

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 1 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	Blutzubereitungen; Plasma zur Fraktionierung; Blutstammzellen	
<b>Querverweise</b>	071201; 071206; 071211; V06004	
<b>erstellt</b>	EFG 06	23.03.2016
<b>fachlich geprüft</b>	Andreas Meißner	09.03.2016
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ	18.04.2016
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	


<b>Aide-mémoire</b> <b>07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 2 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## Inhalt

1	Vorwort.....	4
2	Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente .....	4
3	Qualitätsmanagement .....	6
4	Personal .....	7
5	Räume und Ausrüstungen .....	8
5.1	Allgemeine Anforderungen.....	8
5.2	Spendebereiche.....	9
5.3	Weiterverarbeitung im geschlossenen System.....	10
5.4	Weiterverarbeitung im offenen System .....	10
5.5	Labor .....	11
5.6	Lagerräume .....	11
6	Dokumentation und Freigabe.....	12
7	Produktion .....	14
7.1	Eignung der Spenderinnen / Spender, Spendetauglichkeit, Identifizierung, Untersuchung, Vorbehandlung, Immunisierung.....	14
7.2	Spendeverfahren .....	15
7.2.1	Entnahmeverfahren für Vollblut .....	15
7.2.2	Entnahmeverfahren Hämapherese.....	17
7.2.3	Entnahmeverfahren Nabelschnurblut .....	19
7.3	Probenahme .....	20
7.4	Aufarbeitung .....	21
7.4.1	Allgemeine Anforderungen.....	21
7.4.2	Komponententrennung (Zentrifugieren, Filtrieren) .....	22
7.4.3	Waschen, Teilen, Poolen .....	23
7.4.4	Selektieren, Depletieren .....	24
7.4.5	Bestrahlung.....	25
7.4.6	Pathogeninaktivierung (Pathogenreduzierung).....	26
7.4.7	Einfrieren, Kryokonservieren .....	28
7.5	Kennzeichnung .....	30
7.5.1	Kennzeichnung von zulassungspflichtigen Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung .....	30
7.5.2	Kennzeichnung von nicht zulassungspflichtigem Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung.....	30
7.5.3	Kennzeichnung von Plasma zur Fraktionierung.....	31
7.5.4	Kennzeichnung von Eigenblutspenden .....	31
7.5.5	Kennzeichnung von genehmigungspflichtigen Blutstammzellprodukten .....	32
7.6	Lagern.....	33
7.7	Transport .....	34

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 3 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>8</b>	<b>Qualitätskontrolle .....</b>	<b>35</b>
8.1	Allgemeine Anforderungen.....	35
8.2	Ausgangsmaterialien.....	35
8.3	Infektionsserologie .....	36
8.3.1	Screening Tests ohne PCR.....	36
8.3.2	PCR (Pool und einzeln).....	38
8.3.3	Bestätigungstests.....	42
8.4	Blutgruppenserologie, Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung, Blutbildbestimmung .....	44
8.4.1	Blutgruppenserologie .....	44
8.4.2	Hämoglobin- und Hämatokrit-Bestimmung.....	45
8.4.3	Blutbildbestimmung .....	47
8.5	Durchflusszytometrie.....	47
8.6	Mikrobiologische Kontrolle .....	50
8.7	Zellzahl .....	51
8.8	Hämolyserate.....	51
8.9	Klinische Chemie .....	52
8.10	Probentransport .....	54
8.11	Rückstellmuster .....	54
8.11.1	Nachuntersuchungsproben für Blutzubereitungen zur Direktanwendung (therapeutische Blutprodukte) .....	54
8.11.2	Rückstellproben für Blutfraktionen als Ausgangsstoffe zur Weiterverarbeitung (z. B. Plasma zur Fraktionierung, Buffycoat oder Kryopräzipitat zur Weiterverarbeitung).....	54
<b>9</b>	<b>Einfuhr von Arzneimitteln menschlicher Herkunft zur unmittelbaren Anwendung .....</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Beanstandungen und Produktrückruf.....</b>	<b>56</b>
<b>11</b>	<b>Anlagen und Formulare.....</b>	<b>57</b>
<b>12</b>	<b>Änderungsgrund.....</b>	<b>57</b>

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 4 von 57
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 Aide-mémoire fasst diese zusammen und spezifiziert die Inspektionsinhalte.

Im Übrigen gelten die Aide-mémoires 071201 - „Überwachung von Arzneimittelherstellern“, 071211 - „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“ und 071206 - „Überwachung von Sterilherstellern“.

Die Vorgaben der Richtlinien 2002/98/EG, 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und die Richtlinien 2004/33/EG, 2005/61/EG, 2005/62/EG, 2006/86/EG und 2006/17/EG der Kommission sind in nationales Recht umgesetzt worden und werden deshalb nicht gesondert zitiert.

## 2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

### Abkürzungen:

AABB	engl. American Association of Blood Banks	E AK Blut	Empfehlung des Arbeitskreises Blut
ARC	engl. American Red Cross	EFI	engl. European Federation for Immunogenetics
CD	engl. Cluster of Differentiation	EK	Erythrozytenkonzentrat
CFU	engl. colony forming unit; koloniebildende Einheit	FACS	engl. fluorescence-activated cell sorting
CLIA	engl. Clinical Laboratory Improvement Amendments	FAHCT	engl. Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy
CMV	Cytomegalievirus	FSC	engl. Foward Scatter
Ct	engl. cycle threshold	GFP	Gefrorenes Frischplasma
dATP	Desoxyadenosintriphosphat	anti-HBc	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen
dCTP	Desoxycytidintriphosphat	HBsAg	engl. HBV surface antigen; HBV-Oberflächenantigen
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat	HBV	Hepatitis-B-Virus
DKMS	Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige Gesellschaft mbH	HCV	Hepatitis-C-Virus
DLI	Donorlymphozyteninfusionen	HIV	engl. human immunodeficiency virus; Humanes Immundefizienz-Virus
DMSO	Dimethylsulfoxid	HLA	engl. Human Leukocyte Antigen
DNA	engl. deoxyribonucleic acid; Desoxyribonukleinsäure	IgG	Immunglobulin G
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphate	LAF	engl. Laminar-Air-Flow
dTTP	Desoxythymidintriphosphat		

MCV	engl. mean corpuscular/cell volume; Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen	SCD	engl. sterile connecting device
NAT	Nukleinsäure amplifizierende Technik	SS	engl. Sideward Scatter
PCR	engl. Polymerase Chain Reaction; Polymerase-Kettenreaktion	TK	Thrombozytenkonzentrat
PLT	engl. Platelets; Thrombozyten	UV	ultraviolett
RBC	engl. Red Blood Cells; Erythrozyten	V AK Blut	Votum des Arbeitskreises Blut
RNA	engl. ribonucleic acid; Ribonukleinsäure	VAV	Verantwortungsabgrenzungsvertrag
S AK Blut	Stellungnahme des Arbeits-	vCJK	variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
		WBC	engl. White Blood Cells; Leukozyten
			kreises Blut

#### Grundlegende Dokumente:

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)<sup>1</sup>
- Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz, TFG)<sup>1</sup>
- 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)<sup>1</sup>
- Verordnung über den Großhandel und die Arzneimittelvermittlung (Arzneimittelhandelsverordnung, AM-HandelsV)<sup>1</sup>
- Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV)<sup>1</sup>
- EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis einschließlich Anhänge (EU-GMP)<sup>1</sup>
- EU-Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (EU-GDP)<sup>1</sup>
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.)<sup>1</sup>
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (RiLiBÄK Hämotherapie)
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Transplantation peripherer Blutstammzellen (RiLiBÄK PBST)
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (RiLiBÄK NBST)
- Richtlinien der Bundesärztekammer für die Herstellung von Plasma für besondere Zwecke (RiLiBÄK Hyperimmunplasma)
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Immunhämatologie

<sup>1</sup> in der bei Inkraftsetzung des AiM geltenden Fassung

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 6 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

(RiLiBÄK Immunhämatologie)

- 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 GMP Guide for Blood Establishments, PIC/S Guide to Inspections of Source Plasma Establishments and Plasma Warehouses (PIC/S Blood bzw. PIC/S Plasma)
- Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz, MPG)<sup>1</sup>
- Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung, MPBetreibV)<sup>1</sup>
- 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)

Definitionen und weitere Abkürzungen siehe Glossar.

### 3 Qualitätsmanagement

*AMG § 14 Abs. 1 Nr. 6a*

*AMWHV § 31 Abs. 1*

*EU-GMP Anhang 14*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 1.4*

#### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Ein QM-System einschließlich der hierzu notwendigen schriftlichen Festlegungen / Dokumente ist vorhanden. Dieses deckt alle nötigen Punkte ab und erfüllt die Vorgaben an ein solches (insbesondere auch § 31 Abs. 1 AMWHV sowie EU-GMP Anhang 14).
- Sicherstellung, 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. Überprüfung, wie und wo dies schriftlich geregelt sowie dokumentiert ist.
- Sicherstellung, dass bei Importen aus Nicht-EU-Ländern durch die Sachkundige Person die Feststellung eines zumindest gleichwertigen QM-Systems erfolgt. Wie und wo ist dies schriftlich geregelt sowie dokumentiert, Kriterien für die Feststellung der Gleichwertigkeit sind schriftlich festgelegt.
- Überprüfung, ob die aktuell gültigen Voten des AK Blut sowie die Festlegungen der zuständigen Bundesoberbehörde (hier PEI) ordnungsgemäß und vollständig umgesetzt sind.
- Sicherstellung, dass verwendungsfähige Produkte oder für die Sicherheit der Produkte und des Rückverfolgungsverfahrens relevante Unterlagen bei Beendigung der Tätig-

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 7 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

keit an andere Einrichtungen, die über eine Erlaubnis im Sinne von § 13 AMG verfügen, übergeben werden. Schriftliche Vereinbarungen hierzu sind vorzulegen.

## 4 Personal

### **Leitende ärztliche Person:**

*AMG § 14 Abs. 1 Nr. 5c und Abs. 2a*

*TFG § 4*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 1.4.2, 2.8.5, 3*

### **Verantwortliche Person für Vorbehandlung / Immunisierung:**

*AMG § 14 Abs. 1 Nr. 5b*

*AMG § 15 Abs. 3 Satz 4*

*TFG § 8 Abs. 2 Nr. 3 und 5*

*Ggf. AMG § 134 Satz 2 (Übergangsvorschrift)*

### **Personal zur Feststellung der Eignung der Spenderinnen bzw. Spender / Spende- tauglichkeit / Entnahme:**

*TFG § 4*

*TFG § 7 Abs. 2*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 1.4.2.2*

### **Qualitätssicherungsbeauftragte / Qualitätssicherungsbeauftragter:**

*AMWHV § 31 Abs. 1*

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Alle nötigen verantwortlichen Personen ggf. inklusive ihrer Stellvertretenden 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) und 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. Überprüfung, wie und wo die Fordierungspunkte dieses Paragrafen 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 Perso-

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 8 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

nen 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 Sachkundige Person mit Gegenzeichnung der beauftragten Person liegen vor; ausreichende Ausbildung und Kenntnisse der beauftragten Person sind vorhanden und wurden geprüft.
- Schulung: unter anderem ausreichende Kenntnisse in Notfallmaßnahmen und ausreichende Erfahrungen mit extrakorporalen Systemen (RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.6.2) gefordert.

## 5 Räume und Ausrüstungen

### 5.1 Allgemeine Anforderungen

*AMG § 14 Abs. 4 Nr. 4*

*TFG § 4 Nr. 1*

*AMWHV § 31 Abs. 3*

*EU-GMP Teil I, Kap. 3 (3.1 – 3.17)*

*PIC/S Blood Ziff. 7.1 – 7.3 (Premises, General), Ziff. 8.1 – 8.4 (Equipment)*

*PIC/S Plasma Ziff. 13.2 (Premises and Hygiene), Ziff. 13.3 (Equipment) und 13.5 (Plasma Collection)*

#### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

Allgemein:

- Lage / Umgebung
- Besonderheiten der Herstellung (z. B. aseptisch, Bestrahlung, Purging)
- 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 Außetermin und jeweils vor jedem Spendetermin Bestätigung unter der Verantwortung der Leitung der Herstellung
- Zwischenlagerung
- Transport



<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 9 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 5.2 Spendebereiche

*AMWHV § 31 Abs. 3 Satz 3*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.3.2; 2.8.1*

*RiLiBÄK PBST Ziff. 3.1.1; 7.3*

*V 6 AK Blut (Eigenblut), Ziff. 2*

*PIC/S Blood Ziff. 7.4 - 7.6 (Production areas), Ziff. 7.15 - 7.18 (Mobile Sites), Ziff. 8.1 - 8.4 (Equipment)*

*PIC/S Plasma Ziff. 13.2.4, 13.2.6 - 13.2.12*

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

Innentermine:

- Spenderaufnahme (Vertraulichkeit zum Ausfüllen des Anamnesebogens, auch bei Befragung durch Interviewer und Spenderselbstausschluss)
- abgetrennter Raum für ärztliche Untersuchung
- Entnahmbereich: räumlich getrennt von Aufnahme und Verarbeitung, Zutrittsbeschränkung zu Verarbeitungsbereich
- baulicher Zustand: ausreichende Beleuchtung, geeignete klimatische Verhältnisse, keine Teppichbeläge
- Reinigungs- und Desinfektionsregime
- 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

Außentermine:

- siehe unter Innentermine
- Reinigungs- und ggf. Desinfektionsmaßnahmen werden vor Beginn durchgeführt und dokumentiert.

Eigenblutspenden:

- siehe unter Innentermine
- Notfallmedizinische Versorgung ist gewährleistet: Beatmungsmöglichkeit, Absaugvorrichtung, Sauerstoff, Notfallmedikation, Intubationsbesteck, Defibrillator

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 10 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Blutdruck- und EKG-Gerät

### 5.3 Weiterverarbeitung im geschlossenen System

*V 6 AK Blut (Eigenblut), Ziff. 3*

*PIC/S Blood Ziff. 7.7; 7.11 und 7.12*

#### **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)
- sichere Entsorgung von Abfall sowie von verwendetem Einwegmaterial und von verworfenem Blut oder Blutbestandteilen
- verwendete Geräte (z. B. Schweiß- und Trenngeräte für Blutbeutel-schläuche, Filtersysteme zur Leukozytendepletion, Zentrifugen, Separatoren, Schockgefriergeräte) einschließlich Qualifizierung und ggf. Kalibrierung
- Sterilschweißgerät für kontaminationssichere Schlauchverbindungen einschließlich Validierungsnachweis für Verfahren
- Bedienungsanleitungen
- Logbücher

### 5.4 Weiterverarbeitung im offenen System

*RiLiBÄK PBST*

*EU-GMP Anhang 1, 2 und 14*

*EFG-Votum V06004 „Anforderung an die Umgebungsbedingungen bei der Herstellung peripherer Blutstammzellpräparate“*

#### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

Prinzip:

Bereits das Anstechen eines Blutbeutels- oder Blutbeutel-systems ist ein Öffnen. Grundsätzlich sind die Anforderungen des EU-GMP Anhangs 1 zu beachten; zu den Anforderungen an die Umgebungsbedingungen bei der Herstellung peripherer Blutstammzellpräparate wird auch auf das EFG-Votum V06004 „Anforderung an die Umgebungsbedingungen bei der Herstellung peripherer Blutstammzellpräparate“ verwiesen.

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

- Überprüfung der Luftströmung in diesen Bereichen (wie häufig?, Ergebnisse?, ggf. Konsequenzen?)

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 11 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 5.5 Labor

*RiLiBÄK Labor*

### 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 Einrichtungen für folgende Tests (Auswahl): Infektionsmarker, Treponema pallidum, Gesamteiweiß, Blutbild, CFU, Trypanblaufärbung, CD-Bestimmung
- Auflistung weiterer Geräte: 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
- Wartungsplan: wesentliche Ausrüstung aufgenommen, Dokumentation, Verträge
- Dokumentation durchgeführter Reparaturen inklusive der Freigabe durch verantwortliches Personal
- Gerätebuch (Logbuch) vorhanden, Dokumentation (Reinigung, Wartung, Kalibrierung, Reparaturen, Freigaben)
- Anbindung der Geräte an die EDV
- Vorrichtung zur Entsorgung infektiöser oder potentiell infektiöser Abfälle

## 5.6 Lagerräume

*AMWHV § 7*

*AMWHV § 31 Abs. 3 Nr. 4*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2*

### Inspektionsinhalte / Anforderungen

Lager:

- Schutz vor unbefugtem Zutritt
- 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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 12 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Räume gut zu reinigen
- Zwischenlagerung angelieferter Materialien und eingehender Vollblutspenden (Außentermine), Regelungen vorhanden
- 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
- 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 Abs. 2*

*AMWHV § 16*

*AMWHV § 20 Abs. 2*

*AMWHV § 31 Abs. 9*

*AMWHV § 31 Abs. 10*

*EU-GMP Ziff. 5.65*

*EFG-Votum V11002*

*EFG-Votum V11003*

### **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 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.

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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 13 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Angaben im Herstellungsprotokoll (Anamnesebogen, Spenderselektionsprotokoll, Dokumentation der Abnahme einschl. Zeitverläufe, Aphereseprotokoll mit Vorbereitung des Gerätes und Einsatz der Hilfslösungen, Ch.-B. der eingesetzten sterilen Einmalsysteme, Angaben zu Zentrifugation, Präparation, Inprozesskontrollen, Art und Anzahl der entnommenen Proben, Zwischenlagerung, Vorbereitung und Durchführung der Kryokonservierung mit Einfrierkurve, Einbringen in den Lagerort, aufgetretene Besonderheiten)
- Angaben im Prüfprotokoll entsprechend der Spezifikation (Blutgruppenserologie, klinische Chemie, Infektionsparameter, bei Stammzellpräparaten Zellzählung, CFU, Sterilität bzw. mikrobiologische Kontrolle zellulärer Produkte u. a.)
- Prüfung der vorgegebenen Aufbewahrungsfristen für Aufzeichnungen (Spendentnahme 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, sonstige Aufzeichnungen mindestens bis ein Jahr nach Verfalldatum, jedoch nicht weniger als 5 Jahre, bei Eigenblutspenden nach 2.8.6 RiLiBÄK Hämotherapie 15 Jahre)
- SOP „Freigabe“: Produkte, die von den Spezifikationen abweichen, dürfen nicht freigegeben werden (§ 31 Abs. 9 Satz 3 AMWHV). Die Beauftragten-Regelung 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 Bestätigung vorzulegen.
- 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 Beauftragten-Regelung: Der vorläufige Eintrag ist nachträglich der sachkundigen Person zur schriftlichen Bestätigung vorzulegen).
- Betrachtung der für die Freigabeentscheidung zugrunde liegende Dokumentation der Herstellungsbedingungen während des Herstellungsprozesses (bei Herstellung unter aseptischen Bedingungen Reinraumstatus, Bestrahlungsvorgänge, Einfrierkurven u. a.), Herstellungs- und Prüfprotokolle sind ausreichend detailliert.
- 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.
- spezielle Freigaben: Therapeutisches Einzelspenderplasma, bestrahlte Produkte, Spezialpräparate (z. B. Babybeutel, gewaschene Präparate, gepooltes Plasma)
- Prüfung des Freigaberegisters (ausschließlich freigegebene Produkte, geeignetes Speichermedium, Rückverfolgbarkeit); Beispielhaft sollte die Verfügbarkeit und Les-

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 14 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

barkeit 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. 2.1 und 2.2*

*RiLiBÄK PBST Ziff. 2.2 und 3.1*

*RiLiBÄK NBST Ziff. 4.1.1 bis 4.1.3*

*RiLiBÄK Hyperimmunplasma Ziff. 3.1 und 3.2*

*aktuell gültige Bekanntmachungen 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, Bekanntmachungen 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 bei jeder Spende 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 Selbstauschlusses muss in geeigneter Weise vorhanden sein. Die Eignung der Spenderinnen / Spender und die Spendetauglichkeit sind von der Ärztin / vom Arzt 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), Impfungen oder Immunisierungen sowie nach Zugehörigkeit zu Risikogruppen gemäß RiLiBÄK Hämotherapie
- Verwendung des einheitlichen Spenderfragebogens empfohlen (V 41)
- 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 Blutspendezentralen, bei dauerhaftem Ausschluss, bei zeitlicher 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, bei Erstspenderinnen / -spendern durch amtlichen Ausweis mit Lichtbild, bei Wiederholungsspenderinnen / -

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 15 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

spendern anhand eines Lichtbildes (gültiger amtlicher Ausweis, Blutspenderausweis, Spenderkartei), 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
- Ärztliche Untersuchung zur Eignung der Spenderinnen / Spender: Kriterien für die Eignung 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 die erneute Eignungsuntersuchungen erreicht / überschritten ist; in begründeten Fällen erfolgt eine zeitliche bzw. dauerhafter Ausschluss von der Spende gemäß Festlegungen der RiLiBäk Hämotherapie; Erläuterung der Risiken und Nebenwirkungen der Spende
- 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. Vor Weitergabe des Nabelschnurblutes an das Verarbeitungszentrum muss das schriftliche Einverständnis der Schwangeren vorliegen
- Bestätigung der Spendetauglichkeit durch ärztliche Freigabe

## **7.2 Spendeverfahren**

### **7.2.1 Entnahmeverfahren für Vollblut**

*TFG § 7 Abs. 1 und 2*

*AMWHV, § 31 Abs. 4*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.3; 2.5*

*EU-GMP Anhang 14*

#### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Überprüfung und Bestätigung der Identität der Spenderin / des Spenders unmittelbar vor der Punktion:

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 16 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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
  - 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
  - Die erforderliche Gesamteinwirkungszeit richtet sich nach den Angaben des Herstellers und ist streng zu beachten
- 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 8 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 Notfallmedi-



<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 17 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

kamente für die Überwachung und Versorgung der Spenderinnen / Spender sind erforderlich.

- Erfassung und Dokumentation von Fehlpunkten 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. 2.6*

*DGTI Empfehlung Hämapherese*

*EU-GMP Anhang 14*

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Angemessene Anzahl an Operatorinnen / Operatoren zur Anzahl der Aphereseplätze; Überwachung von nicht mehr als 3 Zytapheresen oder 5 Plasmapheresen gleichzeitig pro qualifizierter Operatorin / qualifiziertem Operator (DGTI Empfehlung Hämapherese); ggf. höherer Personalbedarf bei Patientinnen / Patienten mit intensiver Betreuung.
- Das Personal muss zusätzlich zu ausreichenden Kenntnissen in Notfallmaßnahmen eine 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 des MPG, Bestückung nur mit Einmalsystemen und Handhabung gemäß MPBetreibV; Das 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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 18 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Höchstens 4 Stunden Standzeit zwischen Vorfüllung des Apheresesystems und Beginn der Hämapherese (DGTI Empfehlung Hämapherese)
- 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 Hämapherese durch eine zweite Operatorin / einen zweiten Operator oder die zuständige 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. Programmierung der spenderbezogenen und herstellungsrelevanten Parameter des Separationsprogramms (DGTI Empfehlung Hämapherese)
- Die sachgerechte Bedienung und Überwachung des Apheresesystems und Betreuung der Spenderin / des Spenders während der Hämapherese 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 Überwachungssystemen sind erforderlich, die Zu- und Rückfluss, Unterdruck und Luft im System, Dosierung der Antikoagulantien, Hämolysen, Temperatur in der Zentrifuge, Pumpgeschwindigkeit und separiertes Blutvolumen zu kontrollieren:
  - Pflicht zur Prüfung der Alarmsysteme und Detektoren vor Beginn der Stammzellapherese, Prüfroutine darf nicht fakultativ ausschaltbar sein
  - Optische Anzeige des Separationsstatus und zusätzlich akustische Anzeige von Störfällen mit online-Dokumentation notwendig
  - Bei Gefährdung der Patientinnen / Patienten bzw. Spenderinnen / Spender automatische Unterbrechung der Separation durch das Gerät (DGTI Empfehlung Hämapherese)
- Das entnommene Blutvolumen sollte pro Apherese 15 % des jeweiligen Körper-Blutvolumens nicht übersteigen (DGTI Empfehlung Hämapherese).
- 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 überschritten werden.
- Bei Blutstammzellapheresen sollte das prozessierte Blutvolumen in der Regel das Vierfache des jeweiligen Körperblutvolumens nicht übersteigen. Eine Apheresesitzung sollte auf maximal 5 Stunden begrenzt werden (DGTI Empfehlung Hämapherese).
- Dokumentation der Einhaltung der vorgeschriebenen Entnahmeholumina:
  - Maximales Bruttoentnahmeholumen von 750 ml (einschließlich Antikoagulans, zuzüglich Untersuchungsproben) pro Apherese für Thrombozyten oder eine Multikomponentenspende
  - Maximales Bruttoentnahmeholumen bei Plasmapheresen (einschließlich Antiko-

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 19 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

agulans, zuzüglich Untersuchungsproben) bis 60 kg KG 650 ml, bis 80 kg KG 750 ml und > 80 kg KG 850 ml

- Maximales Bruttoentnahmevolumen 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 2.6.3
  - Ausführliche Beschreibung der Detailanforderungen für die verschiedenen Apheresearten (Thrombozytapheresen, Erythrozytapheresen, Plasmapheresen, Granulozytapheresen, Lymphozytapheresen, Monozytapheresen, Multikomponentenspenden sowie Blutstammzellapheresen) in DGTI Empfehlung Hämapherese
- 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, über prozessiertes Blutvolumen, Separationsdauer, weiterhin Angaben zum Aphereseverlauf und den Ergebnissen der Qualitätskontrollen des Präparates sowie ggf. Komplikationen und therapeutische Maßnahmen (DGTI Empfehlung Hämapherese)
  - 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 Computergestützten Systemen

### 7.2.3 Entnahmeverfahren Nabelschnurblut

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.7*

*RiLiBÄK NBST Ziff. 4.1.1 und 4.1.4 bis 4.1.6*

#### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Für die Organisation, Herstellung und Lagerung von autologen Stammzellen aus Nabelschnurblut gelten grundsätzlich die genannten Vorschriften für allogene Produkte.
- Die Entnahme des Nabelschnurblutes im Entnahmezentrum erfolgt gemäß den Vorgaben einer schriftlichen Arbeitsanweisung des Verarbeitungszentrums.
- Detaillierte Verfahrensanweisung zur Entnahme von Nabelschnurblut, Inhalt insbesondere:
  - Desinfektionsmaßnahmen vor Punktion
  - Vorgehensweise bei der Punktion
  - Mögliche Probleme oder Abweichungen bei der Entnahme

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 20 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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 des MPG
- Beschriftung der Behältnisse:
  - eindeutige Zuordnung des Nabelschnurblutes sowie der abgenommenen Blutproben der Mutter sind gewährleistet
  - mögliche Verwechslungen sind ausgeschlossen
  - eine Kodierung auf Grundlage des Barcode ist anzustreben
- Erforderliches Protokoll über die Entnahme des Nabelschnurblutes:
  - Dokumentation einschließlich der räumlichen Bedingungen, Feststellung der Spendetauglichkeit und Entnahme von mütterlichem Blut
  - Dokumentation der Zeitpunkte der Durchführung
- Archivierung der Herstellungs- und Transportdokumentation in der Entnahmeeinrichtung

### 7.3 Probenahme


*AMWHV § 31 Abs. 5*

*RiLiBÄK NBST Ziff. 4.1.5 und 4.1.6*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3*

#### **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 Kennzeichnungscodes
  - Entnahme der Laborproben zum Zeitpunkt der Spende
- Hinweis zur Vorgehensweise bei der Probenahme bei Vollblutspenden; Befüllung der Proberöhrchen:
  - Nach Sammeln eines ausreichenden Blutvolumens im Predonation Beutel
  - Nach Abschweißen des Predonation Beutels
  - Nach Eröffnung des Schlauchs zum Sammelbeutel zum Start der Sammlung des

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 21 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### Spenderbluts

- Ordnungsgemäße Lagerung der Laborproben vor der Testung
- Kennzeichnung von Unterlagen, Blutbeuteln und Laborproben mit Spendennummern unter Ausschluss jeder Gefahr eines Identifizierungsfehlers oder einer Verwechslung:
  - Proberöhrchen bereits vor der Probenahme mit den spenderspezifischen Nummern bzw. Kennzeichnungs-codes versehen
  - Einheitliche Gestaltung der Etiketten ist vorzusehen
  - Kodierung auf Grundlage des Barcode ist anzustreben
- Probenahme bei Nabelschnurblut:
  - Blutabnahme (20 ml) bei der Mutter jeweils innerhalb von 48 h vor oder nach der Entbindung
  - 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 Barcode ist anzustreben

## 7.4 Aufarbeitung

### 7.4.1 Allgemeine Anforderungen

#### Vorbemerkung

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) nur über kontaminationssichere Schlauchverbindungen unter Verwendung eines sterile connecting device (SCD-Verfahren) damit verbunden werden.

Verarbeitung am geöffneten System:

Werden die o. g. Voraussetzungen bei der Verarbeitung nicht eingehalten, d. h. werden Steckverbindungen (z. B. auch Luer-Lock-Verbindungen) zwischen den Beutelsystemen eingesetzt oder Flüssigkeiten über Septen zugegeben, liegt eine Verarbeitung am geöffneten System vor.

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

#### Inspektionsinhalte / Anforderungen

- Einhaltung der Voraussetzungen der Stellungnahme S4 des AK Blut beim Einsatz des SCD-Verfahrens:
  - Einsatz des Gerätes unter Beachtung der Gerätehersteller-Angaben
  - Regelmäßige Wartung des Gerätes, Herstellerangaben zur Kompatibilität der zu verschweißenden Schläuche (z. B. Materialzusammensetzung, Lumen, Wand-

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 22 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

stärke)

- 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:
  - Cave: fehlerhafte Schlauchverbindungen aufgrund von Bedienungsfehlern oder Fabrikationsfehlern der Klingen; daher im Rahmen der Validierung Prüfung einer ausreichend repräsentativen Anzahl von SCD-Verbindungen im Hinblick auf die Spezifikationen Dichtigkeit und Sterilität
  - Qualifizierung der Einmalschneide-Klingen (Herstellerzertifikat, Qualitätskontrolle u. a. auf Dichtigkeit und Zugbelastung bei Chargenwechsel); ausreichender Vorrat
  - Berücksichtigung aller SCD-Geräte bei der Validierung (auch Back-up-Geräte)
  - Verschweißung so, dass im Notfall genügend Schlauchmaterial für eine weitere Schweißung vorhanden ist
  - Herstellerzertifikat des Sterilfilters u. a.: Sterilisationsart, chem. Kompatibilität mit der zu filtrierenden Lösung bzw. Substanz (z. B. DMSO) mit Angabe der Testmethode
  - Integritätstest des Sterilfilters nach Benutzung
  - Nährmediumabfüllung (sog. Media fill) unter worst-case-Bedingungen
  - Präparatebezogene Dokumentation des verwendeten SCD-Geräts bzw. geeignete Maßnahmen, um einen vollständigen Produktrückruf bei Bedarf durchführen zu können

#### **7.4.2 Komponententrennung (Zentrifugieren, Filtrieren)**

*AMWHV § 31 Abs. 4*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3*

*RiLiBÄK NBST Ziff. 4.2*

#### **Vorbemerkung**

Nach der Vollblutspende wird entweder eine Vollblutfiltration zur Leukozytendepletion und anschließend die Separation durch Zentrifugieren und Abpressen in die Blutkomponenten leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat und Plasma durchgeführt, oder das Vollblut wird nach der Spende zunächst in die Blutkomponenten buffycoatfreies Erythrozytenkonzentrat, Buffy-coat und Plasma durch Zentrifugation und Abpressen separiert. Das Buffy-coat-freie Erythrozytenkonzentrat wird anschließend zur Herstellung eines leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentrats (bei Fremdblut zwingend) filtriert. Mehrere (4-6) ABO-blutgruppengleiche Buffy-coats werden gepoolt und anschließend filtriert, um ein leukozytendepletiertes Pool-Thrombozytenkonzentrat herzustellen.

Blutstammzellzubereitungen und auch andere Blutzubereitungen werden ggf. zur Volu-

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 23 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

menreduktion zentrifugiert und anschließend das Plasma abgepresst.

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Beurteilung der Verfahrensschritte: geschlossenes oder offenes System
- Einhaltung der Vorgaben (Herstellungsanweisung, Zulassung, Genehmigung):
  - Lagerung (Zeiten, Temperaturen) zwischen Blutspende und Weiterverarbeitung,
  - Zentrifugationsbedingungen (Programm: Beschleunigung, Bremsen, Zeiten, ggf. Temperaturen), Abpressbedingungen (Parametrierung der Separatoren)
- Präparatebezogene Dokumentation der Herstellungsschritte:
  - Einhaltung der Zeitvorgaben, verwendete Geräte (z. B. Zentrifugen, Separatoren, SCD-Gerät), Operatorin / Operator
- Kennzeichnung der Beutel während der Verarbeitung
- 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*

*RiLiBÄK NBST Ziff. 4.2*

### **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 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 resuspendiert. Diese Verarbeitungsschritte werden dabei nach Möglichkeit im geschlossenen System durchgeführt.

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Beurteilung der Verfahrensschritte: geschlossenes oder offenes System
- Einhaltung der Vorgaben (Herstellungsanweisung, Zulassung, Genehmigung):
  - Zeit- und Mengenvorgaben, Zentrifugationsbedingungen (Programm: Beschleunigung, Bremsen, Zeiten, ggf. Temperaturen), Abpressbedingungen (Parametrierung der Separatoren)
- Validierung und Revalidierung des Teilens (gleichmäßige Aufteilung) und des Wa-

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 24 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

schens (Plasmaentfernung)

- Präparatebezogene Dokumentation der Herstellungsschritte: Einhaltung der Zeit- und Mengenvorgaben, verwendete Geräte (z. B. Zentrifugen, Separatoren), Operatorin / Operator
- Kennzeichnung der Beutel während der Verarbeitung
- 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 NBST Ziff. 4.2*

*RiLiBÄK PBSZ Ziff. 3.3 und 7*

#### **Vorbemerkung**

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 Militenyi 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. 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: siehe Lehrbücher der Immunologie

#### **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.



<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 25 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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, verwendete Agenzien, Einhaltung der Zeit- und Mengenvorgaben, Operatorin / Operator
- Kennzeichnung der Beutel während der Verarbeitung
- Sicherstellung der Chargendokumentation und Rückverfolgbarkeit (Spenderin / Spender, Spende, Ausgangsprodukt, Einmalartikel, Reagenzien) beim Selektieren und Depletieren

#### **7.4.5 Bestrahlung**

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.1.1.4; 3.1.2.3; 3.1.3*

##### **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 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:

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 26 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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 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 4. Tag nach der Herstellung. Die Lagerung bestrahlter TK soll entsprechend der ermittelten Haltbarkeit 4 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 der Strahlungsquelle z. B. durch Verunreinigungen 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

##### **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 anschließende UV-Belichtung erfolgt eine Quervernetzung von Nukleinsäuren der DNA bzw.

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 27 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

RNA, wodurch Pathogene (Bakterien, Viren) und Restleukozyten inaktiviert werden. Anschließend werden Amotosalen-Dimere sowie freies, nicht umgesetztes Amotosalen mit einem Adsorptionsverfahren abgetrennt. Die Funktion der kernlosen und damit nukleinsäurefreien Thrombozyten soll durch dieses Verfahren nicht beeinträchtigt werden. 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 Virusabreicherung wurde für extrazelluläre, umhüllte Virusarten nachgewiesen. Die Entfernung der nicht erwünschten Substanzen (Methylenblau-Abbauprodukte) nach der Belichtung erfolgt über das Blueflex-Filterssystem.

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Beurteilung der Verfahrensschritte: Geschlossenes oder offenes System; Amotosalen-Verfahren bzw. Methylenblau-Verfahren
- Qualifizierung / Requalifizierung / Wartung des Bestrahlungsgerätes bzw. Belichtungsgerätes:
  - Kalibrierung der Sensoren (auch Kalibrierung der dafür eingesetzten Referenzsensoren), Funktionstests, Bestrahlungszeit und -stärke (Übereinstimmung mit den Parametern bei der Validierung, siehe unten), 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 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)
- Übereinstimmung der Parameter bei der Routineherstellung mit den Parametern bei der Validierung, siehe unten)
- Validierung und Revalidierung des Verfahrens:

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 28 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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 hypotonen Schock-Reaktion bzw. des Oberflächenmarkers CD-62p, eigene Untersuchungen); Abreicherung von freiem Amotosalen ( $\leq 2 \mu\text{mol/l}$ ) und von ungebundenen Photoproducten 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<sup>2</sup> (1-3 J/cm<sup>2</sup>), Amotosalen 150  $\mu\text{mol/l}$  (115-150  $\mu\text{mol/l}$ ); Validierung des Analysenverfahrens auf Restgehalte von Amotosalen und Photoproducte D und E.
- Präparatebezogene Dokumentation der Herstellungsschritte:
  - Datum, Uhrzeit, verwendetes Gerät, 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 4-Augen-Prinzip
- Sicherstellung der Chargendokumentation und Rückverfolgbarkeit (Spenderin / Spender, Spende, Ausgangsprodukt, Einmalartikel, Reagenzien) bei der Pathogeninaktivierung

#### **7.4.7 Einfrieren, Kryokonservieren**

*AMWHV § 31 Abs. 4*

*RiLiBÄK Hämotherapie Kapitel 3*

*RiLiBÄK NBST Kapitel 4.2*

*RiLiBÄK PBST Kapitel 3.3 und 7*


*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 °C zu bringen.


Zellzubereitungen (z. B. Erythrozytenkonzentrate, Blutstammzellzubereitungen) 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.

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 29 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Beurteilung der Verfahrensschritte: geschlossenes oder offenes System
- Qualifizierung des Einfriergerätes: Kalibrierung der Temperaturfühler, Funktionstests
- Einhaltung der Vorgaben (Handbuch Geräte-Hersteller, Herstellungsanweisung, Zulassung, Genehmigung):
- Zeit und Lagerungsbedingungen zwischen Spende und Ende des Einfrierens:
  - GFP / Plasma zur Fraktionierung: maximal 24 h bei Raumtemperatur
  - Erythrozytenkonzentrate: maximal 7 Tage bei 2-6 °C
  - periphere Blutstammzellzubereitungen: maximal 72 h bei 2-6 °C
  - Nabelschnurblutzubereitungen: maximal 48 h bei 18 bis 26 °C)
  - 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 Einfrierens:

Beladung, Zeit bis zum Erreichen der Kerntemperatur im Produkt (GFP -30 °C in maximal 60 min; Plasma zur Fraktionierung für labile Proteine auf eine Kerntemperatur von -25 °C in maximal 12 h nach Einbringen in die Tiefkühlzelle; Plasma zur Fraktionierung für nicht-labile Proteine: bei -20 °C, maximal 24 h nach der Spende), bzw. bei zellhaltigen Produkten: Aufzeichnung des Temperaturverlaufs im Produkt bzw. einem geeigneten Ersatzprodukt
- Ausreichende Einlagerung von korrespondierenden Untersuchungsproben für die Qualitätskontrolle nach Auftauen bzw. zur Bearbeitung von Reklamationen (z. B. bei graft failure)
- Stickstofftanks: Lagern die Produkte vollständig in der Flüssig- oder (!) Gasphase? Wie wird die Füllhöhe des Stickstoffs festgestellt (Gerätefühler 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, Proberöhrchen)

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 30 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 7.5 Kennzeichnung

*AMG § 10*

*AMWHV § 15 Abs. 5, § 31 Abs. 8*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.8.1.5*

*RiLiBÄK PBST Ziff. 3.2.1*

*Annex 14 zum EG-GMP-Leitfaden*

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

### Inspektionsinhalte / Anforderungen

#### **7.5.1 Kennzeichnung von zulassungspflichtigen Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung**

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
- Bezeichnung und Volumen der Antikoagulans- 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 Barcode-Etiketten)

#### **7.5.2 Kennzeichnung von nicht zulassungspflichtigem Blut und Blutprodukten zur direkten Anwendung**

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)

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 31 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Bezeichnung des Arzneimittels
- Chargenbezeichnung (Spenden- oder Konservennummer)
- Volumen
- Art der Anwendung
- Verfalldatum
- Blutgruppe
- Bezeichnung und Volumen der Antikoagulans- 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

Die Kennzeichnung von Plasma zur Fraktionierung richtet sich nach der Monographie „Plasma vom Menschen (Humanplasma) zur Fraktionierung“ und Annex 14 zum EU-GMP-Leitfaden. Anzugeben sind:

- Identifizierungsnummer der Spende
- Name und Anschrift der Spendeeinrichtung oder Hinweis auf den für die Verarbeitung verantwortlichen Bluttransfusionsdienst
- Chargennummer des Behältnisses
- Lagerungstemperatur
- Gesamtvolumen oder –gewicht des Plasmas
- Art des verwendeten Antikoagulans
- Datum der Entnahme

### 7.5.4 Kennzeichnung von Eigenblutspenden

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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 32 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Rhesusfaktor
- Bezeichnung und Volumen der Antikoagulans- 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)
- Entnahmedatum

### 7.5.5 Kennzeichnung von genehmigungspflichtigen Blutstammzellprodukten

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

- pharmazeutischer Unternehmer (Name, Anschrift)
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Darreichungsform
- Genehmigungsnummer
- Präparatenummer (Spenden- oder Konservennummer); möglichst zusätzlich als Barcode
- Entnahmedatum
- Verfalldatum (ggf. mit Hinweis: zur sofortigen Transfusion nach Auftauen (und Waschen))
- Inhalt: Individuelles Packungsvolumen (... ml Suspension)
- Blutgruppe (ABO- und Rh-Blutgruppe) (ggf. HLA-Merkmale für allogene gerichtete Präparate)
- Zusammensetzung (Zellzahl / Packungsvolumen)
- Art und Menge der Stabilisatorlösung und weiterer Zusätze (z. B. Kryokonservierungsmittel)
- Identifikation der Empfängerinnen / Empfänger:
  - bei autologen Präparaten: Nur zur autologen Anwendung für: „Name, Vorname, Geb.-Datum“, ggf. Unterschrift der Empfängerin / des Empfängers, Anschrift des Transplantationszentrums
  - bei allogenen, gerichteten Präparaten: Zur Anwendung für Patientin / Patient „Identifikation der Empfängerinnen / Empfänger: Name, Vorname, Geb.-Datum“, Anschrift des Transplantationszentrums
- Lager- und Transportbedingungen
- Hinweise:
  - Bei nachgewiesener Infektiosität oder bei fehlendem Testergebnis: „Biologische Gefahr“



<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 33 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- „Menschliche Zellen für die Transplantation, nicht bestrahlen, unverzüglich weitergeben“
- Begleitschein beachten

Entsorgung nicht verwendeter Präparate (entsprechend den Vorgaben der Krankeneinrichtung)

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

- A) Mindestangaben auf dem Kryoetikett (Angaben zu Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers, Arzneimittelbezeichnung, Präparatenummer, Entnahmedatum, Identifikation der Empfängerinnen / Empfänger).
- B) 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.

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 einem strengen 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*

*AMWHV § 31 Abs. 3 Nr. 4*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2*

### **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
- Messinstrumente und Temperatursensoren kalibriert
- Dokumentation der Lagerungstemperatur, Sollwerte richtig angegeben

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 34 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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
- Lagerung von Nachuntersuchungsproben geeignet, einzelne Proben schnell auffindbar
- Lagerung von GFP geeignet, Aussonderung gesperrter Plasmen möglich

## 7.7 Transport

*AMWHV § 7*

*AMWHV § 31 Abs. 3 Ziff. 4*

*EU-GDP, Kap. 9*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.2*

### **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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 35 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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

## 8 Qualitätskontrolle

### 8.1 Allgemeine Anforderungen

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 Anhang 8*

*Ph. Eur. Monographie „Stabilisatorlösung für Blutkonserven“*

*Ph. Eur. 3.2.3 „Sterile Kunststoffbehältnisse für Blut und Blutprodukte vom Menschen“*

*Ph. Eur. 3.2.4 „Sterile PVC-Behältnisse (weichmacherhaltig) für Blut und Blutprodukte vom Menschen“*

*Ph. Eur. 3.2.5 „Sterile PVC-Behältnisse (weichmacherhaltig) mit Stabilisatorlösung für Blut vom Menschen“*

*AMWHV § 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 Aide-mémoire 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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 36 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Zulassungs- bzw. Genehmigungsunterlagen

- 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 (visuell 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*

*AMWHV § 31 Abs. 5 Satz 1 Nr. 2, Abs. 5 Satz 2 und 3, Abs. 6, Abs. 11 Satz 2*

*RiLiBÄK Hämotherapie Tabelle 2.4.1*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.4.3 (Nachuntersuchungsproben), Ziff. 2.6.4.1 (Plasma zur Fraktionierung) und Ziff. 2.8.1.3 (Eigenblut)*

*Votum 34, 35 und 42 des AK Blut*

#### **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 immunchemische Methoden.

#### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Durchführung der vorgeschriebenen Screening Tests an jeder Spende unverzüglich nach deren Gewinnung, spätestens innerhalb von sieben Tagen
- Ausnahmen:
  - Bei Eigenblutentnahmen nur vor oder anlässlich der ersten präoperativen Eigenblutspende
  - Bei der Gewinnung von Nabelschnurblut sind die Blutproben von der Entbindenden innerhalb von 48 Stunden vor oder nach der Geburt zu entnehmen (Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut Ziffer 4.1.3).
  - Bei der Entnahme von peripheren Blutstammzellen sind die Blutproben innerhalb

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 37 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

von 30 Tagen vor der Spende zur Testung zu entnehmen (Richtlinie 2006/17/EG, Anhang II, Ziffer 2.7).

- Verwendung von CE-gekennzeichneten Testkits; Bezug der Testkits von betriebsinternen akzeptierten Lieferanten und Freigabe durch eine qualifizierte Person vor Verwendung
- Übereinstimmung der verwendeten Testkits mit der Prüfanweisung
- Sicherstellung einer ordnungsgemäßen Reagenzienlagerung (temperaturkontrolliert, ggf. lichtgeschützt oder unter Feuchtigkeitsausschluss 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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 38 von 57</b>
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 gemäß V 34, 35 und 42 AK Blut; zur Bestätigung wiederholt reaktiver oder positiver Testergebnisse siehe Ziffer 8.3.3
- Aufbewahrung von Nachuntersuchungsproben der Spenderinnen / Spender in ausreichender Menge und unter geeigneten Lagerungsbedingungen bis ein Jahr über die Laufzeit der Präparate hinaus zum Zwecke einer gegebenenfalls erforderlichen Nachtestung bei einem Rückverfolgungsverfahren (außer bei Eigenblutspenden)

### 8.3.2 PCR (Pool und einzeln)

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

V 18 AK Blut

[www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/banz/pei-anforderungen-validierung-hcv-nat-blutspendwesen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/banz/pei-anforderungen-validierung-hcv-nat-blutspendwesen.pdf?__blob=publicationFile&v=1)

#### **Vorbemerkung**

- In Deutschland transfusionsrelevant für HBV, HCV, HIV (bei allogenen ungerichtetem Nabelschnurblut auch Parvo B19 und CMV)
- Mögliche Prozessschritte: Poolen, Anreicherung, Lyse, Extraktion, Mastermix (MMX) Herstellung, Transkription, Amplifikation, Detektion, 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; min. 1 Negativ-Kontrolle pro

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 39 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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 24 Stunden abtrennen bzw. gemäß Herstellervorschrift)
  - Welches Probenvolumen wird eingesetzt? (1-2 ml empfohlen)
  - 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?
  - Ist die Zentrifuge qualifiziert?
  - Wird unter Kühlung zentrifugiert?
  - Sind die Geräteparameter fest hinterlegt oder manuell einzugeben? (Umdrehungszahl, Temperatur, Zeit)
- 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)

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 40 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Wie wird die extrahierte RNA / DNA gelagert? (Lagerung bei -30 °C)
- Prozessschritt 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)
  - 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? (Floureszenzemission 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 Probevolumen?
  - Zeitliche Abfolge der Prozessschritte?
  - Inhalte einzelner Prozessschritte? (z. B. Rückverfolgbarkeit Poolbildung, Zentrifugation, Zyklenzahl Amplifikation, Temperaturprofil)
  - Auswertung der Amplifikate?
  - Ergebnisfeststellung der Proben / Kontrollen?
  - Freigabe der Ergebnisse?
  - Wie werden Rohdaten archiviert?



<b>Aide-mémoire</b> <b>07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 41 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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 2-fache Wiederholungsmessung der Einzelprobe (kein Pool) zur Bestätigung durchgeführt? (wenn mind. eine davon positiv ist, gilt das positive Ergebnis als bestätigt)
  - Sind die eingesetzten Testkits / Kontrollen qualifiziert?
  - 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- / Personalfloss vorhanden? („clean work first“)
  - Sind verschließbare Abfallbehälter mit Lösung zur Inaktivierung von Nukleinsäuren vorhanden? (0,2 N Schwefelsäure oder 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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 42 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

vom Hersteller nicht validiert wurden)

- Welche Parameter wurden bei der Validierung berücksichtigt?
  - Spezifität (eindeutige Identifikation des Reaktionsprodukts 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; 3 bzw. 4 oder 6 Verdünnungsreihen mit je 8 bzw. 6 oder 4 Proben je Verdünnung an verschiedenen Tagen; mind. 3 Verdünnungspunkte über positiv Cut-off (95 %))
  - Präzision (Bestimmung an verschiedenen Tagen / Personen / Geräten)
  - Reproduzierbarkeit (Einsatz von Kontrollpanels und Teilnahme an Ringversuchen)
  - Robustheit (z. B. 10 Proben mit mind.  $10^4$  I.E./ml und 10 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 (8 Extraktionen einer schwach pos. Probe mit gleicher Reagenziencharge und 8 Extraktionen mit unterschiedlicher Reagenziencharge)
  - Amplifikation nach MMX-Zugabe (8 Amplifikationen mit gleicher Reagenziencharge und 8 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 Nr. 3 und Abs. 6

V 34, V 35 und V 42 AK Blut

#### Inspektionsinhalte / Anforderungen

- Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus im SOP-System muss kompatibel zu V 34/35/42 AK-Blut 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 oder Hepatitis C nach den *Anhängen A2/A3 bzw. C2/C3 V 34/35 AK-Blut*, im Fall von Hepatitis B nach *Anhang B2 V 42 AK-Blut*:

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 43 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Vergleich von Einzelbeispielen
- wenn Verdacht nicht aufgehoben oder sicher bestätigt: 2. Blutprobe bei HIV und HCV innerhalb von 7 bis 21 Tagen gewonnen
- Auswertung nach „bestätigt“, „nicht bestätigt“, „Zustand nach HBV / HCV-Infektion“ und „unbestimmt“: Plausibel, wie beschrieben durchgeführt und dokumentiert
- alle Verfahren sauber abgeschlossen
- Vergleich mit Meldungen an zuständige Behörde oder PEI
- CE-zertifizierte (Abdeckung des Anwendungsgebiets!) oder selbst validierte Testkits mit der in den o. a. Anhängen genannten Empfindlichkeit; 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 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
- Übereinstimmung der Probematerialien (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 (vergleiche auch *DIN 58967* bzw. *DIN 58969*):
  - Generell: Einhaltung der Vorgaben der CE-Zertifizierung (soweit vorhanden)
  - Immunoassays: mindestens high and low, sehr empfehlenswert zusätzlich schwach-positive Kontrolle und „Blank“-Probe
  - Immunoblot: sicher positives Serum, schwach positives Serum, sicher negatives Serum
  - PCR: Positivkontrolle, Negativkontrolle und Reagenzienkontrolle entsprechend dem Untersuchungsgut, sowie, soweit verfügbar, interne Kontrollen

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 44 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Achtung: I. d. R. sind Kontrollchargen nur für die jeweiligen Reagenzienchargen verwendbar (Zuordnung!).
- PCR-Tests: werden für Bestätigungstests in aller Regel an Einzelproben durchgeführt; ansonsten siehe testbezogene Punkte im Kap. 8.3.2 PCR (Pool und einzeln)
- Regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen - Ergebnisse und evtl. Maßnahmen
- Vollständige Dokumentation:
  - 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)
- Einhaltung der Zeitvorgaben V 34/35 AK Blut ( $\leq 7$  Tage nach Spendengewinnung)
- Einsatz von 3 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. 8*

*AMWHV § 31 Abs. 5 Nr. 3 und 4 sowie Abs. 6*

*V 8 AK Blut*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.4.1; 2.4.2*

*RiLiBÄK Immunhämatologie*

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Vollständige Blutgruppenbestimmung bei Erst- und Zweitspenden:
  - AB0-Blutgruppenmerkmale
  - 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 bei Erythrozyten- und Thrombozyten-Zubereitungen
- 2 verschiedene Testreagenzien für D-Merkmal

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 45 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Vergleich neuer Ergebnisse mit „historischen“ Daten und Folgerungen
- Nur unzersetzte, nicht hämolysierte Proben
- System für eindeutige Probenkennzeichnung
- CE-zertifizierte oder selbst validierte Testkits, intern freigegeben (AMWHV § 31 Abs. 6)
- Kontrollen (RiLiBÄK Immunhämatologie):
  - 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 Antiglobulintestergebnissen zur Überprüfung antikörperbeladene Erythrozyten zugeben
  - regelmäßige 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. 2.1.4.2; 2.6.4., insbesondere 2.6.4.1 und 2.6.4.4*

*RiLiBÄK Labor*

*[Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (MPBetreibV): § 4a ist die Grundlage der Überwachung der RiLiBÄK Labor durch die zuständigen Landesbehörden für Mess- und Eichwesen]*

#### 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
- Anforderungen (RiLiBÄK Hämotherapie *Tab. 2.1.4.2 bzw. 2.6.4.4 für Doppel-EK*) verpflichtend außer bei autologen Spenden und bei Plasmapherese (ärztliche Entscheidung s. RiLiBÄK Hämotherapie 2.6.4.1)
- Methoden nach Wahl der Einrichtung, i. d. R.:
  - Ermittlung im Rahmen des (kleinen) Blutbilds
  - Hämoglobinbestimmungsgeräte auf photometrischer Basis, meist mit Mikroküvette
  - Mikrohämatokritzentrifuge:
    - Kalibrierung Umdrehungsgeschwindigkeit

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 46 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 10000 bis 15000 g
- 5 min ohne Erwärmung auf über 45 °C
- Ablesung und Dokumentation

Hinweis: Ermittlung des freien Hb s. 8.8 Hämolyserate

- Kontrollen
  - Hämoglobinbestimmungsgeräte: Kontrollküvette und z. T. Kontrolllösungen notwendig, Vergleich mit Bedienungsanleitung; Kontrollküvetten dem entsprechenden Gerät zugeordnet
  - Blutbildautomaten: 1 Kontrolle zu Beginn plus mindestens 1 Kontrolle nach 16 h und Forderung nach mindestens 2 Kontrollen innerhalb von 24 h, abwechselnd mit mindestens 2 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 (Ausnahmen unter 2.2 Nr. 3 der RiLiBÄK Labor)

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 Referenzverfahren 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 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.

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 47 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 8.4.3 Blutbildbestimmung

AMWHV § 31 Abs. 4 Nr. 3 und Abs. 5

RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.1.4.1

RiLiBÄK Labor

[Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (MPBetreibV) § 4a 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 corpuskulären 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 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<sup>+</sup>-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 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 fluorochrommarkierten Antikörpern und über angepasste Software die entsprechende Auswertung der Daten.

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 48 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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:

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.

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.]



<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 49 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

#### 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. Grundregeln 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-Punktwolkendarstellungen (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 in entsprechenden Lehrbüchern: z. B. Sack, Tárnok, Rothe (Hrsg.), Cellular Diagnostics, Karger 2008 oder Radbruch (Ed.), Flow Cytometry and Cell Sorting, Springer 2001.

### **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
- Anwendung der Ein-Plattform-Methode oder Nachweis der Gleichwertigkeit bei Verwendung einer Zwei-Plattform-Methode samt Begründung
- Datenaufnahme:
  - 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)

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 50 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 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
- 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)
  - Gating-Strategie bei der CD34-Bestimmung nach Stand von Wissenschaft und Technik z. B. ISHAGE-Protokoll
  - Vitalitätsmessung gefordert bei Präparaten, die nicht innerhalb von 24 h transplantiert oder eingefroren werden und empfohlen bei allen Präparaten
  - Alle Schritte auf der Basis genehmigter interner Anweisungen von ausreichendem Detailgrad, die auch die Art der Ergebnisdarstellungen standardisieren
  - Die ausreichende Schulung jeder Anwenderin / jedes Anwenders ist hier absolut zwingend.

## 8.6 Mikrobiologische Kontrolle

*Ph. Eur. 2.6.27 „Mikrobiologische Kontrolle von zellulären Produkten“*

*Ph. Eur. Monographie „Hämatopoetische Stammzellen vom Menschen“*

*Votum 16 und 43 AK Blut*

*RiLiBÄK Hämotherapie*

### 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 3 Tage bei +4 bis +28 °C aufbewahrt werden.
- Das restliche Untersuchungsmaterial wird bis zu 9 Tage bei +2 bis +10 °C für eine ggf. erforderliche zweite Kultur aufbewahrt.
- Der Probenumfang errechnet sich nach folgenden Formeln:
  - bei < 400 Verfahren/Monat: mindestens 4 Präparate/Monat
  - bei bis zu 1500 Verfahren/Monat: 1 % der Monatsproduktion
  - bei mehr als 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

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 51 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- gewaschenes Erythrozytenkonzentrat (alle hergestellten Einheiten sind aus dem letzten Waschüberstand zu prüfen)
- bestrahlte Blutkomponenten sowie Blutkomponenten, die im funktionell geschlossenen System geteilt wurden, erfordern keine mikrobiologischen Stichprobenkontrollen zusätzlich zu denen der Ausgangsverfahren
- Bei Blutstammzell- / Spenderlymphozyten-(DLI) Zubereitungen ist aus jedem Endprodukt-Beutel eine mikrobiologische Kontrolle durchzuführen. Bei Portionierung nach DMSO-Zugabe im geschlossenen System genügt die Entnahme nur einer Probe für die mikrobiologische Kontrolle.
- Die Bebrütungsdauer ist nach der jeweiligen Methode zu wählen – bei konventioneller Flüssigkultur 14 Tage; bei Nutzung von Automaten 7 Tage.
- Bebrütungstemperatur +35 bis +37 ° Celsius eingehalten; 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 Votums 43 AK Blut.
- Bei positivem Befund:
  - Anlegen einer Subkultur zur Keimdifferenzierung
  - Anlegen einer zweiten Kultur als Wiederholungsuntersuchung

## 8.7 Zellzahl

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3.1*

### 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
- Gebräuchliche Methoden für die Zellzählung sind z. B. 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

## 8.8 Hämolyserate

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 3. 1; 2.8.1.7*

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 52 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### **Vorbemerkung**

Der Hämatokrit wird i. d. R. durch Zentrifugation von Erythrozytenkonzentrat in heparinierten 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 Hämolyse 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 „Cyanhäoglobinmethode“ und die „Pseudoperoxidasemethode“.

Die Berechnung der Hämolyserate erfolgt nach der folgenden Formel:

$$\text{Hämolyserate (\%)} = \frac{\text{freies Hb (g/l)} \times (1 - \text{Hkt}) \times 100}{\text{Gesamt Hb (g/l)}}$$

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
- Grenzwert < 0,8 % eingehalten
- Prüfmethoden validiert, Geräte qualifiziert
- Kalibrierung, interne und externe Qualitätskontrollen

### **8.9 Klinische Chemie**

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.1.4.1 und 2.6.4.1*

*RiLiBÄK Hyperimmunplasma Ziff. 3.1.1.1 und 3.5*

*RiLiBÄK Periphere Blutstammzellen Ziff. 2.2.1*

*RiLiBÄK Laboruntersuchungen Tab. B1a (Ringversuche)*

*AMWHV §§ 14 Abs. 3 und 31 Abs. 6*

### **Vorbemerkung**

Die Bestimmungen von Gesamteiweiß und IgG sind Bestandteile der Eignungsuntersuchung der Plasmapheresespenderin / des Plasmapheresespenders sowie Bestandteil der Tauglichkeitsuntersuchung der Spenderin / des Spenders mindestens anlässlich jeder 5. Plasmapherese. Sie können anlässlich der ersten Plasmapheresespenderin oder innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Plasmapherese durchgeführt werden.

Zur Feststellung der Apheresetauglichkeit zur Stammzellgewinnung sollten folgende klinisch-chemische Parameter bestimmt werden:

- GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), auch als ALT oder ALAT (Alanin-Aminotransferase) bezeichnet
- Natrium

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 53 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Kalium
- Calcium
- Gesamteiweiß
- Kreatinin oder Harnstoff
- Blutzucker
- Quick-Test (aus Citratblut)
- aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) (aus Citratblut)
- Thrombinzeit (Plasmathrombinzeit) (aus Citratblut)
- Fibrinogen (aus Citratblut)

Die Bestimmung erfolgt grundsätzlich aus dem Serum (ausgenommen Untersuchungen zur Blutgerinnung). Die Bestimmung aus Citratplasma ist möglich, aber Referenz- und Akzeptanzbereiche sind auf der Grundlage eigener Bestimmungen im Vergleich zu den Serumwerten 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
- 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 ausgeschlossen
- Festlegungen zum Umgang mit Ergebnissen außerhalb der Spezifikation

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 54 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 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 Rückstellmuster

### **8.11.1 Nachuntersuchungsproben für Blutzubereitungen zur Direktanwendung (therapeutische Blutprodukte)**

*AMWHV § 31 Abs. 11 und 5 Nr. 1*

*RiLiBÄK Hämotherapie Ziff. 2.4.3*

*V 34, 35, 42 AK Blut*

### Inspektionsinhalte / Anforderungen

- Verantwortlich: Sachkundige Person der Spendeeinrichtung
- Aufbewahrung von allogenen Plasma- / Serumproben mindestens 1 Jahr über die Laufzeit hinaus
- Ausreichende Menge der Nachuntersuchungsproben für mindestens 2 Testungen in mindestens 2 verschließbaren Behältnissen
- Bei Aufbewahrung verschiedener Proben auf einem Probenträger Nachweis der Eignung bei mehrmaligem Auftauen (besser: unterschiedliche Probenträger oder solche mit Teilentnahmemöglichkeit)
- Dokumentierte geeignete Aufbewahrung (schnell tief gefroren auf  $\leq -30$  °C)
- System für Ordnung und Kennzeichnung (gezielte Entnahme ohne Suche und Antauen anderer Proben)
- Eignung der Kennzeichnungsträger (dauerhafte Kennzeichnung?)

### **8.11.2 Rückstellproben für Blutfraktionen als Ausgangsstoffe zur Weiterverarbeitung (z. B. Plasma zur Fraktionierung, Buffycoat oder Kryopräzipitat zur Weiterverarbeitung)**

*AMWHV § 18 Abs. 2*

*V 34, 35 und 42 AK Blut*

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 55 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- Aufbewahrung mindestens von Poolrückstellmustern durch Verarbeitende (EU oder EWR)
- Mindestens ausreichend große Rückstellproben in Aliquoten unter geeigneten Bedingungen mindestens ein Jahr über das Verfalldatum des Blutproduktes mit der längsten Haltbarkeitsdauer hinaus
- Ausreichende Menge der Nachuntersuchungsproben für mindestens 2 Testungen in mindestens 2 verschließbaren Behältnissen
- Bei Aufbewahrung verschiedener Proben auf einem Probenträger Nachweis der Eignung bei mehrmaligem Auftauen (besser: unterschiedliche Probenträger oder solche mit Teilentnahmemöglichkeit)
- Dokumentierte geeignete Aufbewahrung (schnell tief gefroren auf  $\leq -30$  °C)
- System für Ordnung und Kennzeichnung (gezielte Entnahme ohne Suche und Antauen anderer Proben)
- Eignung der Kennzeichnungsträger (dauerhafte Kennzeichnung?)

## **9 Einfuhr von Arzneimitteln menschlicher Herkunft zur unmittelbaren Anwendung**

*AMG § 72 Abs. 2*

### **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).

### **Inspektionsinhalte / Anforderungen**

- 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.
- Für die Überführung von Arzneimitteln in ihre anwendungsfähige Form müssen geeignete Räume zur Verfügung stehen.
- Kriterien zur Beurteilung, ob das Arzneimittel nach Stand von Wissenschaft und Technik hergestellt wurde, sind in Verfahrensanweisungen zusammenzufassen.
- 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 /

<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	<b>Seite 56 von 57</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

des Patienten. Die Laborergebnisse aus dem Spendezentrum und die des Spender-suchzentrums (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
- Das Transportprozedere ist in Verfahrensanweisungen zu beschreiben: Verantwortlichkeiten, Transportbedingungen und -dokumentation, Vertrag mit dem Transportunternehmen
- Kühltank für die Zwischenlagerung: u. a. kalibrierter Temperaturmessfühler, Zugangskontrolle
- Schulungsdokumentation hinsichtlich der relevanten SOP

## 10 Beanstandungen und Produktrückruf

*AMG § 63a; § 63i*

*TFG § 19*

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

*V 33, 34, 35, 36 und 42 AK Blut*

*VAW 121105*

### **Vorbemerkung**

Im Fall der Serokonversion einer Spenderin / eines Spenders oder invalider Testergebnisse bzgl. des Infektionsstatus ist ein Rückverfolgungsverfahren in Übereinstimmung mit dem Votum des Arbeitskreises 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. Ebenso ist der Abschluss des Rückverfolgungsverfahrens 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 Bundesoberbehörde 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
- Rückverfolgungsverfahren nach dem aktuellen Votum durchgeführt, Rückverfolgungszeiträume eingehalten
- Benachrichtigungen der Empfängerinnen / Empfänger erfolgt und dokumentiert
- Meldungen an Behörden komplett und rechtzeitig erfolgt
- Abschluss dokumentiert



<b>Aide-mémoire 07120504</b>	<b>Überwachung von Blutspendeeinrichtungen</b>	Seite 57 von 57
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 11 Anlagen und Formulare

Formular 071205\_F01 „Anzeige eines Spenderimmunisierungsprogramms“

Formular 071205\_F02 „Anzeige eines Spendervorbehandlungsprogramms“

## 12 Änderungsgrund

Aktualisierung auf Grund geänderter Rechtsgrundlagen

Redaktionelle Änderungen