

Qualitätsmanagement im immunhämatologischen Labor ¹

WOLF D. KUHLMANN

Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein

Normative Anforderungen

Normative Anforderungen an ein Qualitätsmanagement basieren auf nationalen Regelungen, insbesondere dem Transfusionsgesetz (TFG), dem Arzneimittelgesetz (AMG), der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMHV), dem Medizinproduktegesetz (MPG), den Richtlinien zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen und den Richtlinien der Europäischen Union (Richtlinie 2002/98/EG und Richtlinie 2004/33/EG).

Das Transfusionsgesetz (TFG) regelt überwiegend medizinische oder die Ärzteschaft betreffende Sachverhalte, insbesondere die Herstellung und die Anwendung von Blut und Blutprodukten. Es gilt für alle Personen und Einrichtungen, die mit der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen zur Herstellung von Arzneimitteln und/oder der Anwendung von Blutprodukten oder gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen befasst sind. Dabei beschränkt sich das TFG auf grundsätzliche Sachverhalte und überträgt der Bundesärztekammer die Regelung der fachlichen Einzelheiten der Hämotherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist als zuständige Bundesoberbehörde beteiligt.

Die Bekanntmachung der aktuellen Fassung der Hämotherapie-Richtlinie erfolgte am 04.10.2017 durch das Paul-Ehrlich-Institut im Bundesanzeiger und trat am 05.10.2017 in Kraft (Bekanntmachung der *Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten [Richtlinie Hämotherapie]*, aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 *Transfusionsgesetz*, Hämotherapie-Richtlinie der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Gesamtnovelle 2017). In den Hämotherapie-Richtlinien wird ausdrücklich auf die für die Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutbestandteilen wesentlichen Gesetze, Verordnungen, Richtlinien und Leitlinien sowie auf die Empfehlungen des „Arbeitskreises Blut“ gemäß § 24 TFG hingewiesen:

- Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten
- Richtlinie der Bundesärztekammer zur Herstellung und Anwendung von hämopoetischen Stammzellzubereitungen
- Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.

Regelungen zum Umgang und zur Therapie mit Blutprodukten gelten nicht nur für die Hersteller von Blutprodukten und für Kliniken, die Blutprodukte anwenden, sondern auch für jede Einrichtung einschliesslich Arztpraxen, spezialisierte Dienstleister und sonstige Einrichtungen des Gesundheitswesens im Umgang mit menschlichem Blut, den daraus

¹ Hämotherapie-Richtlinie: Ein immunhämatologisches Labor ist auch durch die Durchführung eines einzigen Untersuchungstyps definiert, wenn diese Untersuchung eine Sicherheitskontrolle einer nachfolgenden Transfusion von Blutprodukten, die blutgruppenspezifisch angewendet wird, darstellt. (...)

gewonnenen Blutprodukten und bei der Durchführung von blutgruppenserologischen, immunhämatologischen Untersuchungen. Gesetze, Verordnungen, Richtlinien und Vorschriften dienen der Sicherstellung einer qualitativ hochwertigen Versorgung der Bevölkerung. Zur Qualitätssicherung gehört auch eine umfängliche Dokumentation aller Tätigkeiten mit Blut und Blutbestandteilen:

- Gewinnung, Herstellung, Lagerung und In-Verkehr-Bringen
- Qualifikation und Aufgaben der mit der Anwendung von Blutprodukten tätigen Personen
- Umgang mit nicht angewendeten Blutprodukten
- Immunhämatologische Diagnostik.

Die Hämotherapie-Richtlinien adressieren spezielle medizinische und organisatorische Aspekte bei der Durchführung von hämotherapeutischen Maßnahmen:

- Dezidiertes Qualitätsmanagement, Einrichtung von Qualitätssicherungssystemen
- Qualifikationsvoraussetzungen für die Bestellung von Ärzten als Transfusionsverantwortliche, Transfusionsbeauftragte, Qualitätsbeauftragte Hämotherapie
- Qualifikationsvoraussetzungen für die Durchführung von immunhämatologischer Diagnostik, Anforderungen an die Laborleitung, Anforderungen an die Führung eines Blutdepots oder einer Blutbank
- Qualifikationsvoraussetzungen für transfundierende Ärzte bei der Anwendung von Blutprodukten
- Einhaltung der Dokumentationspflichten.

Gesetz und Richtlinien fordern funktionierende Qualitätssicherungssysteme entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten. Die Qualitätssicherung muss dabei die Gesamtheit der personellen, organisatorischen, technischen und normativen Massnahmen umfassen, die geeignet sind, die Qualität der Laboruntersuchungen und der Versorgung der Patienten zu sichern, zu verbessern und gemäss dem medizinisch-technischen Kenntnisstand weiterzuentwickeln. Aus diesem Grund müssen bei der Anwendung von Blutprodukten und für die hierbei erforderlichen Untersuchungen die notwendigen Qualitätsmerkmale definiert werden.

Gesetzlich vorgeschrieben sind z.B. die Bestellung eines Transfusionsverantwortlichen und je Behandlungseinheit die Ernennung eines Transfusionsbeauftragten. Für die Überwachung des Qualitätssicherungssystems muss ein ärztlicher Qualitätsbeauftragter benannt werden. Für die Ernennung von Ärzten als

- Qualitätsbeauftragte
- Transfusionsverantwortliche
- Transfusionsbeauftragte
- Leiter eines Blutdepots
- Leiter eines immunhämatologischen Labors

müssen bestimmte Qualifikationsvoraussetzungen erfüllt sein.

Medizinische Einrichtungen haben ein QM-/QS-System vorzuhalten, das dazu dienen soll, komplexe Abläufe und Strukturen systematisch zu steuern, um die angestrebte und angebotene Qualität in der Patientenversorgung zu erreichen und sicherzustellen. Es wird erwartet, dass das QM-System dazu beiträgt, eine höhere Sicherheit bei den Prozessen zu erreichen, Kosten zu reduzieren, den Mitarbeitern eigenverantwortliches Handeln im Rahmen klarer Vorgaben zu ermöglichen und das Vertrauen der Patienten, Mitarbeiter und

Führungskräfte in die Einrichtung zu erhöhen. Ein QM-System bedarf einer systematischen Dokumentation in einem QM-Handbuch sowie in mitgeltenden Verfahrens- und Arbeitsanweisungen. In der QM- Dokumentation des Labors müssen die Verantwortlichkeiten, Qualifikationen und Aufgaben der ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter dargestellt werden, die mit der Beschaffung, Lagerung und Anwendung von diagnostischen Produkten befasst sind. Dies betrifft auch alle relevanten Verfahrensweisen und Arbeitsabläufe im Rahmen der Hämotherapie, soweit diese das immunhämatologische Labor betreffen.

Die aktualisierte Hämotherapie Richtlinie der Bundesärztekammer ist neu gegliedert mit detaillierter Untergliederung der Kapitel zur Gewinnung, Herstellung und Anwendung von Blut/Blutprodukten. Hervorzuheben sind vor allem folgende Neuerungen:

- Vor der Probenentnahme ist das Probengefäß eindeutig mit Name, Vorname und Geburtsdatum zu kennzeichnen, eine codierte Form kann zusätzlich verwendet werden
- Ärzte müssen für die Anforderung einer immunhämatologischen Untersuchung besonders sachkundig sein für die korrekte Anforderung und Interpretation von Ergebnissen. Der Arzt muss auf dem Laborauftrag eindeutig ausgewiesen sein, er ist verantwortlich für die Probenidentität. Falls der Arzt die Probenentnahme nicht selbst vornimmt und dies an eine andere Person delegiert, dann muss die delegierte Person identifizierbar sein. Ausserdem muss die abnehmende Person geschult worden sein
- Verabreichte Medikamente (z.B. hochdosiertes i.v. IgG, therapeutische Antikörper, Beta-Laktam Antibiotika) müssen bei der Untersuchungsanforderung angegeben werden, ausserdem vorangegangene allogene Stammzelltransplantationen, Bluttransfusionen, Schwangerschaften
- Für die Bestimmung des Merkmals RhD (korrekt benutzte Bezeichnungen sind z.B. **RhD-positiv** oder **RhD-negativ**) gilt eine Neubewertung. Ab sofort ist bei diskrepanten, fraglich positiven oder auch bei schwach positiven Ergebnissen der Patient vorerst als „Empfänger RhD-negativ“ zu deklarieren und ggf. mit RhD-negativen Blutprodukten zu versorgen. Eine einmalige molekulargenetische Abklärung ist insbesondere bei Mädchen, bei gebärfähigen Frauen und bei Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf durchzuführen. RhD Genotyp weak D Typ 1, 2 oder 3 gelten als RhD-positiv, alle anderen Genotypen gelten als RhD-negativ
- Schwangere mit den Merkmalen weak D Typ 1, 2 oder 3 benötigen keine Rhesusprophylaxe. Neu ist der Verzicht auf die präpartale Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Schwangeren, wenn der Fetus z.B. durch nicht-invasive Pränataldiagnostik eindeutig als RhD-negativ bestimmt wurde
- Bei Schwangeren mit positivem Antikörpersuchtest sollte jetzt auch das Blut des Kindsvaters in die Untersuchung einbezogen werden
- RhD-negative Frauen müssen nach jeder Geburt eines RhD-positiven Kindes, nach Fehlgeburten, extrauteriner Gravidität, Schwangerschaftsabbruch und jedem anderen Eingriff, der zu einer Einschwemmung von Erythrozyten des Feten in den Kreislauf der Mutter führen kann, möglichst innerhalb von 72 Stunden eine Standarddosis Anti-D Immunglobulin erhalten, um eine RhD-Immunsierung zu vermeiden. Soweit liegt keine Änderung im Vergleich zur früheren Richtlinie vor. Neu hinzugekommen ist der Satz: Dies gilt auch, wenn bei dem Neugeborenen eine schwach ausgeprägte RhD-Variante (z.B. weak RhD) festgestellt wurde.
- Bei Säuglingen bis zum Abschluss des 3. Lebensmonats kann die Serumgegenprobe entfallen. Spätestens mit dem 4. Lebensmonat muss die Serumgegenprobe erfolgen
- Bei Früh- und Neugeborenen kann auf den AB0-Identitätstest verzichtet werden, wenn ausschließlich Baby-EK der Blutgruppe 0 transfundiert werden. Der AB0-Identitätstest ist

allerdings Pflicht bei Neugeborenen bis einschließlich zum 7. Lebenstag vor der Gabe von therapeutischem Plasma oder von Thrombozytenkonzentraten, falls nicht ausschließlich plasmahaltige Blutprodukte der Blutgruppe AB transfundiert werden

- 2-4 Monate nach einer RhD-ungematchten Transfusion muss auf Bildung von irregulären Anti-D-Antikörpern getestet werden. Die Einrichtung der Krankenversorgung ist verpflichtet, den Patienten auch nachträglich über die Möglichkeit einer Immunisierung gegen RhD aufzuklären. Dem weiterbehandelnden Arzt muss die *Rhesusumstellung* im Arztbrief mitgeteilt werden, um die vorgeschriebenen Untersuchungen zu veranlassen
- Therapeutisches Plasma wird AB0-gleich transfundiert. In Ausnahmefällen kann auch AB0-ungleiches, kompatibles Plasma transfundiert werden
- An die Prozess- und Produktqualität der maschinellen Autotransfusion werden neue Maßstäbe angelegt. Zur Qualitätskontrolle müssen bei mindestens 5% der Einsätze Hämatokrit und Gesamteiweiß oder Albumin bestimmt werden
- Bei den Meldepflichten werden jetzt auch unerwünschte Reaktionen und Nebenwirkungen aufgrund von Fehltransfusionen oder Fehlgebrauch meldepflichtig.

Qualitätsbegriff

Qualitätsmanagement (QM) ist ein Organisationssystem zur Sicherstellung, dass Güter, Dienstleistungen und Prozesse den Anforderungen entsprechend abgearbeitet werden. Es ermöglicht, Fehler zu finden, eine kontinuierliche Verbesserung von Betriebsabläufen und Produkten sowie des Managements (Führungskräfte, Bereichsleiter etc.) zu bewirken und den aktuellen **Ist-Zustand** in einen erwünschten **Soll-Zustand** zu führen.

Qualität wird als Gesamtheit von Eigenschaften und Merkmalen eines Produktes oder einer Tätigkeit definiert, um festgelegte und vorgegebene Bedingungen zu erfüllen. Die Normenreihe ISO 9000 regelt die Einführung, Erhaltung und laufende Überprüfung von innerbetrieblichen Qualitätsmanagementsystemen gemäss dem Grundsatz, dass Qualität nicht erprüft werden kann, sondern produziert werden muss. Die ISO 9000 wurde von der Europäischen Normungsorganisation übernommen und fortgeschrieben (DIN EN ISO 9000).

Die Einhaltung der Forderungen an ein QM-System, der Durchsetzung des QM-Managementsystems sowie dessen laufende Aktualisierung und Optimierung ist nur ein Aspekt. Es muss auch eine ständige Anpassung des QM-Systems an sich verändernde Zielsetzungen erfolgen. Hier wird insbesondere eine Anpassung an die DIN EN ISO 15189 „Medizinische Laboratorien - Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz“ und die Beachtung der Richtlinien der Bundesärztekammer gefordert (*Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen*, RiliBÄK).

Im medizinischen Laborbereich sollen auf diese Weise korrekte Laborergebnisse in hoher Reproduzierbarkeit erzielt werden, die eine fachgerechte ärztliche Interpretationen von Untersuchungsergebnissen ermöglichen. Dies wiederum wirkt sich auf eine sichere Therapie aus. Für den Bereich der immunhämatologischen Diagnostik gilt, dass zur Qualitätssicherung alle Massnahmen gehören, die zur Optimierung von diagnostischen Leistungen führen. Bei allen Arbeitsschritten, von der Gewinnung des Untersuchungsmaterial bis zur Interpretation der Laborergebnisse, soll ein möglichst hoher Grad an Zuverlässigkeit und Genauigkeit erreicht werden.

Struktur eines QM-Systems

Komponenten eines funktionierenden QM-System in der Immunhämatologie umfassen eine Reihe von personellen und strukturellen Maßnahmen:

- Benennung und Etablierung der verantwortlichen Personen
- Erarbeitung eines QM-Handbuchs
- Technische, strukturelle, personelle Ausstattung nach Stand von Wissenschaft und Technik
- Erarbeitung von Standardarbeitsanweisungen
- Schulung von Mitarbeitern
- Selbstinspektionen, Audits
- Gesetzeskonforme Dokumentation und Archivierung
- Fehlermanagement
- Interne und externe Qualitätskontrollen gemäss Richtlinien der Bundesärztekammer, Chargenkontrollen
- Dokumentations- und Meldepflichten
- Blutdepotmanagement, Festlegung einrichtungsspezifischer Besonderheiten bei der Beschaffung, Lagerung und Abgabe/Anwendung von Blutprodukten.

Immunhämatologische Qualitätssicherung

Blutgruppenserologische Untersuchungen und der Betrieb eines Blutdepots unterliegen den Vorschriften des TFG, AMG, MPG und der Hämotherapie-Richtlinien. Sie werden ergänzt durch die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, RiliBÄK) und durch weitere Verordnungen wie MPBetreibV (Medizinprodukte-Betreiberverordnung), MPV (Medizinprodukte-Verordnung), MPSV (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung) und AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung).

Die Vorschriften dienen einer möglichst sicheren Laboranalytik und im Fall des Betriebs eines Blutdepots der Guten Fachlichen Praxis (GFP):

- Erkennung von Störfaktoren und Störreaktionen
- Überwachung auf Richtigkeit der Analysen
- Kontrolle der Reagenzienqualität, Überprüfung der Funktionstüchtigkeit
- Überprüfung und Kontrolle der Gerätefunktionen.

Interne und externe Qualitätskontrollen – in gesetzlich vorgegebener Frequenz – sind Pflicht; Teilnahme an Ringversuchen nur bei den hierfür zugelassenen Instituten. Qualitätskontrollen richten sich nach Art und Umfang, in dem Untersuchungen durchgeführt werden.

Qualitäts- und Funktionskontrollen umfassen Ausrüstungsgegenstände, allgemeine und spezielle Reagenzien:

- Kontrolle der Ausrüstungsgegenstände, Funktionstüchtigkeit von Geräten (Kühlschränke, Tiefkühlschränke, Zentrifugen, Inkubatoren/Wärmegeräte
- Kontrolle der Reagenzien (Chemikalien, Lösungen, Supplemente, Enzyme, Plasmen, Immenserum und Testzellen), soweit diese für die Diagnostik verwendet werden. Visuelle Kontrollen und Funktionskontrollen. Bei Chargenwechsel von Testreagenzien müssen vor deren Einsatz Qualitätskontrollen durchgeführt werden (MPBetreibV, RiliBÄK)

Die durchgeführten Kontrollen unterliegen der Protokoll- und Dokumentationspflicht. Die Dokumentationspflicht schliesst Chargenbezeichnungen und Hersteller der Testreagenzien ein.

Lagerung von Blutprodukten

In den Einrichtungen der Krankenversorgung gelten definierte Bedingungen für die Lagerung bzw. für den Transport von Blutprodukten. Die organisatorischen Abläufe für Blutdepots werden an anderer Stelle beschrieben (*Regelung von Organisationsabläufen im Blutdepot*).

Tabelle: Lagerung und Transport von Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung (aus *Richtlinie Hämotherapie, Gesamtnovelle 2017*, Tab. 4.7)

Blutprodukt	Lagerung (Temperatur)	Transport (Temperatur)
Erythrozytenkonzentrat	4 °C ± 2 °C	2 °C bis 10 °C bei sofortiger Anwendung auch bei Raumtemperatur
Thrombozytenkonzentrat	22 °C ± 2 °C unter ständiger Agitation	Raumtemperatur
Therapeutisches Plasma	unter - 30 °C (Abweichungen von + 3 °C sind zulässig) oder gemäß Angaben des Herstellers auf dem Etikett	mindestens ≤ -18 °C bei sofortiger Anwendung auch bei Raumtemperatur
Therapeutisches Plasma, aufgetaut	zur sofortigen Transfusion nach Abgabe aus dem Blutdepot	Raumtemperatur
Therapeutisches Plasma, lyophilisiert	2 bis 25 °C	Raumtemperatur
Therapeutisches Plasma, lyophilisiert und rekonstituiert	zur sofortigen Transfusion	Raumtemperatur
SD-Plasma	entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Herstellers	tiefgefroren

Referenzen

- Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG) vom 01.07.1998, in der Fassung vom 18.07.2017. Das Transfusionsgesetz ist online abrufbar unter:
<http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/tfg/>
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) vom 24.08.1976, in der Fassung vom 18.07.2017
- Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) vom 02.08.1994, in der Fassung vom 18.07.2017
- Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV) vom 29.06.1998, in der Fassung vom 27.09.2016
- Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellerpraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoff-

herstellungsverordnung – AMWHV) vom 03.11.2006, in der Fassung vom 07.07.2017

- Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. (Gesamtnovelle 2017). Die Richtlinie ist online abrufbar unter:
http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_2017.pdf
oder online abrufbar unter:
<http://www.baek.de/haemotherapie>
- Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, RiliBÄK (Dtsch Ärztebl 2014, 111, Heft 38, A1583-A1618)
- Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27.01.2003
- Richtlinie 2004//33/EG der Kommission vom 22.03.20047
- Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014, herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. Die Leitlinien sind online abrufbar unter:
<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Blutkomponentenpdf.pdf>
- DIN EN ISO 15189:2007-08, Medizinische Laboratorien – besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz, Beuth Verlag, Berlin
- DIN EN ISO 9001, Teil des Normenwerkes (Qualitätsmanagement-Norm) rund um die sog. DIN EN ISO 9000 ff, Normenwerk auf nationaler (DIN) und europäischer Ebene (EN) sowie weltweit (ISO)