

GMP-Produktion und Reinraumtechnik an der Grazer Blutbank

# Zusammenspiel von Medizin und Technik

Im April 2015 nahm die neue Grazer Blutbank ihre Arbeit auf. Mit Konzeption und Qualifizierung der GMP-gerechten Herstellung von Blutprodukten und Zelltherapeutika wurde das Engineering-Unternehmen CLS beauftragt.

Von Georg Sachs



**Peter Schlenke** ist Leiter der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin in Graz.

Als Peter Schlenke im Mai 2014 als Professor an die Medizinische Universität Graz berufen wurde und die Leitung der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin (kurz „Blutbank“) übernahm, befand sich diese Einrichtung in einer spannenden Phase: Der Neubau des Klinikgebäudes war gerade in der Zielgeraden. Nun galt es, Design und Ausrüstung jener Räume und Anlagen zu gestalten, in denen künftig Blutprodukte hergestellt werden und Forschung auf dem Gebiet der regenerativen Medizin betrieben wird. Eine moderne Blutbank kann als pharmazeutischer Betrieb im Gewand einer Universitätsklinik angesehen werden, der allen Kriterien der „Good Manufacturing Practice“ (GMP) genügen muss. Angesichts der zahlreichen Beteiligten ist die Festlegung der An-

forderungen an eine GMP-gerechte Produktion im Rahmen eines öffentlichen Krankenhausbaus aber eine komplexe Angelegenheit: medizinische und wissenschaftliche Nutzer, eine Errichtergesellschaft, eine Betriebsgesellschaft mit technischem Dienstleistungszentrum, dazu Planer, Ausführende – alle müssen letztlich zusammenwirken, um eine gangbare Lösung zustande zu bringen. Mit der CLS Ingenieur GmbH holte man sich deswegen Engineering-Experten an Bord, die über viel Erfahrung mit der Produktion unter GMP-Kriterien und der zugehörigen Reinraumtechnik verfügen.

Die Grazer Blutbank hat vielfältige Aufgaben. Zum einen ist da die sterile Herstellung von Blut, Zellen und Gewebe: Blut, das von freiwilligen Spendern zur Verfügung gestellt wird, wird innerhalb von 24 Stunden in seine Bestandteile aufgetrennt und bedarfsgerecht am Patienten angewandt. Die klassischen Produkte einer solchen Einrichtung sind Erythrozytenkonzentrate („Blutkonserven“) und Plasma; daneben Spezialprodukte, etwa ein Konzentrat aus gepoolten Blutplättchen verschiedener Spender der gleichen Blutgruppe. An der Klinik selbst wird darüber hinaus eine präparative und therapeutische Apheresestation betrieben, Vollblut wird vom Blutspendedienst des Österreichischen Roten Kreuzes aufgebracht. Dieser Routine-Betrieb ist auf ein bestimmtes Mengengerüst hin ausgerichtet: „Wir müssen garantieren können, die gesamte Steiermark flächendeckend 24 Stunden am Tag in hoher Qualität zu versorgen“, erklärt Schlenke. Würde es in der Blutbank zu einem Engpass kommen, käme beispielsweise der Betrieb in den operativen Disziplinen wie zum Beispiel der Herzchirurgie schnell zum Erliegen. „Unser Puffer reicht im Normalfall nur für fünf bis sieben Tage“, erläutert Schlenke.

Die hergestellten Blutprodukte werden flächendeckend mit sensitiven und spezifischen Testsystemen auf transfusionsrelevante Infektionen (etwa HIV oder Hepatitis B und C) untersucht und erst danach für die Patientenversorgung freigegeben. „Das Infektionsrisiko ist heute nahezu „null“. Es ist bei HIV kleiner als 1:5 Millionen, bei Hepatitis C kleiner als 1:10 Millionen“, weist Schlenke auf die Erfolge hin, die man auf diesem Gebiet erzielt hat.

## Zukunftsthema Regenerative Medizin

Über den Routinebetrieb hinaus beschäftigt sich die Uniklinik auch mit der Gewinnung und Transplantation von Stammzellen aus peripherem Blut und Knochenmark. „Hierbei handelt es sich um patientenindividuelle Gewinnung und Verarbeitung von Gewebe, quasi im Sinne einer Einzelcharge“, erklärt Schlenke. Derartige Therapien sind in Österreich seit mehr als 30 Jahren etabliert, doch die wissenschaftliche Entwicklung schreitet kontinuierlich voran und bringt signifikante klinische Erfolge mit sich.

„Dagegen konnten nicht alle Erwartungen an die Regenerative Medizin, die in den letzten Jahren geweckt wurden, klinisch auch erfüllt werden“, spricht Schlenke eine da und dort eingetretene Ernüchterung an. Vor allem die industrielle Herstellung von patienteneigenem bzw. körperfremdem Ersatzgewebe sei nicht so einfach zu verwirklichen, wie von manchen zunächst erhofft. Nichtsdestotrotz verfolgt Schlenke hier weitreichende wissenschaftliche Ziele: „Wir versuchen zu verstehen, wie bestimmte Stammzellen sich zu den verschiedenen Zelltypen differenzieren. „Unsere Vision ist, funktionell intakte Blutzellen,



© Medizinische Universität Graz/Markus Kaiser

**Die Grazer Blutbank** versorgt die gesamte Steiermark mit Blutzellen und Gewebe.



© Medizinische Universität Graz/Markus Kaiser

**Vom Unternehmen CLS** wurde erarbeitet, welche Prozesse erforderlich sind und welche Anforderungen an Räume und Anlagen daraus folgen.

Hautzellen und komplexere Gewebe, wie zum Beispiel Knochen oder aber auch Teile der Bauchspeicheldrüse, im Labor zu züchten“, stellt der Mediziner in Aussicht.

## Wenn Nutzer wissen, was sie wollen

Für all diese therapeutischen Aufgabenstellungen gelten dieselben strengen regulatorischen Anforderungen wie in der pharmazeutischen Industrie. „Man tut gut daran, ein klinikeigenes Qualitäts- und Risikomanagement (QRM) zu betreiben“, meint Schlenke, „denn die Produktsicherheit schlägt sich letztlich in der Patientenqualität nieder.“ In die-

sem Sinne folge man dem qualitätssichernden Gedanken von GMP gerne. Unterstützt durch das Reinraum-Engineering-Unternehmen CLS wurde daher zunächst erarbeitet, welche Prozesse zur Herstellung, Prüfung, Freigabe, Lagerung und Distribution der Blutprodukte erforderlich sind und welche Anforderungen an Räume und Anlagen daraus folgen. Qualitätsrelevante Parameter (z. B. Partikelobergrenzen für verschiedene Räume, Aufzeichnung und Speicherung von Monitoring-Daten, Alarmierungsalgorithmen bei Abweichungen) wurden ermittelt und notwendige Schnittstellen definiert. Wichtig sei aber auch gewesen, nicht über das Ziel hinauszuschießen. „Das QRM muss so implementiert werden, dass es auch lebbar ist“, meint Karl Höfler, der bei CLS für das Projekt verantwortlich zeichnete. Die auf diese Weise erarbeiteten Kriterien waren die Grundlage für Ausschreibung und Steuerung der zu leistenden Aus- und Umbauarbeiten durch das Ziviltechnikerbüro Lorenz Consult. „Für mich war entscheidend, dass wir als zukünftige Nutzer dazu fachlich angeleitet wurden, zu wissen, was wir wollen“, fasst Schlenke zusammen, worauf es in dieser Projektphase ankam. „Das hat auch eine menschliche Komponente. Die Vertrauensbasis war schnell da: Wir haben geschafft, dass alle an einem Strang ziehen“, meint Höfler dazu. „CLS gelang es, die verschiedenen Fachleute abzuholen und einzubinden. „Nur so konnten in so kurzer Zeit so große Arbeitsumfänge abgearbeitet werden“, bestätigt auch die Leiterin des QRM, Anna Elisabeth Täubl, die Höflers wichtigste Ansprechpartnerin seitens der Klinik für den Neubau war.

## Reinraumproduktion im Krankenhaus

Besonderes Augenmerk galt dabei der Auslegung der erforderlichen Reinnräume. „Die Herstellung konventioneller Blutprodukte findet in Reinnräumen der Klasse D statt“, erläutert Schlenke. Die Luftführung und die für den Eintritt in den Reinraum verwendete Schleusentechnik sind dabei so ausgelegt, dass die im Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens festgelegten Partikel-Obergrenzen eingehalten werden. CLS entwarf ein Raumdesign, das der Abfolge von Prozessschritten folgt und verhindert, dass sich die Produktionswege in verschiedenen Phasen der Herstellung überkreuzen.

Noch strengeren Anforderungen müssen die Umgebungsbedingungen bei der Herstellung von Stammzellprodukten genügen, denn hier wird – im Gegensatz zu den bei herkömmlichen Blutprodukten üblichen geschlossenen Beutelsystemen – offen gearbeitet. „In diesem Bereich kommt ein A-in-B-Konzept zur Anwendung – das heißt, die Arbeiten finden in Sterilwerkbänken der Reinraumklasse A statt, die sich selbst wiederum in Räumen der Klasse B befinden“, führt Höfler aus. Die Einhaltung der Reinraumkriterien wird hier durch eine Druckkaskade ermöglicht, ein entsprechender Überdruck im Inneren garantiert, dass Partikel nicht durch unkontrollierte Luftbewegungen eingebracht werden. Auch jene Forschungslabors, in denen zukünftig an der Weiterentwicklung von neuartigen Zelltherapien gearbeitet wird, entsprechen diesem Konzept. Nach Errichtung der Anlagen nahm CLS zusammen mit dem Betreiber die Qualifizierung der Räume vor und bereitete die für die Betriebsbewilligung erforderliche Begehung durch die Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) vor. Dazu kamen auch terminlich ambitionierte Ziele. „Bei den verschiedenen Begehungen durch die AGES konnten die GMP-Inspektoren schnell überzeugt werden, dass in der Grazer Blutbank sämtliche Kriterien für eine Betriebsgenehmigung erfüllt sind“, erzählt Höfler. Und Schlenke ergänzt: „Mithilfe professioneller Dienstleister ist es uns gelungen, mit einer der modernsten Blutbanken Europas erfolgreich in Betrieb zu gehen. Wir empfinden es als Verpflichtung, über die Grenzen der Steiermark hinaus als ‚GMP-Facility‘ wahrgenommen zu werden.“

## Die Grazer Blutbank

Das neue Gebäude der Grazer Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin wurde am 21. Mai 2015 eröffnet. Die Klinik ist für die Versorgung der gesamten Steiermark mit Blut, Zellen und Geweben verantwortlich und betreibt Forschung auf dem Gebiet der Zelltherapie und Regenerativen Medizin. Das Gebäude, in das ca. 30 Millionen Euro investiert wurden, weist eine Nutzfläche von 2.960 m<sup>2</sup> auf.