter Ausschluss jeder Gefahr eines Identifizierungsfehlers oder einer Verwechslung:
 - Probenröhrchen bereits vor der Probennahme mit den spenderspezifischen Nummern bzw. Kennzeichnungs-codes versehen
 - einheitliche Gestaltung der Etiketten ist vorzusehen
 - Kodierung auf Grundlage des Barcodes ist anzustreben
- Probennahme bei Nabelschnurblut:
 - Probennahmen zur Bestimmung der Infektionsparameter erfolgen direkt aus dem Nabelschnurblut oder aus dem mütterlichen Blut innerhalb von 7 d vor bzw. nach der Gewinnung des NSB
 - Welche Bestimmungen aus mütterlichem Blut und welche Bestimmungen aus dem Nabelschnurblut durchzuführen sind, ist in Tabelle 3 und 4 der RiLiBÄK HSZZ aufgeführt
 - Proben zur notwendigen Bestimmung der Gewebemerkmale sowie der vorgeschriebenen Infektionsmarker
 - Probenbeschriftung muss die eindeutige Zuordnung der abgegebenen Blutproben der Mutter gewährleisten
 - Kodierung auf Grundlage des Barcodes ist anzustreben

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 24 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Für die Nachuntersuchung auf Infektionsparameter sind bei allogenen Zubereitungen geeignete Nachuntersuchungsproben des Spenderbluts mindestens ein Jahr nach Transplantation aufzubewahren.
- Die Lagerbedingungen und die Probenvolumina für die Proben aus dem mütterlichen Blut müssen Wiederholungen von Testverfahren und weiterführende Tests erlauben.

7.4 Aufarbeitung

7.4.1 Allgemeine Anforderungen

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3

RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.5, 2.5.1

Stellungnahme S 4 des AK Blut

Vorbemerkung

Es kann notwendig sein, die gewonnenen Blutprodukte weiterzuverarbeiten. Grundsätzlich stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Es muss dabei zwischen nicht substanziellen Verarbeitungsverfahren und substanziellen Verarbeitungsverfahren unterschieden werden.

Nicht substanzielle Verarbeitungsverfahren sind im Anhang 9.3 RiLiBÄK HSZZ (gem. Anhang I Verordnung (EG) Nr. 1394/2007) genannt. Es handelt sich hierbei um vornehmlich „physikalische“ Verarbeitungsverfahren. Diese Verfahren ermöglichen bspw. eine An- oder Abreicherung von Zellkomponenten in den Präparaten (Selektionsverfahren) oder eine Konservierung (Kryokonservierung von SZ).

Substanzielle Verarbeitungsverfahren betreffen gem. RiLiBÄK HSZZ die Herstellung von ATMP. Hier gelten die jeweiligen Rechtsvorschriften. Dies ist jedoch nicht Gegenstand dieser Ausführungen.

Grundsätzlich sind zwei Verarbeitungssysteme möglich:

- Verarbeitung am geöffneten System:

Ein geöffnetes System liegt dann vor, wenn die Integrität des Primärbehältnisses gestört wurde. Dies ist der Fall, wenn bei der Verarbeitung Steckverbindungen (z. B. auch Luer-Lock-Verbindungen) zwischen den Beutelsystemen eingesetzt oder Flüssigkeiten über Septen zugegeben werden.

Die Verarbeitung am geöffneten System bedingt wesentlich höhere Raumanforderungen (siehe Kap. 5.4).

Nach Möglichkeit sollte ein geschlossenes System verwendet werden.

- Verarbeitung im geschlossenen System:

Ein geschlossenes System liegt nur dann vor, wenn das erforderliche Beutel-Set mit den benötigten Stabilisator- und Additivlösungen bereits als geschlossenes, sterilisiertes Komplett-System zum Einsatz kommt und ggf. erforderliches steriles Zubehör (z. B. weitere Beutel, 0,2 µm Sterilfilter für die Sterilfiltration und Zugabe nichtsteriler Lösungen) über kontaminationssichere Schlauchverbindungen unter Verwendung eines sterile connecting device (SCD-Verfahren) damit verbunden werden kann. Das SCD-Verfahren ermöglicht steriles Verschweißen zweier Schlauchenden mittels stark erhitzter Messer.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 25 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

In einem Arbeitsschritt werden die Schläuche zerschnitten und erneut verschweißt.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- gem. Stellungnahme S 4 des AK Blut:
 - Einsatz des Gerätes unter Beachtung der Angaben des Geräteherstellers
 - regelmäßige Wartung des Gerätes mit Bestätigung der Kompatibilität der zu verschweißenden Schläuche (z. B. Materialzusammensetzung, Lumen, Wandstärke)
 - Verschluss des Schlauches nach erfolgtem Transfer der Blutkomponente mit üblichen Schweißtechniken und anschließendem Abtrennen des Schlauchstückes, das die SCD-Schweißnaht enthält
 - Einsatz von geschultem und speziell eingewiesenem Personal
 - Prüfung jeder Schweißnaht auf Dichtigkeit nach dem Abtrennen
 - Verwerfen transferierter Produkte bei undichten Schweißnähten
- Weitere Anforderungen:
 - Kompatibilität des Schlauchmaterials mit dem jeweiligen Blutprodukt
 - Validierung des SCD-Verfahrens:
 - Cave: fehlerhafte Schlauchverbindungen aufgrund von Bedienungsfehlern oder Fabrikationsfehlern der Klingen können ein Risiko darstellen. Daher sollte im Rahmen der Validierung eine ausreichend repräsentative Anzahl von SCD-Verbindungen im Hinblick auf die Spezifikationen Dichtigkeit und Sterilität geprüft werden.
 - Berücksichtigung aller SCD-Geräte bei der Validierung (auch Back-up-Geräte)
 - Qualifizierung der SCD-Geräte und Einmalschneide-Klingen (Herstellerzertifikat, Qualitätskontrolle u. a. auf Dichtigkeit und Zugbelastung bei Chargenwechsel); ggf. ausreichender Vorrat
 - Verschweißung sollte so erfolgen, dass im Notfall genügend Schlauchmaterial für eine weitere Schweißung vorhanden ist
 - Herstellerzertifikat des Sterilfilters mit Angabe zur Testmethode, Sterilisationsart, chem. Kompatibilität mit der zu filtrierenden Lösung bzw. Substanz (z. B. DMSO)
 - Integritätstest des Sterilfilters nach Benutzung
 - präparatebezogene Dokumentation des verwendeten SCD-Geräts bzw. geeignete Maßnahmen, um einen vollständigen Produktrückruf bei Bedarf durchführen zu können
 - Dokumentation des Verfahrens, der Art und Menge sowie die Chargenbezeichnung der verwendeten Materialien

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 26 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

7.4.2 Komponententrennung (Zentrifugieren, Filtrieren)

AMWHV § 31 Abs. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3

RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.5.2

Vorbemerkung

Bei der Komponententrennung handelt es sich um ein nicht substanzielles Bearbeitungsverfahren (siehe Kap. 7.4.1). Es dient der besseren Anwendungsfähigkeit oder Verträglichkeit.

Aus dem gewonnenen Vollblut oder per Aphereseverfahren können verschiedene Blutprodukte gewonnen werden:

- Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung (EK):
 - aus Vollblut oder Hämapherese ist eine leukozytendepletierte Zellsuspension in wässriger Additivlösung, die u. a. Adenin, Mannitol und Glucose enthält.
 - daneben: kryokonserviertes EK, gewaschenes EK, bestrahltes EK, geteiltes EK (Babypackungen)
- Thrombozytenkonzentrat (TK):
 - leukozytendepletiertes Pool-TK – in einem geschlossenen System werden vier blutgruppengleiche Buffy Coats aus Vollblutspenden mit Plasma oder einer Thrombozytenlagerlösung zusammengeführt (Herstellung einer therapeutischen Einheit)
 - leukozytendepletiertes Apherese-TK – Herstellung mittels Hämapherese als Thrombozytapherese oder als Teil einer Multikomponentenspende, im Herstellungsverfahren erfolgt die Leukozytendepletion
 - daneben: bestrahltes TK, pathogenreduziertes TK, geteiltes TK (Babypackungen), selten gewaschenes TK
- Granulozytenkonzentrat:
 - Gewinnung mittels Apherese und Zusatz eines Sedimentationsbeschleunigers, eine vorausgehende Konditionierung des Spenders ist möglich
 - zur unmittelbaren Transfusion bestimmt
 - Bestrahlung vor Anwendung notwendig
- Therapeutisches Plasma (TP):
 - Gewinnung mittels Vollblut oder Hämapherese
 - therapeutisches Einzelspenderplasma (quarantänegelagertes TP mit/ohne Behandlung zur Pathogenreduktion, ggf. bestrahltes Plasma)

Im Falle von Blutstammzellzubereitungen erfolgt eine Reduktion von Volumen, Plasma, Erythrozyten oder nicht gewünschter kontaminierender Zellen oder auch das Anreichern bestimmter gewünschter Zellen mittels Zentrifugation (Konzentration) oder über Antikörpervermittelte magnetische Separation.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 27 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Beurteilung der Verfahrensschritte: geschlossenes oder offenes System, Warm- oder Kaltblutfiltration
- Einhaltung der Vorgaben:
 - Abgleich der Zulassung, Genehmigung mit den Angaben in der Herstellungsanweisung (HA), Vorhandensein der technischen Parameter in der HA
Zeitspanne zwischen Gewinnung und Weiterverarbeitung (Vollblutauftrennung innerhalb von 24 h abschließen, nach der Blutentnahme soll therapeutisches Plasma so schnell wie möglich, nicht später als 24 h eingefroren werden)
 - Lagerungsbedingungen (Temperaturen, Lagerdauer, Agitation bei TK)
 - Zentrifugationsbedingungen (Programm: Beschleunigung, Bremsen, Zeiten, Mengenvorgaben, ggf. Temperaturen), Abpressbedingungen (Parametrierung der Separatoren), Beachtung der Herstellervorgaben
- präparatebezogene Dokumentation der Herstellungsschritte:
 - Einhaltung der Zeitvorgaben, verwendete Geräte (z. B. Zentrifugen, Separatoren, SCD-Gerät), Operatorin/Operator, verwendete Materialien (sterile Einmalmaterialien etc.) mit Chargenbezeichnung, Kennzeichnung der Beutel während der Verarbeitung
 - Qualifizierung der eingesetzten Geräte: hier insb. Beachtung der Requalifizierung nach Änderungen z. B. bei Schweißgeräten (Änderung der Beutel) zur Sicherstellung der Dichtigkeit
- Sicherstellung der Chargendokumentation und Rückverfolgbarkeit (Spenderin/Spender, Spende, Einmalartikel) insbesondere beim Poolen

7.4.3 Waschen, Teilen, Poolen

AMWHV § 31 Abs. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3, 3.2.1.3, 3.2.2.1

RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.5

Vorbemerkung

Zur Herstellung bestimmter Packungsgrößen (z. B. Babykonserven) wird eine Blutzubereitung auf mehrere Endproduktbeutel aufgeteilt. Dieser Verarbeitungsschritt wird üblicherweise im geschlossenen System durchgeführt.

Plasmen werden dabei bereits nach ihrer Herstellung und vor dem Einfrieren geteilt, um ein wiederholtes Auftauen des Präparats zu vermeiden. Andere Blutzubereitungen können ggf. auch nachträglich unter Verwendung bereits freigegebener Konserven geteilt werden.

Zelluläre Blutzubereitungen (z. B. EKs) werden bei Bedarf mit geeigneten isotonischen Lösungen gewaschen, um unerwünschte Plasmabestandteile zu entfernen. Dabei werden die Arbeitsschritte Zugabe der Waschlösung, Durchmischen, Zentrifugieren und Abpressen der Waschlösung mit dem Restplasma ggf. auch wiederholt durchgeführt. Zum Abschluss werden die Zellen in einer geeigneten Lösung (gewaschene EK in einer isotonischen Kochsalz-

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 28 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

oder Additivlösung) resuspendiert. Diese Verarbeitungsschritte werden dabei nach Möglichkeit im geschlossenen System durchgeführt.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Beurteilung der Verfahrensschritte: geschlossenes oder offenes System
- Einhaltung der Vorgaben:
 - Abgleich der Zulassung, Genehmigung mit den Angaben in der Herstellungsanweisung (HA), Vorhandensein der technischen Parameter in der HA
 - Zeit- und Mengenvorgaben, Zentrifugationsbedingungen (Programm: Beschleunigung, Bremsen, Zeiten, ggf. Temperaturen), Abpressbedingungen (Parametrierung der Separatoren); Beachtung der Herstellervorgaben
- Validierung und Revalidierung des Teilens (gleichmäßige Aufteilung) und des Waschens (Entfernung von Plasmaproteinen)
- präparatebezogene Dokumentation der Herstellungsschritte: Einhaltung der Zeit- und Mengenvorgaben, verwendete Geräte (z. B. Zentrifugen, Separatoren), Operatorin/Operator, verwendete Materialien (sterile Einmalmaterialien etc.) mit Chargenbezeichnung
- Kennzeichnung der Beutel während der Verarbeitung
- Qualifizierung der eingesetzten Geräte: hier insb. Beachtung der Requalifizierung nach Änderungen z. B. bei Schweißgeräten (Änderung der Beutel) zur Sicherstellung der Dichtigkeit
- Sicherstellung der Chargendokumentation und Rückverfolgbarkeit (Spenderin/Spender, Spende, Ausgangsprodukt, Einmalartikel) beim Teilen und Waschen

7.4.4 Selektieren, Depletieren

AMWHV § 31 Abs. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3

RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.5.1, 2.5.3

Vorbemerkung

Im Rahmen der Verarbeitung von Blutstammzellzubereitungen werden auch Separations- und Reinigungsverfahren zur Selektion oder Depletion spezifischer Zellpopulationen verwendet (z. B. Antikörper-basierte Selektionsverfahren).

Die Selektion bzw. Depletion bestimmter Zellpopulationen wird gelegentlich bei der Weiterverarbeitung von Leukapheresaten zu Blutstammzellzubereitungen oder anderen Blutzubereitungen angewandt. Zum Einsatz kommen immunomagnetische Zellseparationsverfahren (CliniMACS-Verfahren der Firma Miltenyi Biotec oder Isolex-Verfahren der Fa. Baxter). Dabei werden Antikörper gegen bestimmte Zelloberflächenantigene (z. B. CD-34-Antigen), die an Magnetpartikel gekoppelt sind, mit den Zellen vermischt. Die diese Zelloberflächenantigene tragenden Zellen binden spezifisch an den Antikörper und werden in einem Magnetfeld von den übrigen Zellen getrennt. Durch mehrere hintereinander geschaltete Isolierungs- und Waschschrte wird eine hohe Reinheit der gewünschten Zellen erreicht.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 29 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Das System kann zur Anreicherung (Selektion) bestimmter Zelltypen (z. B. Blutstammzellen als CD-34 positive Zellen) oder auch zur Entfernung (Depletion) bestimmter Zelltypen (z. B. T-Lymphozyten als CD-3 positive Zellen oder B-Lymphozyten als CD-19 positive Zellen) verwendet werden.

Weitere Informationen zu den Oberflächenantigenen verschiedener Zelltypen sind den Lehrbüchern der Immunologie zu entnehmen.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Beurteilung der Verfahrensschritte: geschlossenes oder offenes System
- Einhaltung der Vorgaben (Handbuch Geräte-Hersteller, Herstellungsanweisung, Zulassung, Genehmigung):
 - Einsatz von Reagenzien und Einmalartikeln geeigneter Qualität (z. B. Einsatz für klinische Anwendung, als Medizinprodukt CE-zertifiziertes Zubehör zum Zellseparator), richtige Reihenfolge, Zeit- und Mengenvorgaben
- Validierung und Revalidierung des Selektierens und Depletierens: Nachweis des An- oder Abreicherungsgrads bestimmter Zellen
- Es muss eine ausführliche Qualitätskontrolle der Zellpopulationen für beide Beutel nach einer Selektion/Depletion durch FACS-Analyse (Ausgangs- und Targetbeutel: Zellen, die zur Transplantation der Empfängerin/des Empfängers vorgesehen sind versus Zellen, die entfernt werden sollten) erfolgen.
- Vor der Freigabe müssen die Qualitätsdaten (FACS, Zellzahl, Vitalität) nochmals mit der Identität des zur Transplantation vorgesehenen Beutels verglichen werden, da eine Verwechslung der Beutel nach Selektion/Depletion zu schwerwiegenden klinischen Komplikationen bis hin zum Tode der Empfängerin/des Empfängers führen kann.
- präparatebezogene Dokumentation der Herstellungsschritte: verwendetes Gerät, Einhaltung der Zeit- und Mengenvorgaben, Operatorin/Operator, verwendete Materialien (sterile Einmalmaterialien etc.) mit Chargenbezeichnung
- Kennzeichnung der Beutel während der Verarbeitung
- Qualifizierung der eingesetzten Geräte: hier insb. Beachtung der Requalifizierung nach Änderungen z. B. bei Schweißgeräten (Änderung der Beutel) zur Sicherstellung der Dichtigkeit
- Sicherstellung der Chargendokumentation und Rückverfolgbarkeit (Spenderin/Spender, Spende, Ausgangsprodukt, Einmalartikel, Reagenzien) beim Selektieren und Depletieren

7.4.5 Bestrahlung

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2.1.4, 3.2.2.3, 3.2.2.4, 3.2.3

Vorbemerkung

AMRadV § 1 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4: Sofern es sich um Fertigarzneimittel gemäß § 4 Abs. 1 AMG handelt, ist eine Zulassung erforderlich. Nur wenn es sich um Arzneimittel handelt, die dem § 21 Abs. 2 Nr. 1a AMG entsprechen, d. h. die zur autologen oder gerichteten, für

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 30 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind oder auf Grund einer Rezeptur für einzelne Personen hergestellt werden, entfällt die Zulassungspflicht.

Es müssen die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung beachtet werden.

RiLiBÄK Hämotherapie: Die mittlere Strahlendosis liegt bei ca. 30 Gy und darf an keiner Stelle des Inhaltes des Präparates unter 25 Gy liegen.

Die Spezifikation entspricht der des unbestrahlten Ausgangspräparates. Nur die am Ende der Haltbarkeit vorgesehenen Qualitätskontrollen sind am bestrahlten Präparat durchzuführen. Die Prüfung auf Sterilität kann am unbestrahlten Ausgangspräparat erfolgen.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Produktauswahl:
 - Identität (patientenbezogene Auswahl bei gerichteter Anwendung beachten)
 - Eignung (Alter – verkürzte Haltbarkeit des Ausgangsproduktes, da die Bestrahlung den Lagerungsschaden verstärkt; Aussehen; Unversehrtheit); es sollte ein Sicherheitsschritt (z. B. per EDV) im Prozess vorhanden sein, der eine versehentliche Nutzung zu alter Konserven verhindert
- Transport zum Bestrahlungsgerät und nach Bestrahlung wieder zurück:
 - Transportbedingungen (Temperatur, max. Zeit, Unterbrechung der Temperierung) gemäß Zulassung kontrolliert, dokumentiert und eingehalten
- Bestrahlungsindikator:
 - Lagerung des Vorrates (im Kühlschrank) und des Anbruchs (bei Raumtemperatur max. 1 Monat bzw. nach Herstellervorgaben); Kontrolle der Verfalldaten
 - Etikettierung aller bestrahlten Blutprodukte mit dem Bestrahlungsindikator
- Befüllen des Bestrahlungsgerätes:
 - Entsprechen die Abstandshalter am Boden des Zylinders den Ergebnissen der Dosimetrie? Hierzu Überprüfung des Phantombildes der Dosimetrie (Maximum, Minimum, Messfehlerberücksichtigung)
 - bei Bestrahlung einer geringeren Beutelanzahl als bei der Kalibrierung festgelegt, muss eine entsprechende Anzahl Dummybeutel mitbestrahlt werden
 - Sind bei der Bestrahlung von EK die NaCl-Dummies vorgekühlt?
 - Positionierung der Arzneimittel
- Bestrahlungsvorgang:
 - Geräteeinstellungen (Bestrahlung, Adsorber, Zeit)
 - Softwareversion zulassungskonform
- Prüfung des Indikators (zeigt „bestrahlt“) und Dokumentation der Prüfung für jeden Beutel auf dem Bestrahlungsprotokoll
- Festlegung der Haltbarkeit:
 - Die Bestrahlung der EK erfolgt in der Regel bis zum 14. Tag nach der Herstellung. Die Lagerung bestrahlter EK soll entsprechend der ermittelten Haltbarkeit 28 Tage

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 31 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

nach der Blutentnahme nicht überschreiten. Die Vorgaben der Zulassung bezüglich der Haltbarkeit sind zu beachten.

- Die Bestrahlung der TK erfolgt in der Regel bis zum vierten Tag nach der Herstellung. Die Lagerung bestrahlter TK soll entsprechend der ermittelten Haltbarkeit vier Tage nach der Blutentnahme nicht überschreiten. Die Vorgaben der Zulassung bezüglich der Haltbarkeit sind zu beachten.
- Granulozytenpräparate sollen unmittelbar nach Bestrahlung transfundiert werden.
- Umetikettieren des bestrahlten Blutproduktes entsprechend der Zulassung; Kontrolle der ordnungsgemäßen Freigabe (Herstellungsprotokoll, Prüfprotokoll)
- regelmäßiges Dosismapping; der Aktivitätsverlust einer radioaktiven Strahlungsquelle durch Abklingen (Halbwertszeit von ^{137}Cs = 30,17 Jahre) muss durch eine Verlängerung der Bestrahlungszeit anhand physikalischer Tabellen ausgeglichen werden.
- Bei der Herstellung von bestrahlten Babybeuteln aus einem zugelassenen Ausgangsprodukt wird zuerst das Ausgangsprodukt bestrahlt und erst anschließend aufgeteilt.

7.4.6 Pathogeninaktivierung (Pathogenreduzierung)

AMWHV § 31

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2.2.4, 3.2.4.1.2, 3.2.4.1.3

Vorbemerkung

Für die Pathogeninaktivierung, auch als Pathogenreduzierung bezeichnet, kommen bei den verschiedenen Blutzubereitungen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. Die weiteren exemplarischen Ausführungen beschränken sich auf zwei Verfahren:

- Amotosalen-Verfahren (Intercept-System der Firma Cerus) zur Herstellung von pathogenreduzierten Thrombozytenkonzentraten:
 - Durch Zusatz des Psoralens Amotosalen zum Thrombozytenkonzentrat und anschließender UV-Belichtung erfolgt eine Quervernetzung von Nukleinsäuren der DNA bzw. RNA, wodurch Pathogene (Bakterien, Viren) und Restleukozyten inaktiviert werden. Anschließend werden Amotosalen-Dimere sowie freies, nicht umgesetztes Amotosalen mit einem Adsorptionsverfahren abgetrennt. Thrombozyten werden durch den Vernetzungsprozess nicht inaktiviert, da für ihre therapeutischen Funktionen keine Nukleinsäuren erforderlich sind. Die erforderlichen Verarbeitungsschritte werden dabei üblicherweise im geschlossenen System durchgeführt.
- Methylenblau-Verfahren zur Herstellung von pathogenreduzierten Plasmen:
 - Es handelt sich um ein Inaktivierungsverfahren, das vom PEI für die Behandlung von GFP zugelassen wurde. Die Maßnahme erfolgt am einzelnen GFP-Beutel und hat sich an die in der Zulassung angegebenen Vorgaben zu halten. Nach Zugabe des Phenothiazin-Derivats Methylenblau zum Plasma wird durch Belichtung mit einer Wellenlänge von 660 nm eine photodynamische Reaktion ausgelöst, die letztlich zur Oxidation biologischer Substrate führt. Eine Virusanreicherung wurde für extrazelluläre, umhüllte Virusarten nachgewiesen. Die Entfernung der nicht erwünschten Substanzen (Methylenblau-Abbauprodukte) nach der Belichtung erfolgt über das Blueflex-Filtersystem.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 32 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Ausführungen sind sinngemäß auch für ähnliche Verfahren als Richtschnur verwendbar.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Beurteilung der Verfahrensschritte: Geschlossenes oder offenes System; Amotosalen-Verfahren bzw. Methylenblau-Verfahren
- allgemeine Voraussetzungen für den Herstellbetrieb:
 - Betrieb unter geeigneten Umgebungsbedingungen (z. B. maximale Temperatur von 22 °C bei der Belichtung des Methylenblau-Verfahrens)
 - Einhaltung der Vorgaben (Handbuch Geräte-Hersteller, Herstellungsanweisung, Zulassung)
 - Einsatz von Reagenzien und Einmalartikeln geeigneter und geprüfter Qualität (z. B. als Medizinprodukt, CE-zertifiziertes Zubehör zum Bestrahlungsgerät)
 - Mengenvorgaben (Amotosalen-Verfahren: Volumen des Pool-TK bzw. Apherese-TK mit ggf. unterschiedlichem Plasmaanteil, bei konstanter Amotosalenmenge)
 - Zeitvorgaben (z. B. maximale Zeit zwischen Spende und Beginn der Pathogeninaktivierung, Dauer des Adsorptionsschritts bzw. Filtrationsschritts, maximale Zeit zwischen Beginn und Ende der Pathogeninaktivierung)
 - In-Prozess-Kontrollen (Amotosalen-Verfahren: Bestrahlung $[J/cm^2] = \text{Bestrahlungszeit [s]} \times \text{Bestrahlungsstärke [W/cm^2]}$; Methylenblau-Verfahren: Vollständige Auflösung der Methylenblau-Pille vor der Belichtung und visuelle Kontrolle des belichteten Plasmas nach der Filtration über den Blueflex-Filter)
 - Maßnahmen, um Abweichungen vom Herstellungsverfahren zu vermeiden bzw. zu erkennen (z. B. fehlende oder doppelte Bestrahlungen)
- Qualifizierung/Requalifizierung/Wartung des Bestrahlungs- bzw. Belichtungsgerätes:
 - Verifizierung der Umgebungsbedingungen (s. o.)
 - Kalibrierung der Sensoren (auch Kalibrierung der dafür eingesetzten Referenzsensoren), Funktionstests, Bestrahlungszeit und -stärke (Übereinstimmung mit den Parametern bei der Validierung, s. u.),
 - Nachweis der gleichmäßigen Strahlenverteilung im Rahmen der Qualifizierung/Requalifizierung
- Übereinstimmung der Parameter bei der Routineherstellung mit den Parametern bei der Validierung, s. u.)
- Validierung und Revalidierung des Verfahrens:
 - Nachweis der Pathogeninaktivierung (ggf. Hinweis auf Untersuchungen des Geräteherstellers/Verfahrensentwicklers), Nachweis des Erhalts der relevanten Produkteigenschaften und Nachweis der Abreicherung zugesetzter Agenzien oder unerwünschter Nebenprodukte
 - Beispiel Amotosalen-Verfahren:
 - Produkteigenschaften der Thrombozytenkonzentrate (u. a. auch Nachweis, dass keine Thrombozytenaktivierung durch das Verfahren erfolgte, durch Messung der

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 33 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

hypotonen Schock-Reaktion bzw. des Oberflächenmarkers CD-62p, eigene Untersuchungen); Abreicherung von freiem Amotosalen (Restamotosalen $\leq 2 \mu\text{mol/l}$) und von ungebundenen Photoprodukten D und E ($\leq 10 \mu\text{mol/l}$) (eigene Untersuchungen, auch regelmäßig als Qualitätskontrolle)

- Standardbedingungen (untersuchte Bereiche) im Rahmen der Validierung der Pathogeninaktivierung: Volumen 300 ml (300-450 ml), Plasmaanteil 35 % (35-45 %), Bestrahlung mit 3 J/cm^2 ($1-3 \text{ J/cm}^2$), Amotosalen $150 \mu\text{mol/l}$ ($115-150 \mu\text{mol/l}$); Validierung des Analysenverfahrens auf Restgehalte von Amotosalen und Photoprodukte D und E.
- präparatebezogene Dokumentation der Herstellungsschritte:
 - Nachverfolgbarkeit des Herstellungsverfahrens, u. a. Datum, Uhrzeit, verwendetes Gerät, verwendetes Programm, Einhaltung der Zeit- und Mengenvorgaben, Ergebnisse der In-Prozess-Kontrollen, Operatorin/Operator
- Kennzeichnung der Beutel während der Verarbeitung: Ausschluss von Verwechslungen über Bar-Code-Reader oder nach dem Vier-Augen-Prinzip
- Sicherstellung der Chargendokumentation und Rückverfolgbarkeit (Spenderin/Spender, Spende, Ausgangsprodukt, Einmalartikel, Reagenzien) bei der Pathogeninaktivierung
- Umfang und Ergebnisse der zusätzlichen Qualitätskontrollen (s. RiLiBÄK Hämotherapie Tab. 3.2.2.4, 3.2.4.1.2 bzw. 3.2.4.1.3)

7.4.7 Einfrieren, Kryokonservieren

AMWHV § 31 Abs. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2.1.2, 3.2.4

RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.5.4, 2.6

Ph. Eur. Monographie „Plasma vom Menschen (Humanplasma) zur Fraktionierung“

Ph. Eur. Monographie „Hämatopoetische Stammzellen vom Menschen“

Vorbemerkung

GFP = gefrorenes Frischplasma = Therapeutisches Plasma = Quarantäneplasma: Plasmen werden nach ihrer Herstellung eingefroren, um sie auf ihre Lagertemperaturen von unter $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ zu bringen.

Zellzubereitungen (z. B. Erythrozytenkonzentrate, hämatopoetische Stammzellzubereitungen) benötigen vor der Kryokonservierung den Zusatz eines Kryoprotektivums zum Schutz der Zellen. Der Zusatz des Kryoprotektivums erfolgt dabei häufig am geöffneten System. Die Zellzubereitung beeinflusst die Art und Konzentration des Kryoprotektivums (z. B. Glycerin, DMSO) und die dann erforderlichen Lagertemperaturen.

Bei HSZZ: Das zur Kryokonservierung vorbereitete Präparat enthält üblicherweise 5-10 Vol.% DMSO, autologes Plasma, ggf. Humanalbumin.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Beurteilung der Verfahrensschritte: geschlossenes oder offenes System

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 34 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Qualifizierung des Einfriergerätes: Kalibrierung der Temperaturfühler, Funktionstests
- Einhaltung der Vorgaben (Handbuch Geräte-Hersteller, Herstellungsanweisung, Zulassung, Genehmigung):
- Zeit und Lagerungsbedingungen zwischen Ende der Spende und Ende des Einfrierens:
 - Therapeutisches Plasma: Nach der Blutentnahme soll Plasma so schnell wie möglich, jedoch nicht später als 24 h eingefroren werden. Die Gefriertechnik soll das vollständige Gefrieren des Plasmas innerhalb 1 Stunde auf eine Temperatur unterhalb von -30°C gewährleisten.
 - GFP/Plasma zur Fraktionierung: Schnelles Einfrieren innerhalb von 24 h nach der Blutspende durch schnelles Abkühlen unter validierten Bedingungen. Es muss sichergestellt werden, dass im Kern jeder Plasmaeinheit innerhalb von 12 h nach Beginn des Gefriervorgangs eine Temperatur von -25°C oder eine tiefere Temperatur erreicht wird.
 - Erythrozytenkonzentrate: wird in der Regel 7 Tage nach der Spende unter Zugabe eines geeigneten Kryokonservierungsmittels tiefgefroren und danach bei Temperaturen unter -80 °C gelagert. HSZZ: bei validierten Bedingungen maximal 72 h bei z. B. 2-6 °C oder 48 h bei RT
 - Nabelschnurblutzubereitungen: maximal 48 h bei RT)
 - Plasma zur Fraktionierung = Industrieplasma: differenzierte Vorgaben in der Ph. Eur. je nach Gewinnungsart und Verwendungszweck
- Beladung, Starttemperatur, Zieltemperatur, maximale Zeitdauer, In-Prozess-Kontrollen (mindestens Temperaturverlauf an Referenzstelle im Gerät)
- vollständige Überführung des Kryoprotektivums (z. B. DMSO) bzw. Berücksichtigung des Totvolumens
- Validierung und Revalidierung des Einfrierprozesses
- HSZZ: Optimale Einfrierrate bei einer Temperatursenkung von 1-2 °C/min
- GFP: Innerhalb von 24 Std. nach der Spende in einer Std. auf unter -30 °C Kerntemperatur abkühlen
- Plasma vom Menschen zur Fraktionierung aus Vollblut oder Apherese, für labile Proteine: Schnelles Einfrieren innerhalb von 24 h nach der Blutspende durch schnelles Abkühlen unter validierten Bedingungen. Es muss sichergestellt werden, dass im Kern jeder Plasmaeinheit innerhalb von 12 h nach Beginn des Gefriervorgangs eine Temperatur von -25 °C oder eine tiefere Temperatur erreicht wird.
- Plasma zur Fraktionierung aus Apherese, für nicht labile Proteine: Innerhalb von 24 Std. nach der Spende schnelles Abkühlen auf eine Temperatur von -20 °C oder tiefer
- Plasma zur Fraktionierung aus Vollblut, für nicht labile Proteine: Innerhalb von 72 Std. nach der Spende auf -20 °C oder tiefer
- Aufzeichnung des Temperaturverlaufs im Produkt bzw. einem geeigneten Ersatzprodukt
- ausreichende Einlagerung von korrespondierenden Proben für die Qualitätskontrolle nach Auftauen bzw. zur Bearbeitung von Reklamationen (z. B. bei graft failure)

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 35 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Stickstofftanks: Lagern die Produkte vollständig in der Flüssig- oder (!) Gasphase? Wie wird die Füllhöhe des Stickstoffs festgestellt (Gerätesfühler mit Anzeige oder Holzmessstab? vorhanden)? Vor der Freigabe sind Produkte verwaltungsmäßig und physisch von freigegebenen Produkten getrennt zu lagern, bei Lagerung infektiöser Produkte in der Flüssigphase oder gesperrter Produkte sind separate Behälter erforderlich.
- präparatebezogene Dokumentation der Herstellungsschritte: Datum, Uhrzeit, verwendetes Gerät, Einhaltung der Zeitvorgaben, Ergebnisse der In-Prozess-Kontrollen (z. B. Filterintegritätstest), Operatorin/Operator
- Kennzeichnung der Beutel während der Verarbeitung, Sicherstellung der Chargendokumentation und Rückverfolgbarkeit (Spenderin/Spender, Spende, Ausgangsprodukt, Einmalartikel, Probenröhrchen)
- Haltbarkeitsdauer der kryokonservierten Präparate muss im Rahmen von Validierungen überprüft sein. Hierbei muss die Vergleichbarkeit der Präparateproben mit Originalpräparat sichergestellt sein.
- HSZZ: Proliferationsfähigkeit der Zellen sollte überprüft sein
- HSZZ: Sowohl bei der Flüssiglagerung als auch bei der Kryokonservierung ist auf geeignete Zellkonzentration zu achten.

Kurze Checkliste zur Überprüfung bei HSZZ:

- Ausgangsstoffe, Definition, Qualität der Beutel (z. B. Dreifachbeutel, Maco-Biotech Freezing)
- Qualität; Lieferantenqualifizierung z. B. DMSO (z. B. WAK Chemie,) und Humanalbumin (Analysenzertifikate)
- Kontrollierte Lagerungsbereiche 2-6°C (Qualifizierung-Nachweis?)
- Monitoring der Räumlichkeiten; RR A/B
- Stickstofflager (wie werden die Füllstände -Menge des Stickstofftanks überwacht)
- LF Einheiten (Pro LF/1 Produkt)
- Begleitendes RR Monitoring, Dokumentationen hierzu in dem Herstellungsprotokoll
- Kontinuierliches Partikelmonitoring der RR A (Sterilwerkbank) und RR B
- Zusätzliches Luftkeimzahlbestimmung mit TSA
- Nach Herstellung 5 Fingerprint Rodac Abklatsch
- Probenahmen der Blutstammzellkonzentrationen (unter LF-Einheit)
- Wichtig: Berechnungsformel in der Dokumentation hinterlegt? Ansonsten Nachteile durch eine zu hoher Zelldichte im Endprodukt
- Berechnungsformel der Kryomischung (5% Humanalbumin und DMSO)
- Einschleusen von Blutbeuteln und Transferbeutel - Hygiene RR Bedingungen
- Dichtigkeit der Schweißnähte
- Vorbereitungen außerhalb des RR: Etikettendruck und Kontrolle, Aufteilung in Portionen - 4 Augenprinzip

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 36 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Herstellungsdokumente in zu desinfizierenden Hüllen transportieren
- Lagerbeutel für die Kryokonservierung, Zuleitungen mit Adapter, Schweißvorgänge
- Herstellung der Kryomischung unter LF-Bedingungen
- RR Bedingungen für Zentrifugation/Überführung des Plasmaüberstandes
- Zellzählung Automatisch - Qualifizierung des Gerätes
- Musterentnahme und Rückstellmuster/Lagerungstemperatur/wie praktiziert
- Wie erfolgte die Zugabe der Kryomischung?
- Qualifizierung der Einfrieranlage - Ablaufbeschreibung, Maßnahmen bei Störungen, Entscheidungsbefugnisse bzgl. des Produktes
- Prüfung auf Vitalität des Produktes? (1 Muster wird repräsentativ nach jeder Kryokonservierung nach mind. 12 Stunden Lagerung aufgetaut)
- Wie erfolgt die Lagerung der aktuellen Produkte: < - 140°C in der Gasphase des flüssigen Stickstoffes

7.5 Kennzeichnung

AMG § 10

AMWHV § 15 Abs. 5, § 31 Abs. 8

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.6.2.4

RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.7

Ph. Eur. Monographie „Plasma vom Menschen (Humanplasma) zur Fraktionierung“

7.5.1 Kennzeichnung von zulassungspflichtigen Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung

Inspektionsinhalte/Anforderungen

Die Kennzeichnung von zulassungspflichtigen Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung (Vollblut, Frischplasma, Zubereitungen aus Blutzellen) richtet sich nach § 10 AMG und dem jeweiligen Zulassungsbescheid. Sie muss in Verbindung mit der Dokumentation die Identifizierung der Spenderin/des Spenders sicherstellen. Anzugeben sind:

- pharmazeutischer Unternehmer (Name, Anschrift)
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Zulassungsnummer
- Chargenbezeichnung (Spenden- oder Konservennummer)
- Volumen
- Art der Anwendung
- Verfalldatum
- Blutgruppe

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 37 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Bezeichnung und Volumen der Antikoagulan- und, soweit vorhanden, der Additivlösung
- Rhesusformel bei Zubereitungen aus roten Blutkörperchen
- Rhesusfaktor bei Thrombozytenkonzentraten
- Lagertemperatur

Die Kennzeichnung sollte maschinenlesbar sein (z. B. mit Hilfe von Barcodes).

7.5.2 Kennzeichnung von nicht zulassungspflichtigem Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung

Inspektionsinhalte/Anforderungen

Die Kennzeichnung von Blut und Blutprodukten aus Frischplasma und aus Blutzellen, soweit diese nach § 21 (2) 1a AMG nicht der Zulassung bedürfen, muss nach § 31 Abs. 8 AMWHV i. V. m. § 10 Abs. 8a AMG durchgeführt werden. Anzugeben sind:

- pharmazeutischer Unternehmer (Name, Anschrift)
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Chargenbezeichnung (Spenden- oder Konservennummer)
- Volumen
- Art der Anwendung
- Verfalldatum
- Blutgruppe
- Bezeichnung und Volumen der Antikoagulan- und, soweit vorhanden, der Additivlösung
- Rhesusformel bei Zubereitungen aus roten Blutkörperchen
- Rhesusfaktor bei Thrombozytenkonzentraten
- Lagertemperatur
- bei gerichteten Blutzubereitungen: Hinweis auf die Empfängerin/den Empfänger

7.5.3 Kennzeichnung von Plasma zur Fraktionierung

Inspektionsinhalte/Anforderungen

Die Kennzeichnung von Plasma zur Fraktionierung richtet sich nach § 15 (5) AMWHV. Anzugeben sind:

- Identifizierungsnummer der Spende, verbunden mit dem Hinweis „menschlicher Herkunft“
- Name und Anschrift der Spendeeinrichtung oder Hinweis auf den für die Verarbeitung verantwortlichen Bluttransfusionsdienst
- Chargennummer des Behältnisses

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 38 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Lagerungstemperatur und Transporttemperatur
- Gesamtvolumen oder -gewicht des Plasmas

7.5.4 Kennzeichnung von Eigenblutspenden

Inspektionsinhalte/Anforderungen

Die Kennzeichnung von Eigenblutspenden richtet sich nach § 10 Abs. 8a AMG. Folgende Angaben sind erforderlich:

- pharmazeutischer Unternehmer (Name, Anschrift)
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Chargenbezeichnung (Spenden- oder Konservennummer)
- Volumen
- Art der Anwendung
- Verfalldatum
- Blutgruppe
- Rhesusfaktor
- Bezeichnung und Volumen der Antikoagulan- und, soweit vorhanden, der Additivlösung
- Lagertemperatur
- Hinweis „Nur zur Eigenbluttransfusion“
- Hinweis auf die Empfängerin/den Empfänger (Name, Vorname und Geburtsdatum der Patientin/des Patienten, ggf. Unterschrift der Empfängerin/des Empfängers)

7.5.5 Kennzeichnung von genehmigungspflichtigen Blutstammzellprodukten

Inspektionsinhalte/Anforderungen

Die Kennzeichnung von genehmigungspflichtigen Blutstammzellprodukten richtet sich nach § 10 AMG und dem jeweiligen Genehmigungsbescheid. Anzugeben sind insbesondere:

- pharmazeutischer Unternehmer (Name, Anschrift)
- Name und Anschrift des Transplantationszentrums (mit Tel.-Nummer der Kontaktperson)
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Darreichungsform
- Genehmigungsnummer
- der einheitlicher Europäische Code mit der Abkürzung (SEC)
- Entnahmedatum
- Verfalldatum

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 39 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Inhalt: Individuelles Packungsvolumen (... ml Suspension) und Antikoagulanz (Bezeichnung und Gehalt)
- Blutgruppe des Spenders (AB0- und Rh-Blutgruppe) (ggf. HLA-Merkmale für allogene gerichtete Präparate)
- Zusammensetzung mit Art und Menge des Wirkstoffs und der Stabilisatorlösung, sowie weitere Zusätze (z. B. Kryokonservierungsmittel)
- Art der Anwendung: Suspension zur i. v. Infusion mittels geeignetem Transfusionssystem ohne Leukozytenfilter (ggf. mit Hinweis: zur sofortigen Transfusion nach Auftauen (und Waschen))
- Identifikation der Empfängerinnen/Empfänger:
 - bei autologen Präparaten: „Nur zur autologen Anwendung für: <Name, Vorname, Geb.-Datum, Geschlecht, eindeutige Identifikation der Empfängerin/des Empfängers, z. B. Empfänger-Identifikationsnummer>“
 - bei allogenen, gerichteten Präparaten: „Zur Anwendung für Patientin/Patient <Name, Vorname, Geb.-Datum, Geschlecht, eindeutige Identifikation der Empfängerin/des Empfängers (z. B. Empfänger-Identifikationsnummer)>“
- Lager- und Transportbedingungen
- Hinweise:
 - bei nachgewiesener Infektiosität: „Biologische Gefahr“
 - „Menschliche Zellen für die Transplantation, nicht bestrahlen, unverzüglich weitergeben“
 - Gebrauchs- und Fachinformation, sowie Begleitdokument beachten

Da nicht alle geforderten Angaben auf dem Kryoetikett Platz haben bzw. vor dem Einfrieren bereits bekannt sind, ist folgende Alternative möglich:

- Mindestangaben auf dem Kryoetikett
 - Angaben zu Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers
 - Arzneimittelbezeichnung
 - Genehmigungsnummer bzw. Zulassungsnummer
 - Präparatenummer (SEC)
 - Entnahmedatum
 - Identifikation der Empfängerinnen/Empfänger)
 - Hinweis: „Vollständige Angaben siehe Beschriftung der äußeren Umhüllung!“
- Weitere gesetzlich geforderte Angaben für die Behältnisbeschriftung auf dem Transportbehältnis (Dewargefäß), das bei kryokonservierten Zellpräparaten als äußere Umhüllung fungiert (alle o. a. Angaben).

Das Etikett der äußeren Umhüllung und das Begleitdokument müssen dem Produkt eindeutig zuzuordnen sein, vorzugsweise mittels Barcode.

Die Identifikationsnummer des Präparates muss die Zuordnung des Präparates zur Spenderin/zum Spender garantieren.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 40 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Als Möglichkeit zur besseren Handhabung in der Praxis wird empfohlen, die Beschriftung der äußeren Umhüllung und des Begleitdokuments zu kombinieren. Das Begleitdokument wird in einer geschlossenen, fest auf dem Transportbehältnis angebrachten Klarsichttasche so angebracht, dass von außen die folgenden Angaben lesbar sind:

- Pharmazeutischer Unternehmer
- Arzneimittelbezeichnung
- Präparatenummer
- Entnahmedatum
- Identifikation der Empfängerinnen/Empfänger
- Hinweise

Die Tasche darf sich nicht unbeschädigt entfernen lassen.

Hinweis: Bei allogenen Stammzellpräparaten kann es über die Transplant-Netzwerke (z. B. DKMS, Amerikanische Knochenmarksspendedatei) vor allem im internationalen Austausch von Präparaten zu Konflikten kommen, da die Anonymität von Spenderin/Spender und Empfängerin/Empfänger unterschiedlichen Anforderungen an den Datenschutz unterliegt. In diesem Fall sollte ein mehrstelliger, eindeutiger Identifizierungscode der Spendedatei für Spenderin/Spender und Empfängerin/Empfänger auf dem Etikett akzeptiert werden.

7.6 Lagern

AMWHV § 7, § 31 Abs. 3 Nr. 4

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.1.2, 3.2, 3.3

RiLiBÄK Stammzellzubereitungen Kapitel 2.5.4, 3

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Zwischenlagerung der Spenden: kein Zugriff durch Spenderinnen/Spender möglich
- unterschiedliche Anforderung an Lagerungstemperatur berücksichtigt
- Überwachung der Lagerungstemperatur – manuell oder/und im Computer einsehbar
- Alarmeinrichtungen
- Messinstrumente und Temperatursensoren kalibriert
- Dokumentation der Lagerungstemperatur, Sollwerte richtig angegeben
- getrennte Lagerung von Fremd- und Eigenblut
- Quarantänelagerung noch nicht freigegebener Produkte
- Sperrlager für potentiell infektiöse Blutprodukte vorhanden
- Thrombozytenlagerung: Thrombozytenagitator qualifiziert und gewartet
- FEFO-Prinzip (first expired-first out) gewahrt – übersichtliches Lagerungssystem
- keine Lagerung von Blutprodukten gemeinsam mit anderen Materialien oder Arzneimitteln

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 41 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Lagerung von Nachuntersuchungsproben geeignet, einzelne Proben schnell auffindbar
- Lagerung von Präparateproben von Stammzellzubereitungen unter den Lagerbedingungen der Präparate
- siehe auch spezielle Anforderungen zur Lagerung gefrorener und kryokonservierter Produkte unter Punkt 7.4.7 Einfrieren, Kryokonservieren
- Lagerung von GFP geeignet, Aussonderung gesperrter Plasmen möglich

7.7 Transport

AMWHV § 7, § 31 Abs. 3 Ziff. 4

EU-GDP, Kap. 9

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2, 3.3

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- innerbetrieblicher Transport (auch von Außenterminen):
 - geeignete Transporteinrichtungen vorhanden
 - abgeschlossene Transportfahrzeuge (Außentermine) mit temperaturgeregelten Bereichen
 - geeignete Transportbehältnisse, Verletzung der Blutbeutel durch Transportbehältnis ausgeschlossen (scharfe Kanten)
 - Temperaturüberwachung im Transportfahrzeug kontinuierlich dokumentiert
 - Transportverfahren schriftlich festgelegt
 - Dokumentation der Transportzeit und Einlagerungszeit vorhanden, vorgegebene Zeiten eingehalten
 - Spendennummern der transportierten Spenden dokumentiert
- Transport zu Kunden:
 - Transportanweisungen vorhanden (u. a. Bestimmung der Verpackungsmaterialien, Transportwege, Transportbeteiligte)
 - Transport validiert; Transportbehältnisse, Transportfahrzeuge und sonstige Geräte qualifiziert
 - Betriebs- und Wartungsanweisungen für Transportfahrzeuge und sonstige Geräte vorhanden incl. Reinigungsanweisung
 - VAV mit regulärem Transportunternehmen im Lohnauftrag abgeschlossen, dortige Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter geschult
 - Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter bei Einzeltransportaufträgen geschult
 - Einhaltung der für die Lagerung geltenden Temperatur beim Transport nachweisbar
 - Nachweis der Auslieferung an die bestimmte Empfängerin/den bestimmten Empfänger vorhanden
 - Einhaltung der Temperatur für die Lagerung auch für den Transport nachweisbar

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 42 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- bei Transport mit Kühlakkus Packanweisung vorhanden, Schulung für Verwendung von Kühlakkus vorhanden

8 Qualitätskontrolle

8.1 Allgemeine Anforderungen

AMWHV § 14 und § 31 Abs. 6

EU-GMP Teil I, Kap. 6 (6.1 - 6.24)

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2 Satz 9 - 12

RiLiBÄK Labor

Die Laboruntersuchungen sind nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchzuführen. Den Stand von Wissenschaft und Technik repräsentieren u. a. die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.

Die Qualität der Laboruntersuchungen muss regelmäßig durch Teilnahme an einem formalen Leistungstestsystem, etwa einem externen Qualitätssicherungsprogramm (z. B. Ringversuche), bewertet werden.

8.2 Ausgangsmaterialien

EU-GMP-Leitfaden Anhang 8

Ph. Eur. Monographie „Stabilisatorlösung für Blutkonserven“

Ph. Eur. (10. Ausgabe) 3.3 „Behältnisse für Blut und Blutprodukte vom Menschen und Materialien zu deren Herstellung; Transfusionsbestecke und Materialien zu deren Herstellung; Spritzen“

AMWHV § 11 Abs. 2, § 14

Vorbemerkung

Zu den Ausgangsmaterialien zählen Ausgangsstoffe (z. B. sterile Kochsalzlösung, Natriumcitratlösung, DMSO-Lösung), sterile Einmalmaterialien (z. B. Blutbeutelssysteme, Einmalsets für Apherese, Einfrierbeutel) sowie primäre und bedruckte Verpackungsmaterialien und Packungsbeilagen. Es gelten die allgemeinen Vorschriften für Ausgangsmaterialien im AiM 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Bezug von Ausgangsmaterialien nur von betriebsintern akzeptierten Lieferanten; Angabe der betriebsintern akzeptierten Lieferanten in der Spezifikation
- schriftlich festgelegtes Verfahren für die Lieferantenqualifizierung (Lieferantenbewertungssystem, Lieferantenaudits)
- dokumentierte Wareneingangskontrolle für jede Lieferung
- von der Leitung der Qualitätskontrolle genehmigte und datierte Spezifikationen für die Ausgangsmaterialien; ggf. Festlegung der Spezifikationen in Übereinstimmung mit den Zulassungs- bzw. Genehmigungsunterlagen

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 43 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Prüfung der Ausgangsmaterialien unter Verantwortung der Leitung der Qualitätskontrolle in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln
- Durchführung der Prüfung gemäß Prüfanweisung, die insbesondere folgende Angaben enthalten sollte: Anzahl der Prüfmuster (mindestens aus jedem Karton), Art der Prüfung (visuelle oder ggf. materielle Überprüfung), Hinweis auf Spezifikation, Vorhandensein eines aussagekräftigen Chargenzertifikates des Lieferanten (für Ausgangsstoffe und sterile Einmalsysteme)
- vollständige Dokumentation der Prüfung im Prüfprotokoll; mitgeliefertes Chargenzertifikat ist Bestandteil des Prüfprotokolls
- Bestätigung der ordnungsgemäßen Prüfung im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift der Leitung der Qualitätskontrolle
- Dokumentation von Beanstandungen der Ausgangsmaterialien sowie diesbezügliche Informationen an den Lieferanten; statistische Auswertung der Beanstandungen hinsichtlich Art, Häufigkeit und Konsequenzen

8.3 Infektionsserologie

8.3.1 Screening Tests ohne PCR

TFG § 5 Abs. 3

*AMWHV § 14 sowie § 31 Abs. 5 Satz 1 Nr. 2, Abs. 5 Satz 2 und 3, Abs. 6, Abs. 11 Satz 2
RiLiBÄK Hämotherapie Tabelle 2.5, Ziff. 2.5.1, 2.5.3 (Nachuntersuchungsproben), 2.4.2.4.1
(Plasma zur Fraktionierung), 2.6.2.3 (Eigenblut)*

*RiLiBÄK HSZZ Ziff. 2.2 (einschließlich Tabellen 1-4), 2.6.2 (Nachuntersuchungsproben)
V 48 AK Blut (Look Back)*

Vorbemerkung

Screening Tests umfassen mindestens Prüfungen auf anti-HIV 1/2, anti-HCV, anti-HBc, HBsAg sowie auf Antikörper gegen *Treponema pallidum*. Grundlage der Testverfahren sind immunochemische Methoden.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Durchführung der vorgeschriebenen Screening Tests an jeder Spende unverzüglich nach deren Gewinnung, spätestens innerhalb von sieben Tagen
- Ausnahmen:
 - Bei Eigenblutentnahmen sind die Blutproben nur vor oder anlässlich der ersten präoperativen Eigenblutspende zu entnehmen.
 - Bei der Gewinnung von Nabelschnurblut sind die Blutproben aus dem mütterlichen Blut bei Entbindung ± 7 d zu entnehmen.
 - Bei der Entnahme von peripheren Blutstammzellen sind die Blutproben innerhalb von 30 Tagen vor der Spende zur Testung zu entnehmen (Richtlinie 2006/17/EG, Anhang II, Ziffer 2.7).

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 44 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Verwendung von CE-gekennzeichneten Testkits; Bezug der Testkits von betriebsintern akzeptierten Lieferanten und Freigabe durch eine qualifizierte Person vor Verwendung
- Übereinstimmung der verwendeten Testkits mit der Prüfanweisung
- Sicherstellung einer ordnungsgemäßen Testkit- und Reagenzienlagerung (temperaturkontrolliert, ggf. lichtgeschützt oder unter Feuchtigkeitsschluss bei geöffneten Packungen von Mikrotiterplatten)
- Beachtung der vom Hersteller vorgegebenen maximalen Lagerzeit der Reagenzien im Analysengerät (bei automatischer Haltbarkeitsüberwachung müssen die Reagenzien neu eingelesen werden, nachdem die Reagenzienpackungen aus dem Gerät entnommen wurden)
- Verfalldatenkontrolle der Reagenzien
- Validierung der Prüfverfahren nach dem Stand von Wissenschaft und Technik
- Die Prüfanweisung muss der aktuellen Gebrauchsanweisung des Reagenzienherstellers sowie bei zulassungs- bzw. genehmigungspflichtigen Blutprodukten zusätzlich den Zulassungs- bzw. den Genehmigungsunterlagen entsprechen.
- Festlegung der Anforderungen an das Probenmaterial: Art des Probenmaterials (Plasma, Serum), Mindestvolumen, Ausschlusskriterien (lipämische, hämolytische Proben, Proben mit partikulären Komponenten)
- Festlegung der Probenvorbereitung
- Festlegung der Reagenzienvorbereitung gemäß Gebrauchsanweisung des Herstellers (z. B. Raumtemperatur der Reagenzien vor Testdurchführung)
- Sicherstellung der Einhaltung der korrekten Proben- und Reagenzienmenge
- Sicherstellung der Einhaltung der festgelegten Geräteeinstellungen insbesondere bei nicht vollautomatischer Testdurchführung z. B. bei Inkubator/Wasserbad (Inkubationstemperatur, -zeit), Photometer (Wellenlänge), Waschgerät (Anzahl der Waschschrte)
- Durchführung der Kalibrierung gemäß Gebrauchsanweisung des Reagenzienherstellers (bei Verwendung einer neuen Reagenziencharge oder falls einer der Werte der Kontrollen außerhalb des zulässigen Bereiches liegt)
- Durchführung der arbeitstäglichen Kontrollen gemäß Gebrauchsanweisung des Reagenzienherstellers; Festlegung der Vorgehensweise, falls die Werte der Kontrollen außerhalb des zulässigen Bereiches liegen; Rückverfolgbarkeit eines Chargenwechsels der Kontrollen
- Mitführen einer Positiv- und Negativkontrolle und ggf. zusätzlich einer schwach positiven Kontrolle bei jedem Testansatz
- Nachweis der regelmäßigen Teilnahme an Ringversuchen; Prüfung der Ergebnisse und ggf. getroffener Maßnahmen
- eindeutige Zuordnung von Reagenziencharge und damit getesteten Spenden
- Festlegung des Grenzwertes und der Grauzone unterhalb des Grenzwertes in Übereinstimmung mit der aktuellen Gebrauchsanweisung

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 45 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Dokumentation der Testdurchführung gemäß Prüfanweisung im Prüfprotokoll; vollständige Dokumentation aller Teilschritte der Testung insbesondere bei nicht vollautomatischer Testdurchführung z. B. Dauer und Temperatur der Inkubationen, Anzahl der Waschschrte
- Festlegung des Verfahrens bei positivem bzw. reaktivem Testergebnis analog der im V 48 des AK Blut dargestellten Verfahren zur Rückverfolgung
- Für die Nachuntersuchung auf Infektionsmarker sind bei Blutprodukten (außer Eigenblut und Plasma zur Fraktionierung) Nachuntersuchungsproben (NUP) ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums des letzten Produktes der Spende hinaus, mindestens jedoch drei Jahre in ausreichender Menge – mindestens 1,5 ml Serum/Plasma in mindestens 2 Aliquoten in verschließbaren Behältnissen, so dass eine Nachtestung mittels NAT sichergestellt ist – und unter geeigneten Lagerbedingungen aufzubewahren.
- Für die Nachuntersuchung auf Infektionsmarker sind bei allogenen Stammzellzubereitungen geeignete Nachuntersuchungsproben des Spenderblutes mindestens ein Jahr nach Transplantation aufzubewahren.

8.3.2 PCR (Pool und einzeln)

Ph. Eur. 2.6.21 „Verfahren zur Amplifikation von Nukleinsäuren“

V 18 AK Blut (Nukleinsäure-Nachweistechiken)

V 48 AK Blut

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/blut/spendertestung/pei-anforderungen-validierung-nat.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Vorbemerkung

- In Deutschland verpflichtend für Blutkomponenten (EK, TK, GFP): HCV, HIV und HEV, ggf. saisonal abhängig auch WNV; bei allogenem ungerichtetem Nabelschnurblut (NSB) auch Parvo B19 und CMV verpflichtend; bei allogenen SZ aus KM und peripheren Blut sowie NSB auch HBV verpflichtend
 - CMV (NSB): CMV auch zellständig; → Vollblut; für Validierung der analytischen Sensitivität: WHO Standardpräparat verfügbar;
 - Parvo B19 (NSB): → NSB-Plasma; für Validierung der analytischen Sensitivität: WHO Standardpräparat verfügbar; auch Genotyp Referenz-Panel verfügbar (für Genotyp-Erkennung 1,2,3a)
- Mögliche Prozessschritte:
 - Präanalytik (Abnahme, Transport, Vorbereitung, Probenlagerung)
 - Poolen
 - Anreicherung
 - Lyse
 - Extraktion der viralen Nukleinsäuren (DNA und/oder RNA)
 - Mastermix (MMX) Herstellung

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 46 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- reverse Transkription viraler RNA in cDNA
- Amplifikation von DNA-Abschnitten
- Detektion der Amplifikate
- Auswertung
- Reagenzien:
 - Reverse Transkriptase (Enzym zur Umwandlung RNA in cDNA)
 - Primer (Nukleotidsequenzen, welche den zu amplifizierenden DNA-Abschnitt markieren)
 - DNA-Polymerase (Enzym zur exponentiellen Replikation markierter DNA-Sequenzen)
 - Sonden (fluoreszenzmarkierte Nukleotidsequenzen zur Bindung an Nukleinsäure zum spez. Nachweis (z. B. TaqMan Sonden, Hybridisierungssonden) bzw. interkalierende fluoreszierende Farbstoffe (z. B. SYBR Green) oder zur Matrixbindung (Fangsonden))
 - Inaktivatoren (Verhinderung des RNA-/DNA-Abbaus durch RNasen/DNasen)
 - dNTPs: dATP, dGTP, dCTP, dTTP (Enzymsubstrat)
 - Uracil-N-Glycosylase (Enzym zur Dekontamination des Ansatzes vor der Amplifikation; nur wenn von Beginn an mit dUTP (Desoxyuridintriphosphat) anstatt dNTP gearbeitet wurde)
- Kontrollen:
 - Positiv-Kontrolle/"run control" (Bestätigung der Nachweisgrenze; niedrige Konzentration; Einsatz bei Aufarbeitung und Amplifikation)
 - Negativ-Kontrolle (Ausschluss einer Kontamination; mind. eine Negativ-Kontrolle pro Lauf; Einsatz bei Aufarbeitung und Amplifikation)
 - Inhibitionskontrolle (Ausschluss falsch-negativer Ergebnisse; Nachweis NAT-Inhibitoren)
 - Reagenzienkontrolle (enthält alle Reagenzien und Primer; keine RNA/DNA; Einsatz bei Amplifikation)
 - Interne Kontrolle (definierte RNA/DNA-Frequenz mit Primer Bindungsstelle; Einsatz bei Aufarbeitung und Amplifikation)

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Prozessschritt Probenöffnung/-vorbereitung:
 - Wann wird das Probenmaterial (Plasma oder Serum) gewonnen? (Zelluläre Bestandteile binnen 18 Stunden (Lagerungstemperatur: +4 °C) abtrennen bzw. gemäß Herstellervorschrift); Rückstellproben sollten bis zum Abschluss der NAT möglichst keinen Einfrier-/Auftauzyklen unterzogen werden; nach Abschluss der NAT: Lagerung bei max. -30 °C;
 - Welches Probenvolumen wird eingesetzt? (1-2 ml empfohlen)

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 47 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Welche Maßnahmen werden zur Vermeidung von Kreuz-/Fremdkontaminationen unternommen? (beim Öffnen besonders hohes Risiko)
- Findet ein manuelles oder automatisches Öffnen der Probenröhrchen statt?
- Wie werden die Einzelproben gekennzeichnet?
- **Prozessschritt Poolen:**
 - Wie wird der Pool gebildet? (manuelles Pipettieren/Pipettierautomat)
 - Ist der Pipettierautomat qualifiziert?
 - Wie viel Einzelproben bilden einen Pool? (Einzelvolumen, Gesamtvolumen)
 - Wie wird der Pool gekennzeichnet?
 - Werden Reservepools gebildet? (Nachuntersuchung; Poolauflösung)
 - Ist die Rückverfolgbarkeit Pool/Stellplatz/Einzelprobe gegeben?
 - Wie wird das Poolen dokumentiert? (Pipettierschema; EDV-/Papierdokumentation)
 - Ist eine Poolauflösung bei positivem Poolergebnis jederzeit möglich?
- **Prozessschritt Anreicherung:**
 - Findet die Anreicherung mittels Ultrazentrifugation statt? Sind die Geräteparameter fest hinterlegt oder manuell einzugeben? (Umdrehungszahl, Temperatur, Zeit)
 - Kontrolle der Parameter des verwendeten Zentrifugenprogramms
 - Ist die Zentrifuge qualifiziert?
 - Ist der Prozess validiert? (Serologisch negative Proben und Proben mit unterschiedlicher Viruskonzentration)
 - Wird unter Kühlung zentrifugiert?
- **Prozessschritt Lyse/Extraktion:**
 - Welche Methode wird praktiziert? (Lyse mittels chaotroper Salze/Adsorption an Säulenmatrix/Elution oder Lyse/Präzipitation)
 - Welche Reagenzien/Kontrollen werden eingesetzt?
 - Bei welcher Temperatur wird gearbeitet? (Sicherstellung des Temperaturprofils)
 - Wie wird die extrahierte RNA/DNA gelagert? (Lagerung bei -30 °C)
- **Prozessschritt Mastermix (MMX)-Herstellung:**
 - Welche Reagenzien/Kontrollen werden eingesetzt?
 - Wird unter einer separaten Werkbank gearbeitet?
 - Ist ein gesonderter Pipettensatz vorhanden?
 - Ist ein Reservepipettensatz vorhanden?
- **Prozessschritt Transkription, Amplifikation nach MMX-Zugabe:**
 - Ist der Automat qualifiziert?
 - Wird die Selbstdiagnose des Automaten eigenständig gestartet? (Dokumentation bei manuellem Start)

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 48 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Ist die Rückverfolgbarkeit bzgl. der Stellplätze von Proben/Kontrollen gegeben?
- An welchen Stellplätzen sind die Kontrollen platziert?
- Wie werden die notwendigen Temperaturzyklen sichergestellt (Temperatur, Dauer, Zyklusanzahl)?
- Prozessschritt Detektion:
 - Wird ein manuelles Verfahren (Gelelektrophorese, Kapillarelektrophorese, HPLC) eingesetzt? (im Gegensatz zur automatisierten Messung geringe Präzision/Sensitivität, schlechte Auflösung, Standardisierung schwierig)
 - Findet eine automatisierte Messung (Real-Time PCR, Kinetische PCR, Online PCR, TaqMan PCR) statt? (Fluoreszenzemission der Sonden wird in Echtzeit online gemessen; Emission ist direkt proportional zur Amplifikationsrate)
 - Wie ist der errechnete Ct-Wert? (berechneter PCR-Zyklus, bei dem Fluoreszenzintensität die Detektionsgrenze überschreitet; Intensität muss oberhalb der der Negativkontrolle liegen)
 - Werden die Selbstdiagnosen des Automaten eigenständig gestartet? (Dokumentation bei manuellem Start)
 - Werden die Wartungsintervalle/Überprüfung der optischen Filter eingehalten und dokumentiert?
 - Wie wird der Cut-off festgelegt? (EDV oder manuelle Berechnung)
- Dokumentation:
 - Ch.-B. der Primer-/Sonden-/Reagenzien?
 - Eingesetztes Probenvolumen?
 - Zeitliche Abfolge der Prozessschritte?
 - Inhalte einzelner Prozessschritte? (z. B. Rückverfolgbarkeit Poolbildung, Zentrifugation, Zykluszahl Amplifikation, Temperaturprofil)
 - Auswertung der Amplifikate?
 - Ergebniserstellung der Proben/Kontrollen?
 - Freigabe der Ergebnisse?
 - Wie werden Rohdaten archiviert?
 - Wie lange werden Rohdaten/Chargendokumentationen archiviert?
- Allgemein:
 - Sind alle Prozessschritte in SOPs beschrieben?
 - Sind die Bewertungsgrundlagen zur Ergebnisinterpretation von Proben und Kontrollen in einer SOP geregelt? (positive, negative und fragliche Ergebnisse)
 - Wird bei positiven und fraglichen Ergebnissen eine zweifache Wiederholungsmessung der Einzelprobe (kein Pool) zur Bestätigung durchgeführt? (wenn mindestens eine davon positiv ist, gilt das positive Ergebnis als bestätigt)
 - Sind die eingesetzten Testkits/Kontrollen qualifiziert?

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 49 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Werden die Lagerbedingungen für Testkits/Kontrollen/Reagenzien eingehalten?
- Wie werden die Verfalldaten der Testkits/Kontrollen/Reagenzien kontrolliert?
- Ist ein Wiedereinfrieren von Testkits/Kontrollen/Reagenzien gestattet? (Abgleich mit Herstellervorgabe in Testbeschreibung)
- Wird die Messung entsprechend den Herstellervorgaben/der Testbeschreibung durchgeführt?
- Wie ist die Kalibrierung der Pipetten sichergestellt? (Frequenz, extern oder selbst durchgeführt, SOP zur Kalibrierung, externes Zertifikat vorhanden)
- Wird an Ringversuchen teilgenommen? (mindestens halbjährlich; Testung im Routineverfahren)
- Kontamination (durch Fremd-RNA/-DNA oder Koamplifikation nicht spez. RNA/DNA):
 - Ist ein Konzept zur Personalhygiene vorhanden? (Handschuhe, Bereichskleidung, Wechselfrequenzen, Reinigung, SOP Dekontamination)
 - Ist eine Kontamination über das Lüftungssystem ausgeschlossen?
 - Ist ein logischer Arbeits-/Personalfluss vorhanden? („clean work first“)
 - Sind verschließbare Abfallbehälter mit Lösung zur Inaktivierung von Nukleinsäuren vorhanden? (0,2 N Schwefelsäure oder Hypochlorit-haltige Lösung (Chlorbleichlauge))
 - Existiert eine SOP zum Umgang mit Kontaminationen an Geräten oder Ausrüstung? (Dekontamination)
 - Welche regelmäßigen Dekontaminationen werden durchgeführt? (Reinigung, UV-Bestrahlung)
 - Sind einzelne Prozessschritte örtlich/räumlich getrennt?
 - (Probenöffnung/-vorbereitung, Lyse/Extraktion; MMX-/Reagenzienherstellung, Amplifikation/Detektion)
 - Ist ein separater Pipettierautomat zum Poolen vorhanden?
 - Sind separate Werkbänke mit UV-Lampen vorhanden? (z. B. Probenöffnung/-vorbereitung, Extraktion, MMX-Herstellung)
 - Sind separate Pipetten (Pipettenspitzen mit Filter) für Extraktion und MMX-Herstellung vorhanden?
- Validierung: (bei kommerziellen Systemen sind nur Teilschritte zu berücksichtigen, die vom Hersteller nicht validiert wurden)
 - Welche Parameter wurden bei der Validierung berücksichtigt?
 - Spezifität (eindeutige Identifikation des Reaktionsprodukts (Amplifikats) und Ausschluss falsch-positiver Ergebnisse, für Sonden/Primer/Enzyme; mind. 100 Negativ-Proben bestimmen)
 - Sensitivität/Nachweisgrenze (geringste Konzentration, die in 95 % der Ansätze noch amplifiziert wird; mind. drei Verdünnungspunkte über positiv Cut-off (95 %); jeder Verdünnungspunkt sollte achtmal getestet werden. Die Verdünnungsreihe sollte acht (Verdünnungsfaktor 2) bzw. drei Punkte (Verdünnungsfaktor halb-log

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 50 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

zur Basis 10) enthalten.); Verwendung von lyophilisierten PEI-Referenzpräparaten für Validierungsstudien oder Herstellung von Kontrollen (HCV-RNA, HIV-1-RNA, HBV-DNA (verschiedene Genotypen)

- Präzision (Bestimmung an verschiedenen Tagen/Personen/Geräten); neue Chargen an Primern, Enzymen, Puffern, dNTPs, etc.: Eingangskontrolle auf Funktionsfähigkeit; geräteinterne Kontrollprogramme)
- Reproduzierbarkeit (Einsatz von Kontrollpanels und Teilnahme an Ringversuchen)
- Robustheit (detaillierte SOPs, Personaltraining, Kontrollproben: z. B. zehn Proben mit mind. 104 I.E./ml und zehn Proben ohne Titer einsetzen und abwechselnd sortieren, um Kontamination durch Verschleppung bzw. Kreuzkontamination auszuschließen; kleine Variation der Reagenzien-/Primer-/Sondenkonzentration)
- Heterogenität (Berücksichtigung versch. Virusgenotypen bzw. -subtypen)
- Welche Prozessschritte wurden berücksichtigt?
 - Poolen
 - Anreicherung (auch mit serologisch neg. Proben (diagnostisches Fenster) bzw. unterschiedlichem Titer)
 - Lyse/Extraktion (acht Extraktionen einer schwach pos. Probe mit gleicher Reagenziencharge und acht Extraktionen mit unterschiedlicher Reagenziencharge)
 - Amplifikation nach MMX-Zugabe (acht Amplifikationen mit gleicher Reagenziencharge und acht Amplifikationen mit unterschiedlicher Reagenziencharge)
 - Detektion (siehe Spezifität/Sensitivität)
- Welche Referenzstandards werden für die zu amplifizierende Zielsequenz verwendet? (nationale, internationale, Zertifikat)
- Sind die Arbeitsstandards gegen den Referenzstandard kalibriert?

8.3.3 Bestätigungstests

AMWHV § 31 Abs. 5 Satz 2 und Abs. 6

Votum 48 AK Blut (Look Back)

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus im SOP-System muss kompatibel zu V 48 AK-Blut und detailliert festgelegt sein, insbesondere Ablauf, Auswertung und Verantwortlichkeiten. Die zeitnahe Übermittlung der Ergebnisse für ein ggf. notwendiges Rückverfolgungsverfahren muss gesichert sein.
- Durchführung im Fall von HIV nach den Anhängen A2/A3 V 48 AK-Blut, im Fall von Hepatitis B nach Anhang B2 V 48 AK-Blut, im Fall Hepatitis C nach den Anhängen C2/C3 V 48 AK-Blut, im Fall von Hepatitis E nach Anhang D V 48 AK-Blut oder im Fall von WNV nach Anhang E V 48 AK Blut (unter Einhaltung der in den Fußzeilen genannten Bedingungen und Sensitivitäten):
 - Vergleich von Einzelbeispielen

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 51 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Wenn Verdacht nicht aufgehoben oder sicher bestätigt: zweite Blutprobe bei HIV und HCV innerhalb von 7 bis 21 d gewonnen
- Auswertung nach „bestätigt“, „nicht bestätigt“, „unbestimmt“ und „HBV-Status: Spezifische Anti-HBc-Reaktivität“: Plausibel, wie beschrieben durchgeführt und dokumentiert
- alle Verfahren sauber abgeschlossen
- Vergleich mit Meldungen an zuständige Behörde oder PEI
- Eine einrichtungsinterne Übersicht der verwendeten Testkits als gelenktes Dokument wird erwartet: CE-zertifizierte (Abdeckung des Anwendungsgebiets!) oder selbst validierte Testkits mit der in den o. a. Anhängen genannten Empfindlichkeit; die Anforderung eines aktuellen Ausdrucks der gemeldeten Test-kits aus der PEI-Datenbank und ein Vergleich mit den vor Ort oder im Auftragslabor eingesetzten kann sinnvoll sein; im Zweifel oder bei Fragen empfiehlt sich die Rücksprache mit dem PEI!
- aktuelle Prüfanweisungen für alle Tests auf Basis der Herstellerangaben, ggf. mit einrichtungsspezifischen Zusätzen, vorhanden; Beurteilungskriterien:
 - Vergleich mit tatsächlich verwendeten Tests
 - Im Fall von mehreren Optionen sollten klare Festlegungen vorhanden sein, wann welche Option verwendet wird.
 - keine Differenzen im Vergleich mit den zertifizierten Gebrauchsanweisungen, z. B.:
 - Temperierung
 - Zeitvorgaben
 - Probenmengen
 - detaillierte Vorgaben zur Auswertung und Beurteilung (im Einklang mit CE-Zertifizierung) - vergleiche auch DIN 58967 bzw. DIN 58969
 - Cut-off-Werte und ggf. Graubereiche bei Immunoassays
 - Bandeninterpretation bei Immunoblot
 - geeignete Überprüfung der Kontrollen
 - Aktualisierung bei Änderung der Herstellervorgaben geregelt
 - Im Fall von CE-zertifizierten Tests sind die Interpretationen der Ergebnisse in der Packungsbeilage bindend, soweit keine eigenen diesbezüglichen Validierungsuntersuchungen vorliegen und die Zulassungen bzw. Genehmigungen diese eigenen Vorgaben enthalten.
- Übereinstimmung der Probenmaterialien (Vollblut, Plasma, Serum) mit dem Zertifizierungs- bzw. Validierungsrahmen
- Ausreichender Schutz der Proben und Ergebnisse gegen Verwechslungen; Achtung insbesondere bei manuellen Arbeiten (z. B. Verdünnen, Überführen, Aliquotieren); nachvollziehbare Dokumentation der manuellen Tätigkeiten!
- Mitführen von Kontrollen in jedem Ansatz:
 - generell: Einhaltung der Vorgaben der CE-Zertifizierung (soweit vorhanden)

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 52 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Immunoassays: mindestens high and low, sehr empfehlenswert zusätzlich schwach-positive Kontrolle und „Blank“-Probe
- Immunoblot: sicher positives Serum, schwach positives Serum, sicher negatives Serum
- NAT: Positivkontrolle, Negativkontrolle und Reagenzienkontrolle entsprechend dem Untersuchungsgut, sowie, soweit verfügbar, interne Kontrollen
- Achtung: Sehr häufig sind Kontrollchargen nur für die jeweiligen Reagenzienchargen verwendbar (Zuordnung!).
- NAT-Tests werden für Bestätigungstests in aller Regel an Einzelproben durchgeführt; ansonsten siehe testbezogene Punkte im Kap. 8.3.2
- regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen - Ergebnisse und ggf. notwendige CAPA-Maßnahmen
- vollständige Dokumentation:
 - Zuordnung des jeweiligen Bearbeiters
 - Eingabe/Übernahme der Cut-off-Werte neuer Testkit-Chargen bei Automaten
 - Datensicherung und Ausdruck (bei diesbezüglich nicht validierten computergestützten Systemen) der Kalibrierungen und der arbeitstäglichen Kontrollen
 - alle Teilschritte (z. B. Waschschritte) und Auswertungen, insbesondere bei manueller Durchführung, sowie relevante Zeitangaben
 - Zuordnung der Testkit-Chargenbezeichnungen (Achtung: Auch bei unterschiedlichen Ch.-B. für einzelne Bestandteile)
- Laut § 1 Nr. 3 TFG ist unverzüglich Klarheit über den Infektionsstatus der spendenden Person und über ihre infektionsverdächtigen Spenden zu schaffen, d. h. die Untersuchungen sind unverzüglich durchzuführen.
- Einsatz von drei unabhängigen validierten Testsystemen für die Abklärung der Anti-HBc-Spezifität, soweit diese Option des Anhangs B2 V 42 AK Blut genutzt wird

8.4 Blutgruppenserologie, Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung, Blutbildbestimmung

8.4.1 Blutgruppenserologie

AMG § 10 Abs. 8a

AMWHV § 31 Abs. 5 Nr. 2 und 3 sowie Abs. 6

V 8 AK-Blut (Verhinderung von bakterieller Kontamination bei Blutkonserven)

RiLiBÄK Labor Teil B2

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.5.2, ggf. in Verbindung mit 2.2.4.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- vollständige Blutgruppenbestimmung bei Erst- und Zweitspenden:
 - ABO-Blutgruppenmerkmale

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 53 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Rh-Formel [C, c, D, E, e]
- K-Merkmal
- Serumeigenschaften (u. a. Antikörpersuchtest)
- bei Erstspenderinnen/Erstspendern zusätzlich AB- und D-Merkmale aus einer weiteren Probe
- bei jeder Spende:
 - AB0-Gruppe außer bei Plasma zur Fraktionierung
 - Rh-D-Gruppe (außer bei Plasma)
- zwei verschiedene Testreagenzien für Rh-D-Merkmal
- Vergleich neuer Ergebnisse mit „historischen“ Daten und Folgerungen
- nur unzersetzte, nicht hämolysierte Proben
- System für eindeutige Probenkennzeichnung
- CE-zertifizierte oder selbst validierte Testkits, intern von einer qualifizierten Person freigegeben (AMWHV § 31 Abs. 6)
- Kontrollen (RiLiBÄK Labor Teil B2):
 - mindestens wöchentlich Überprüfung aller Anti-Seren mit geeigneten Testzellen bzw. -erythrozyten bezüglich ihrer Aktivität und Spezifität
 - beim Nachweis irregulärer Antikörper in jeder Serie ein Serum bekannter Spezifität von schwacher Reaktivität mit Erythrozyten, die das korrespondierende Antigen tragen bzw. nicht tragen, testen
 - bei allen negativen direkten oder indirekten Antiglobulin-Testergebnissen zur Überprüfung antikörperbeladene Erythrozyten zugeben
 - regelmäßige quartalsweise Teilnahme an Ringversuchen (mit zugelassenen Referenzlaboratorien) - Ergebnisse und ggf. Maßnahmen
- ausreichende Zahl von Proben (i. d. R. Schlauchsegmente) für Kreuzprobe
- Vermeidung der Kontaminationsgefahr durch Probenahme zur Kreuzprobe (V 8 AK Blut)

8.4.2 Hämoglobin- und Hämatokrit-Bestimmung

AMWHV § 31 Abs. 4 Nr. 3 und Abs. 5

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.2.5.1, 3.2.1.1-3.2.1.4

RiLiBÄK Labor Teil B1, ins. Tab. B1 a Nr. 42 und 43

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Hämoglobin- oder Hämatokritbestimmung anlässlich der Untersuchung der Tauglichkeit vor jeder Entnahme, bei Plasmapherese und Thrombozytapherese innerhalb von 15 min nach Beginn (wie wird das sichergestellt?), Rückverfolgbarkeit der bei der Kontrolle verwendeten Küvette/Kontrolllösung

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 54 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Anforderungen (RiLiBÄK Hämotherapie Tab. 2.2.5.1, Abschnitt 2.4, insbesondere Ziffern 2.4.2.7 (für Doppel-EK), 2.4.2.3 für Hämapherese (außer EK) und 2.4.2.4 Präparative Plasmapherese (Frauen) verpflichtend außer bei autologen Spenden (ärztliche Entscheidung s. RiLiBÄK Hämotherapie 2.6.2))
- Methoden nach Wahl der Einrichtung, i. d. R.:
 - Ermittlung im Rahmen des (kleinen) Blutbilds
 - Hämoglobinbestimmungsgeräte auf photometrischer Basis, meist mit Mikroküvette
 - Mikrohämatokritzentrifuge:
 - Kalibrierung Umdrehungsgeschwindigkeit
 - 10000 bis 15000 g
 - 5 min ohne Erwärmung auf über 45 °C
 - Ablesung und Dokumentation

Hinweis: Ermittlung des freien Hb siehe Kap. 8.8

- Kontrollen
 - Hämoglobinbestimmungsgeräte: Kontrollküvette und z. T. Kontrolllösungen notwendig, Vergleich mit Bedienungsanleitung; Kontrollküvetten dem entsprechenden Gerät zugeordnet; bei neuen Gerätetypen ist eine Referenz für die tägliche Kontrolle bereits eingebaut, auch hier sollten arbeitswöchentlich Kontrollblute verschiedener Level (s. nächster Spiegelpunkt) zusätzlich geprüft werden
 - Blutbildautomaten: eine Kontrolle zu Beginn plus mindestens eine Kontrolle nach 16 h und Forderung nach mindestens zwei Kontrollen innerhalb von 24 h, abwechselnd mit mindestens zwei relevanten Konzentrationen (RiLiBÄK Labor); sehr empfehlenswert: low, medium/normal und high (low und medium für Fragestellung am wichtigsten)
- quartalsweise Teilnahme an Ringversuchen - Ergebnisse und evtl. Maßnahmen

Anmerkung zum Einsatz von Geräten zur nichtinvasiven Hämoglobinmessung:

Der Einsatz von Geräten zur Feststellung der Spendetauglichkeit ist prinzipiell möglich, allerdings noch nicht als Standardmethode anzusehen. Folgende Punkte sind im Rahmen der notwendigen Qualifizierung der Geräte bzw. Validierung und ihres späteren Betriebs zu berücksichtigen:

- Derartige Geräte sollten eine CE-Zertifizierung besitzen, die den Anwendungszweck zumindest dem Sinn nach abdecken sollte.
- Eine Qualifizierung derartiger Geräte ist notwendig. Der Umfang hängt von verschiedenen Faktoren ab, z. B. Risiko, Komplexität.
- Die vom Hersteller angegebenen Daten zur Genauigkeit des Gerätes und zur Korrelation mit den durch ein geeignetes Referenz-verfahren ermittelten Werten sollten akzeptabel sein, insbesondere im interessierenden Hb-Grenzbereich, und sollten vergleichbar sein mit den sonst üblichen Verfahren zur Hb-Bestimmung bei Spenderinnen/Spendern. Störende Faktoren wie Hautpigmentierung sind zu berücksichtigen!
- Die Bedienungsanleitung des Herstellers sollte klare und in der Realität einhaltbare Forderungen an den Messablauf (Wartezeit nach Einschalten, Wartezeit zwischen

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 55 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Anbringung des Sensors und Messbeginn, Messdauer), Wartung und Kalibrierung stellen.

- Die Vorgaben des Herstellers sollten vollständig in die betreffenden SOP des Blutspendedienstes übernommen werden.
- Die vom Hersteller angegebenen Daten zur Messgenauigkeit und Korrelation mit den Standardverfahren sind mit dem jeweiligen Gerät zu überprüfen. Das erste Gerät der jeweiligen Bauart bedarf dabei einer besonderen Sorgfalt.

Soweit der Hersteller keine ausreichenden für den Anwendungszweck repräsentativen Daten zur Verfügung stellen kann, ist eine ausführliche eigene Validierungsuntersuchung durchzuführen.

8.4.3 Blutbildbestimmung

AMWHV § 31 Abs. 4 Nr. 3, Abs. 5 und Abs. 6

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.4.2.2

RiLiBÄK Labor

MPBetreibV § 9 (ist die Grundlage der Überwachung der RiLiBÄK Labor durch die zuständigen Landesbehörden für Mess- und Eichwesen)

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Bestimmung der Leukozyten- (WBC), der Erythrozyten- (RBC), der Thrombozytenzahl (PLT) und des mittleren korpuskulären Volumens (auch mittleres Erythrozyten-Einzelvolumen genannt, MCV) zur Feststellung der Eignung der Spenderinnen/Spender für präparative Hämapherese; Forderung: Normalwerte
- Durchführung üblicherweise im Rahmen der Erstellung eines sogenannten kleinen Blutbilds am Blutbildautomaten
- Kontrollen: Siehe Kap. 8.4.2 unter Blutbildautomaten; für MCV keine Verpflichtung zu Ringversuchen nach RiLiBÄK Labor

8.5 Durchflusszytometrie

Ph. Eur. 2.7.24 „Durchflusszytometrie“

Ph. Eur. 2.7.23 „Zählung der CD34/CD45+-Zellen in hämatopoetischen Produkten“

Ph. Eur. Monographie „Hämatopoetische Stammzellen vom Menschen“

Ph. Eur. 2.7.29 „Zellzählung und Vitalität von kernhaltigen Zellen“

Sutherland et al., The ISHAGE Guidelines for CD34+ Cell Determination by Flow Cytometry, Journal of Hematotherapy 5, 213-226 (1996)

Keeney et al., Single Platform Flow Cytometric Absolute CD34+ Cell Counts Based on the ISHAGE Guidelines, Cytometry 34, 61-70 (1998)

Vorbemerkung

Die Durchflusszytometrie ist eine multiparametrische Analyse der optischen Eigenschaften

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 56 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

einzelner Partikel (Zellen) in einem flüssigen System. Dazu werden Partikel oder Einzelzellen in verdünnter Suspension im rechten Winkel zu einem Lichtstrahl (monochromatischer Laserstrahl bzw. Licht einer Hg- oder Xenon-Dampflampe) vorbeigeführt. Am gemeinsamen Fokus von Probenstrom und Lichtstrahl dienen die Streuung des Anregungslichts und ggf. die Anregung von fluoreszenten Markern der simultanen Analyse von physikalischen und molekularen Eigenschaften der Zellen.

Einfache Geräte dienen der automatisierten Zählung von Zellen und ermöglichen durch Anfärbung der Zellen bereits eine Bestimmung der vitalen Zellen (siehe Ph. Eur. 2.7.29). Die für die Charakterisierung von Stammzellpräparaten eingesetzten Analysensysteme sind sehr komplex aufgebaut. Sie ermöglichen die Detektion von Oberflächenantigenen nach Konjugation mit fluorchrommarkierten Antikörpern und über angepasste Software die entsprechende Auswertung der Daten.

Die Zellgröße (Vorwärtsstreulicht - forward scatter - FSC oder selten bei speziellen Geräten: Änderung des elektrischen Widerstands bei Durchtritt der Zellen durch einen Messkanal (Messung nach dem Prinzip des Coulter Counters)) und morphologische Komplexität (Granularität) der Zellen (Seitwärtsstreulicht - side scatter - SSC) können dabei gleichzeitig mit ggf. mehreren Fluoreszenzsignalen detektiert werden, wobei die Helligkeit der Fluoreszenzsignale in Abhängigkeit von der Art der Färbung, z. B. der Menge gebundener Antikörper, z. B. gegen CD-Oberflächenantigene, dem nukleären DNA-Gehalt oder den biochemischen Eigenschaften der Zelle entspricht (z. B. Anfärbung toter Zellen mit nicht membranpermeablen DNA-Farbstoffen wie z. B. Propidiumiodid oder 7-AAD).

Kleine Auswahl diagnostisch relevanter CD-Oberflächenantigene:

- CD 45 Pan-Leukozyten-Antigen
- CD 34 hämatopoetische Stammzellen
- CD 3 T-Lymphozyten (T-Zellrezeptor assoziiert)
- CD 4 T-Lymphozyten (MHC-Klasse II): z. B. T-Helferzelle
- CD 8 T-Lymphozyten (MHC-Klasse I): z. B. T-Killerzelle
- CD 19 Pan B-Lymphozyten-Antigen

Die entsprechenden Lichtsignale werden quantifiziert und in einer multiparametrischen Messung für jede Zelle einzeln in einen Datenspeicher geschrieben.

Ein-Plattform- und Zwei-Plattform-Methode:

Bei vielen, insbesondere älteren Geräten ist keine exakte Volumenbestimmung der untersuchten Probe möglich. Dadurch lassen sich jeweils nur relative Anteile bestimmter Zellen in der Probe bestimmen. Durch Bestimmung der absoluten Zahl von Referenzzellen mit einer zweiten Methode lassen sich dann auch Absolutzahlen bestimmen (Dual-Plattform-Methode).

- Beispiel Zwei-Plattform-Methode:
Durchflusszytometrische Bestimmung der CD34 positiven Blutstammzellen als Anteil an den Leukozyten (CD45 positiven Zellen) und absolute Bestimmung des Leukozytengehalts mit einem Blutbildautomaten. Aufgrund der Standardabweichungen beider Methoden können (!) sich hier erhebliche Messunsicherheiten ergeben.
- Ein-Plattform-Methode:

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 57 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Alternativ sind bei hochwertigen Systemen moderner Bauart inzwischen durch den Zusatz von Zählpartikeln in bekannter Konzentration zur Untersuchungsprobe oder durch Spezialgeräte mit exakter Bestimmung des Probenvolumens auch Absolutzählungen möglich (Single-Plattform-Methode). Dadurch wird eine Quelle für Messunsicherheiten ausgeschlossen.

Die Monographie 2.7.23 der Ph. Eur. „Zählung der CD34/CD45+-Zellen in hämatopoetischen Produkten“, die Standarduntersuchung von Stammzellpräparaten, fordert den Einsatz der Ein-Plattform-Methode unter Verwendung von kalibrierten sphärischen Fluoreszenzpartikeln. Eine Zwei-Plattform-Methode ist nur dann zulässig, wenn ihre Verwendung begründet wird und die erhaltenen Ergebnisse mit denen einer Ein-Plattform-Methode vergleichbar sind. [In der Praxis ist dies durchaus möglich, da auch bei der Ein-Plattform-Methode noch eine ganze Reihe von technischen Problemen existieren, die die Messgenauigkeit erhöhen.]

Verstärkung:

Die Verarbeitung und die zum Teil linear und zum Teil logarithmisch erfolgende Verstärkung der detektierten Signale ist alles andere als eine einfache Aufgabe, die allerdings vom Hersteller bzw. dessen Service zu leisten ist.

Kompensation:

Da die eingesetzten Fluoreszenzfarbstoffe in ihren Emissionsspektren überlappen, zeichnen die Detektoren der einzelnen Farbkanäle jeweils auch Signale der spektral benachbarten Farben auf. In diesen nicht korrigierten Messungen zeigen dann auch Zellen oder Kalibrierpartikel, die jeweils nur mit einem Farbstoff markiert wurden, Mischsignale auf zwei Farbkanälen, die aber durch die sogenannte Kompensation korrigiert werden können. Diese Kompensation muss vom Anwender mit Hilfe von Fluoreszenz-Kalibratoren eingestellt werden und ist nur schwer standardisierbar. Die Zeitpunkte und das genaue Vorgehen sollten festgelegt sein.

Auswertung:

In einem zweiten Schritt werden die gespeicherten Daten dann dargestellt und ausgewertet.

Das Signal-Rausch-Verhältnis für die signifikanten Parameter muss von der/vom Bedienden dabei so festgelegt werden, dass nur die Zellen mit einer über der Schwelle liegenden Signalintensität für den jeweiligen Parameter gewertet werden.

Beim sogenannten Gating wählt die Anwenderin/der Anwender in den Parameter-Punkt-wolkendarstellungen (Dot-Plots) am Bildschirm die Regionen aus, die festgelegten morphologischen Eigenschaften und dem festgelegten Expressionsprofil entsprechen. Die Ergebnisse können dann in verschiedenen grafischen und tabellarischen Darstellungen ausgegeben werden.

Näheres dazu kann entsprechenden Lehrbüchern entnommen werden, z. B. Radbruch (Ed.), Flow Cytometry and Cell Sorting, Springer 2010 (2nd edition).

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Präanalytik:
 - ggf. reproduzierbare Vereinzelung der Zellen, reproduzierbare Entfernung störender Zellen ohne Zellverluste (z. B. Erythrozyten durch waschfreie Lyseverfahren), Art und Dauer der Probenlagerung vor der Messung, korrekte Verdünnungsschritte

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 58 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Anwendung der Ein-Plattform-Methode oder Nachweis der Gleichwertigkeit bei Verwendung einer Zwei-Plattform-Methode samt Begründung
- Datenaufnahme:
 - Bei den gebräuchlichen Geräten werden üblicherweise sog. Templates für die verwendeten Messmethoden erstellt, die dann geladen und für die Messung und spätere Auswertung mit einer festgelegten Proben-/Untersuchungskennung gespeichert werden. Das diesbezügliche Vorgehen (Konventionen für die Dateinamen und die genauen Speicherorte) ist schriftlich zu regeln.
 - Festlegung des Triggerparameters und seines Schwellenwertes; Festlegung der Art der Pulsverarbeitung (Pulshöhe bzw. Pulsfläche, Pulsbreite, z. B. bei großen Zellen); Kalibrierung: intern (Kalibrierpartikel mit Anti-Maus-Ig-AK) bzw. extern (standardisierte Beads mit definierter Fluorochrom-Beladung) zur korrekten, reproduzierbaren Einstellung der Verstärkung des Photomultipliers (arbeitstäglich); korrekte, reproduzierbare Einstellung der Kompensation zur Korrektur der Messdaten (analog: prozentuale Korrektur vor Digitalisierung und Speicherung; digital: bei der Auswertung) (Frequenz: arbeitstäglich, in gut begründeten Fällen bis wöchentlich)
 - Kalibrierung der Absolutmessung mit Zählpartikeln in bekannter Konzentration (Frequenz: bei jedem Ansatz) bzw. ggf. korrekte Steuerung bzw. Messung des Probenvolumenflusses (bei Spezialgeräten zur korrekten Durchführung von Absolutmessungen ohne Zählpartikel) (Frequenz: arbeitstäglich); arbeitstägliche Qualitätskontrolle durch standardisierte Positiv-Kontrollen
 - nachvollziehbare Dokumentation der Messungen (meist Hybridsystem aus Papierdokumentation und elektronisch gespeicherten Daten)
- Sicherstellung reproduzierbarer Bedingungen bei der Datenauswertung:
 - Bestimmung der absoluten Zahl an vitalen CD34-positiven Zellen in Produkten mit hämatopoetischen Stammzellen mittels Ein-Plattform-Methode (Ph. Eur. 2.7.23)
 - Die Gating-Strategie ist je nach Methode klar zu definieren und richtet sich nach dem Stand von Wissenschaft und Technik. Für die CD34-Bestimmung ist dies beispielsweise das ISHAGE-Protokoll. Häufig werden in den Templates (s. o.) bereits Gates vordefiniert. Diese müssen jedoch bis auf wenige Ausnahmefälle durch fachkompetentes Personal überprüft und ggf. manuell angepasst werden.
 - Vitalitätsmessung gefordert bei Präparaten, die nicht innerhalb von 24 h transplantiert oder eingefroren werden und empfohlen bei allen Präparaten; üblicherweise wird bei zellbasierten Präparaten die Zahl der lebenden Zellen der Zielpopulationen angegeben.
 - alle Schritte auf der Basis genehmigter interner Anweisungen von ausreichendem Detailgrad, die auch die Art der Ergebnisdarstellungen standardisieren
 - Die meisten Durchflusszytometer speichern die Rohdaten so ab, dass sie auch nach Auswertung der Messungen vollständig erhalten bleiben und bei Bedarf erneut ausgewertet werden können – was aus Gründen der Datenintegrität auch zu fordern ist.
 - Die ausreichende Schulung jeder Anwenderin/jedes Anwenders ist hier absolut zwingend.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 59 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

8.6 Mikrobiologische Kontrolle

Ph. Eur. 2.6.27 „Mikrobiologische Prüfung zellbasierter Zubereitungen“

Ph. Eur. Monographie „Hämatopoetische Stammzellen vom Menschen“

V 43 AK Blut (Aktualisierung V 16 AK Blut, Mindestanforderungen mikrobiologische Kontrolle)

RiLiBÄK Hämotherapie

Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zur mikrobiologischen Kontrolle von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen (Version 2 vom 02.06.2015)

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Die mikrobiologische Kontrolle/Prüfung auf Sterilität ist unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.
- Die Eignung der verwendeten Medien für aerobe und anaerobe Bakterien sowie Pilze ist nachzuweisen (Herstellerzertifikat oder eigene Validierung).
- Das Untersuchungsmaterial kann vor Beimpfung der Kulturflaschen bis zu drei Tage bei +4 bis +28 °C aufbewahrt werden.
- Plasmen aus der Plasmapherese sind 96 Stunden bei RT (ohne vorheriges Einfrieren) zu lagern, bevor die Proben für die Beimpfung der Kulturflaschen gezogen werden.
- Das restliche Untersuchungsmaterial wird bis zu neun Tagen bei +2 bis +10 °C für eine ggf. erforderliche zweite Kultur aufbewahrt.
- Für den Probenumfang gelten folgende Vorgaben:
 - < 400 Verfahren/Monat: mindestens 4 Präparate/Monat
 - 400 bis 1500 Verfahren/Monat: 1 % der Monatsproduktion
 - > 1500 Verfahren/Monat: $0,4 \times \sqrt{N}$ der Monatsproduktion
- Der Stichprobenumfang bezieht sich immer auf die monatlich in einer Betriebsstätte durchgeführten Verfahren je Blutkomponente.
- Ausnahmen:
 - kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat (alle Einheiten aus dem letzten Waschüberstand)
 - gewaschenes Erythrozytenkonzentrat (die Prüfung erfolgt aus dem letzten Waschüberstand gemäß Festlegung des Herstellers)
 - Bestrahlte Blutkomponenten sowie Blutkomponenten, die im funktionell geschlossenen System geteilt wurden, erfordern keine mikrobiologischen Stichprobenkontrollen zusätzlich zu denen der Ausgangsverfahren.
 - Für Plasma aus der Vollblutentnahme kann die mikrobiologische Kontrolle entfallen, da mögliche Kontaminationen bereits bei der mikrobiologischen Kontrolle der EK bzw. Pool-TK erfasst werden. (Cave: Zulassung beachten!)
- Bei Blutstammzell-/Spenderlymphozyten-(DLI) Zubereitungen ist aus jedem Endprodukt-Beutel eine mikrobiologische Kontrolle durchzuführen. Bei Portionierung nach

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 60 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

DMSO-Zugabe im geschlossenen System genügt die Entnahme nur einer Probe für die mikrobiologische Kontrolle.

- Für die Methode zur mikrobiologischen Kontrolle von hämatopoetischen Stammzellen liegt eine Matrixvalidierung (Methodenvalidierung gemäß Ph. Eur. 2.6.27) vor.
- Die Bebrütungsdauer ist nach der jeweiligen Methode zu wählen:
 - bei konventioneller Flüssigkultur 14 Tage
 - bei Nutzung von Automaten (mindestens) 7 Tage.
- Inkubationstemperatur eingehalten; die Inkubationstemperatur richtet sich bei automatisierten Kulturviertersystemen nach den Vorgaben des Geräteherstellers bzw. den Vorgaben der Ph. Eur. 2.6.27
- Qualifizierung des Bebrütungsautomaten überprüfen (u. a. Überprüfung der Alarmfunktion, Überprüfung der Optik (mittels Reflexionskontrollen oder Positivkontrollen), kontinuierliche Temperaturüberwachung (auf Basis eines Temperaturmappings), aussagekräftige Wartungsprotokolle)
- geeignetes Überwachungsregime inkl. schriftlicher Festlegungen mit Verantwortlichkeiten und Dokumentation ist vorhanden
- Der Prüfzeitpunkt im Rahmen der Qualitätskontrollen der einzelnen Produkte richtet sich nach den Vorgaben der RiLiBÄK Hämotherapie und des V 43 AK Blut.
- Bei positivem Befund:
 - Anlegen einer Subkultur zur Keimdifferenzierung
 - Anlegen einer zweiten Kultur als Wiederholungsuntersuchung

8.7 Zellzahl

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Stichprobenumfang und Prüfzeitpunkt (nach Herstellung und am Ende der ermittelten Haltbarkeit) der Qualitätskontrollen erfüllt
- Grenzwerte für die einzelnen Produkte eingehalten
- Prüfmethoden validiert, Geräte qualifiziert
- Beispiele für gebräuchliche Methoden für die Zellzählung:
 - Mikroskopie mittels Zählkammern (u. a. Neubauer, Bürker, Nageotte)
 - Durchflusszytometrie
 - Impedanz-Zellzählung (Coulter-Counter-Verfahren)
 - Laser-Durchflusszytometrie
 - Fluoreszenzassistierte Laser-Durchflusszytometrie (FACS)
- Kalibrierung, interne und externe Qualitätskontrollen

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 61 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

8.8 Hämolyserate

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2.1.1-3.2.1.4

Vorbemerkung

Der Hämatokrit wird i. d. R. mit einem Blutbildautomaten oder durch Zentrifugation von Erythrozytenkonzentrat in heparinisierten Mikrokapillaren bestimmt.

Die Bestimmung des freien Hämoglobins erfolgt i. d. R. photometrisch aus dem Zentrifugationsüberstand des entsprechenden Erythrozytenkonzentrats. Der Gesamthämoglobingehalt wird in der Regel ebenfalls photometrisch bestimmt. Bei der Referenzmethode wird das Hämoglobin zunächst aus den Erythrozyten durch Hämolysen freigesetzt und durch Kaliumhexacyanoferrat(III) zu Methämoglobin oxidiert, welches dann mit Cyanid zu Cyanmethämoglobin reagiert, dessen Absorption gemessen wird.

Für die technische Durchführung der photometrischen Hämoglobinbestimmung stehen zahlreiche Varianten bis hin zu automatischen Hämatologie-Analysegeräten zur Verfügung. Die am häufigsten eingesetzten Verfahren sind die „3-Wellenlängen-Methode nach Harboe“, die „Cyanhämoglobinmethode“ und die „Pseudoperoxidasemethode“.

Die Berechnung der Hämolyserate erfolgt nach der folgenden Formel:

$$\text{Hämolysrate [\%]} = \text{freies Hb} \left[\frac{\text{g}}{\text{l}} \right] * (1 - \text{Hkt}) * \frac{100}{\text{Gesamt} - \text{Hb} \left[\frac{\text{g}}{\text{l}} \right]}$$

Der Hämatokritwert gibt das Verhältnis des Volumens der Erythrozyten zum Volumen des Gesamtblutes in einer Probe an.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Stichprobenumfang und Prüfzeitpunkt der Qualitätskontrollen erfüllt (vgl. RiLiBÄK Hämotherapie 3.2.1, insbesondere 3.2.1.1)
- Grenzwert < 0,8 % der Erythrozytenmasse eingehalten
- Prüfmethoden validiert
- Geräte qualifiziert
- Kalibrierung, interne und externe Qualitätskontrollen

8.9 Klinische Chemie

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.4.2.2, 2.4.2.4, 3.2.1.3

RiLiBÄK Laboruntersuchungen Tab. B1a (Ringversuche)

AMWHV § 14 Abs. 3, § 31 Abs. 6

Vorbemerkung

Die Spendereignung ist anlässlich der ersten sowie jeder 15. Plasmapheresespende, jedoch mindestens im Abstand von 2 Jahren zu überprüfen. Zusätzlich sind vor Aufnahme der Spendetätigkeit und mindestens anlässlich jeder 5. Spende die Gesamteiweißkonzentration sowie die IgG-Konzentration im Serum zu bestimmen.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 62 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Bei insgesamt dreimaligem Unterschreiten einer IgG-Konzentration im Serum von 6,0 g/l ist der Spender auf Dauer von der Plasmapherese auszuschließen. Spender und Spende-einrichtung sind damit angehalten, ggf. durch Anpassung des Spendeintervalls sicherzu-stellen, dass es zu keiner Wiederholung des Unterschreitens der IgG-Konzentration im Se-rum kommt.

Bei der Validierung des Verfahrens zur Herstellung von gewaschenem Erythrozytenkon-zentrat ist nachzuweisen, dass das Gesamteiweiß < 0,5 g/Einheit beträgt.

Die Bestimmung erfolgt grundsätzlich aus dem Serum (ausgenommen Untersuchungen zur Blutgerinnung). Die Bestimmung aus Citratplasma ist möglich, aber Referenz- und Akzep-tanzbereiche sind auf der Grundlage eigener Bestimmungen im Vergleich zu den Serum-werten zu definieren. Die Bestimmungsmethode ist zu validieren.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- nachweisliche Sicherstellung der Einhaltung der Untersuchungsintervalle
- Prüfanweisung entspricht der tatsächlichen Durchführung, wie insbesondere:
 - Gerätetechnik
 - Prinzip der Prüfmethode
 - Anforderungen an Probematerial
 - Abarbeitung der Probe
 - verwendete Reagenzien (einschließlich aktueller Gebrauchsanweisung)
 - Kalibrierungsvorgänge
- Validierung des Prüfverfahrens
- Durchführung von Kontrollen
- Wartung der Geräte
- Teilnahme an Ringversuchen
- Berücksichtigung der Geräteherstellervorgaben
- korrekter Einsatz von Reagenzien:
 - von betriebsintern akzeptierten Lieferanten bezogen und freigegeben
 - eingesetzt innerhalb der Verwendbarkeit
 - ordnungsgemäß nach Vorgaben des Herstellers gelagert:
 - Reagenzienchargenwechsel nachvollziehbar
 - Volumen von Reagenzienzugaben überprüft
 - Gerätehistorie nachvollziehbar:
 - Gerätehandbuch vorhanden
 - Dokumentation von Störungen einschließlich „Freigabe“ nach Beseitigung der Störung
 - Analysenergebnisse ordnungsgemäß dokumentiert und Manipulationen ausgeschlo-sen

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 63 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Festlegungen zum Umgang mit Ergebnissen außerhalb der Spezifikation

8.10 Probentransport

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- schriftliche Anweisungen vorhanden
- Probengefäße geeignet und eindeutig gekennzeichnet
- Transportbehälter verhindern Beschädigung der Probengefäße
- Transport kontaminationssicher und verwechslungsfrei
- Transporttemperaturen und -dauer festgelegt und dokumentiert
- Empfang und Weitergabe der Proben dokumentiert
- Transportbedingungen kontrolliert

8.11 Nachuntersuchungsproben für Blutzubereitungen zur Direktanwendung (therapeutische Blutprodukte)

AMWHV § 31 Abs. 11 und Abs. 5 Nr. 1 sowie Satz 2

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.5.3

V 48 AK Blut (Look Back)

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- verantwortlich: Sachkundige Person der Spendeeinrichtung
- Verpflichtung für die Hersteller von Blutprodukten (außer Eigenblut und Plasma zur Fraktionierung): Aufbewahrung von allogenen Plasma-/Serumproben mindestens ein Jahr über die Laufzeit der Präparate hinaus, mindestens jedoch 3 Jahre
- Nachuntersuchungsproben (NUP) anlässlich jeder Spende: mindestens 1,5 ml Serum/Plasma abgetrennt, in mindestens zwei Aliquoten in verschließbaren Behältnissen bei ≤ -30 °C aufbewahrt. Volumen NUP muss Nachtestung mittels Einzelspenden-NAT sicherstellen
- bei Aufbewahrung verschiedener Proben auf einem Probenträger Nachweis der Eignung bei mehrmaligem Auftauen (besser: unterschiedliche Probenträger oder solche mit Teilentnahmemöglichkeit)
- dokumentierte geeignete Lagerbedingungen (schnell tief gefroren auf ≤ -30 °C)
- System für Ordnung und Kennzeichnung (gezielte Entnahme ohne Suche und Antauen anderer Proben)
- Eignung der Kennzeichnungsträger (dauerhafte Kennzeichnung?)
- Im Fall nachträglicher Hinweise falsch negativer Testergebnisse: Risikobewertung ggf. mit der zuständigen Behörde durchgeführt und Sofortmaßnahmen eingeleitet?

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 64 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Hinweis:

Zuständig für die Entnahme und Lagerung von Rückstellproben im Zusammenhang mit der Verarbeitung von Plasma zur Fraktionierung ist die verarbeitende Einrichtung (Fraktionierer) und nicht die Blutspendeeinrichtung. Regelungen zur Aufbewahrung von Plasmapoolproben finden sich beispielsweise im GMP-Leitfaden, Anhang 14 Kapitel 9.

9 Einfuhr von Blutstammzellen und Lymphozytenzubereitungen zur unmittelbaren Anwendung bzw. unter den Voraussetzungen des § 73 Abs. 3a AMG

AMG § 72 Abs. 2, 4 und 5, § 73 Abs. 3a

RiLiBÄK HSZZ

Vorbemerkung

Seit dem Inkrafttreten des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes ist gemäß § 72 Abs. 2 AMG die Einfuhr von Arzneimitteln menschlicher Herkunft zur unmittelbaren Anwendung erlaubnispflichtig (Anforderungen des Art. 9 Abs. 3a der Richtlinie 2004/23/EG). Ein Zertifikat gemäß § 72a AMG ist gemäß der 14. AMG-Novelle hierfür nicht erforderlich (§ 72a Abs. 1a Nr. 2 AMG). Auch die AMWHV ist für diese Arzneimittel nicht einschlägig (§ 1 Abs. 4 AMWHV).

Mit der Änderung des Arzneimittelgesetzes zur Umsetzung der Richtlinien (EU) 2015/566 und (EU) 2015/565 zur Einfuhr und zur Kodierung menschlicher Gewebe und Gewebesubstanzen vom 21. November 2016 (BGBl. I, S. 3394) wurde u. a. der § 73 Abs. 3a aufgenommen. Entsprechend der amtlichen Begründung (Drucksache 18/8580, 30.05.2016) wird mit dieser Aufnahme eine Sonderregelung geschaffen, mit der autologe und gerichtete hämatopoetische Stammzellzubereitungen, unabhängig von ihrer Herkunft aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut oder dem Nabelschnurblut, aus einem Drittstaat oder EU/EWR-Staaten nach Deutschland verbracht werden können. Eine Einfuhr ohne Zulassung oder Genehmigung ist unter den dort beschriebenen engen Bedingungen möglich. Abweichend von § 73 Absatz 3 AMG muss die einführende Einrichtung eine Erlaubnis für Tätigkeiten mit diesen Gewebesubstanzen oder hämatopoetischen Stammzellzubereitungen, d. h. eine Erlaubnis nach §§ 13, 20c, 72, 72b oder 72c AMG haben. Für den Fall der Einfuhr aus einem Drittstaat ist zudem eine Einfuhrerlaubnis notwendig.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- Einfuhr zur unmittelbaren Anwendung nach § 72 Abs. 2 AMG:
 - In der Einrichtung muss qualifiziertes und erfahrenes Personal vorhanden sein, das die Qualität und Sicherheit der Arzneimittel nach dem Stand von Wissenschaft und Technik beurteilen kann.
 - Eine verantwortliche Person ist benannt. Für die verantwortliche Person liegen eine Stellenbeschreibung und genaue Angaben zu ihrer einschlägigen Qualifikation und Ausbildung gemäß der Richtlinie 2004/23/EG vor.

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 65 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Für die Überführung von Arzneimitteln in ihre anwendungsfähige Form müssen geeignete Räume zur Verfügung stehen, eine Teilung der Zubereitung und Kryokonservierung des nicht sofort verwendeten Anteils zur Anwendung beim selben Empfänger innerhalb eines Behandlungsvorgangs wird als zulässig betrachtet.
- Sofern Teilung der Zubereitung und Kryokonservierung des nicht sofort verwendeten Anteils außerhalb der Betriebsstätte erfolgen, ist hierfür ein Betrieb mit Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG zu beauftragen.
- Kriterien zur Beurteilung, ob das Arzneimittel nach Stand von Wissenschaft und Technik hergestellt wurde, sind in Verfahrensanweisungen zusammenzufassen. Die Anforderungen der „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung“ sind zu berücksichtigen.
- Zertifizierungs- bzw. Akkreditierungsnachweise beispielsweise nach FAHCT, FDA, CLIA, EFI, AABB oder ARC der Spendeeinrichtungen und der involvierten Labore
- Dokumente zur Eignung der Spenderinnen/Spender: u. a. Testergebnisse bzgl. Infektionsstatus, Blutgruppe, HLA-Typisierung; Die Blutprobe darf nicht älter als 30 Tage sein.
- Dokumente zur Freigabe der Spenderin/des Spenders durch den Einführer, im Falle von hämatopoetischen Stammzellen bereits vor der Konditionierung der Patientin/des Patienten; die Laborergebnisse aus dem Spendezentrum und die des Spendersuchzentrums (u. a. HLA-Typisierung und Confirmatory Typing) müssen mit einbezogen werden.
- Dokumentation der Testergebnisse, die der Einführer anhand der mitgelieferten Blutprobe oder direkt an dem Arzneimittel durchgeführt hat.
- Die Auswahl der infektionsserologischen Parameter entspricht den Anforderungen der „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung“. Je nach Herkunft des einzuführenden Arzneimittels kann die Durchführung weiterer infektionsserologischer Testungen erforderlich sein.
- Das Transportprozedere ist in Verfahrensanweisungen zu beschreiben:
 - Verantwortlichkeiten
 - Transportbedingungen und –dokumentation (z. B. Temperaturlaufzeichnungen)
 - Vertrag mit dem Transportunternehmen
- Es liegen SOPs zum Management schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen sowie zur Rückverfolgbarkeit von der Spenderin/vom Spender zur Empfängerin/zum Empfänger vor
- Kühltank für die Zwischenlagerung: u. a. kalibrierter Temperaturmessfühler, Zugangskontrolle
- Schulungsdokumentation hinsichtlich der relevanten SOPs
- Einfuhr nach § 73 Abs. 3a AMG:
 - Vorliegen einer aktuellen Einfuhrerlaubnis der einführenden Einrichtung
 - Überprüfung der Voraussetzungen des § 73 Abs. 3a AMG
 - Bestellung einer einzelnen Person in geringer Menge

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 66 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Abgabe an das anwendende Krankenhaus oder die anwendende Ärztin/den anwendenden Arzt
- Die Arzneimittel dürfen in dem Staat, aus dem sie in den Geltungsbereich dieses Gesetzes verbracht werden, rechtmäßig in Verkehr gebracht werden.
- Hinsichtlich der Funktionalität vergleichbare Arzneimittel stehen für das betreffende Anwendungsgebiet nicht zur Verfügung.
- Bestellung und Abgabe erfolgen auf Grund einer ärztlichen Verschreibung.

10 Beanstandungen und Produktrückruf

AMG § 63a, § 63b, § 63i, § 63j

TFG § 16, § 19, § 25

AMWHV § 19, § 31 Abs. 1 Nr. 2 und Abs. 4

V 36 AK Blut (Kennzeichnungscode für Blutkomponenten); aktuelles Votum des AK Blut Kennzeichnungscode für Blutkomponenten

V 46 AK Blut (Vorgehensweise vCJK); aktuelles Votum des AK Blut zur Vorgehensweise vCJK

V48 AK Blut zur Rückverfolgung (Look Back) aktuelles Votum des AK Blut zur Rückverfolgung (Look Back) gemäß § 19 Transfusionsgesetz (vgl. http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Voten/voten_node.html) VAW 121105 „Beanstandungen von Arzneimittelrisiken bei Blut und Blutprodukten“

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 5.2, 5.3 und 5.4

Vorbemerkung

Im Fall der Serokonversion einer Spenderin/eines Spenders oder invalider Testergebnisse bzgl. des Infektionsstatus ist ein Rückverfolgungsverfahren in Übereinstimmung mit dem Votum des AK Blut einzuleiten. Die zuständige Behörde ist bei begründetem Verdacht auf Serokonversion unverzüglich zu benachrichtigen. Insbesondere ist auf die unverzügliche Ermittlung der Vorspenden, die Sperrung dieser Spenden und die Benachrichtigung der Einrichtungen der Krankenversorgung und der plasmaverarbeitenden Industrie zu achten. Die Rückverfolgungszeiträume sind strikt einzuhalten. Der Abschluss des Rückverfolgungsverfahrens ist anzuzeigen.

Bei Verdacht auf vCJK ist nach dem Votum des Arbeitskreises Blut zu verfahren. Bei Rückverfolgungsverfahren, die von der Empfängerin/vom Empfänger ausgehen, ist innerhalb von 15 Tagen eine Meldung an die zuständige BOB erforderlich.

Inspektionsinhalte/Anforderungen

- SOP über Vorgehen bei Beanstandungen vorhanden
- Dokumentationen zu Beanstandungen, Bewertung der Beanstandungen erfolgt, Maßnahmen zur Risikoabwehr dokumentiert, Aufzeichnungen über Beanstandungen s. o. beim Stufenplanbeauftragten bzw. Beauftragten gem. § 19 AMWHV vorhanden
- Hämatopoetischen Stammzellzubereitungen aus peripheren Blut oder Nabelschnurblut: EU-Gewebeeinrichtungs-Code, sofern vorhanden, ist bei der Meldung eines Verdachts

AiM 07120506	Überwachung von Blutspendeeinrichtungen	Seite 67 von 67
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion ferner der Einheitliche Europäische Code, sofern vorhanden, angegeben

- Rückverfolgungsverfahren nach dem aktuellen Votum durchgeführt, Rückverfolgungszeiträume eingehalten
- Benachrichtigungen der Empfängerinnen/Empfänger erfolgt und dokumentiert
- Meldungen an Behörden komplett und rechtzeitig erfolgt
- Abschluss dokumentiert

11 Anlagen und Formulare

Formular 071205_F01 „Anzeige eines Spenderimmunisierungsprogramms“

Formular 071205_F02 „Anzeige eines Spendervorbehandlungsprogramms“

12 Änderungsgrund

Aktualisierung auf Grund geänderter Rechtsgrundlagen (u. a. V 48 AK Blut, Medizinprodukte-recht)

redaktionelle Änderungen