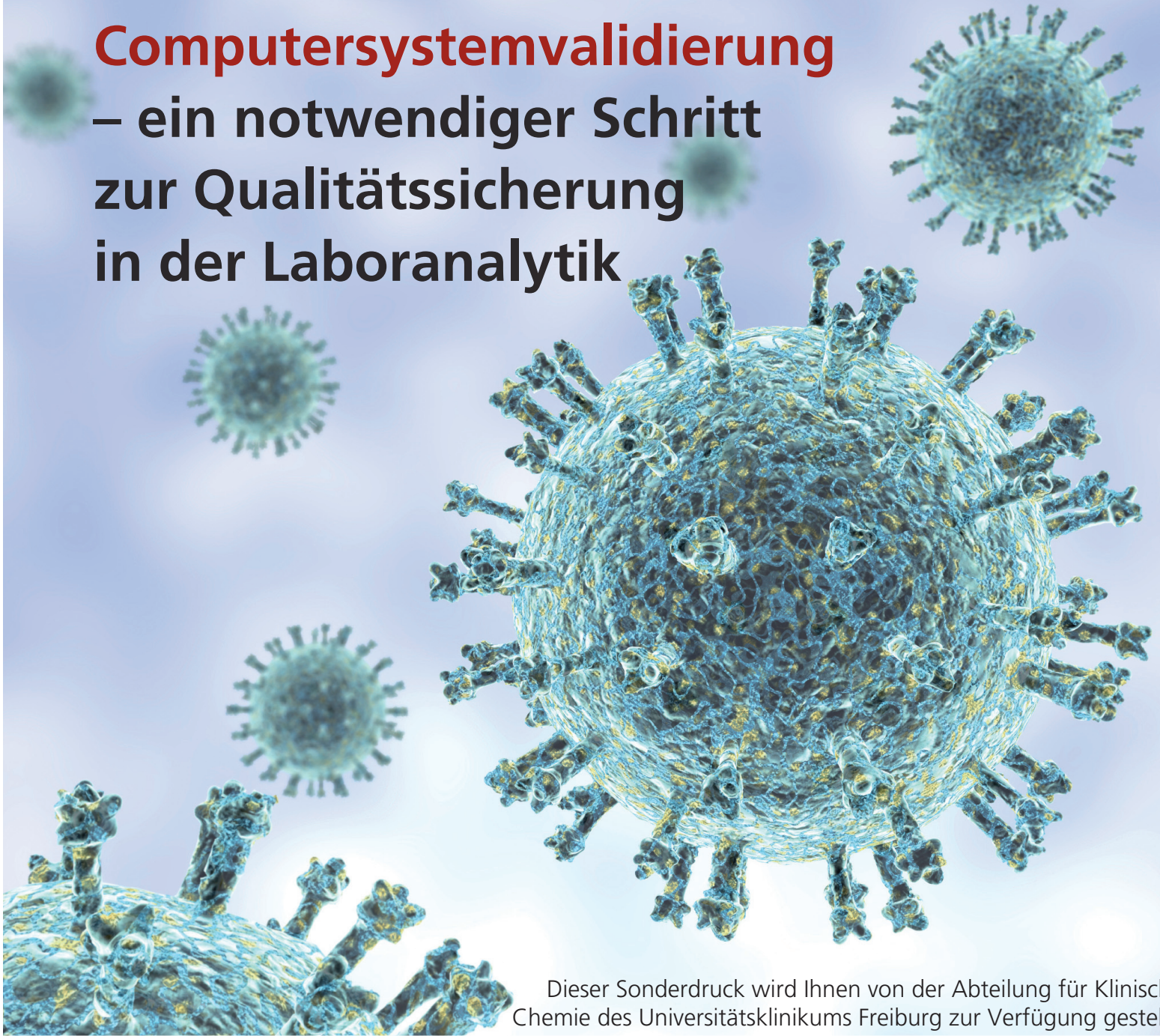


Mehr Sicherheit für Laboranalysen
Erfüllung von GxP-Anforderungen
Verbesserung der Servicequalität
Transparenz & Prozessoptimierung

DZKF

Das Magazin für medizinische Forschung, Innovation und Praxis

Computersystemvalidierung – ein notwendiger Schritt zur Qualitätssicherung in der Laboranalytik



Dieser Sonderdruck wird Ihnen von der Abteilung für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Freiburg zur Verfügung gestellt.

**DEUTSCHE ZEITSCHRIFT
FÜR KLINISCHE FORSCHUNG**

Qualitätssicherung durch Computer-System-Validierung

Mit Hilfe einer Computer-System-Validierung wurde in der Abteilung für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Freiburg ein Qualitätssicherungssystem für diejenigen IT-Systeme etabliert, die sowohl für Patienten- und Probandensicherheit, als auch für Servicequalität und Datenintegrität relevant sind. Damit wurde in 2009 in einem der ersten Klinischen Labore in Deutschland die Qualitätssicherung auf Computersysteme ausgedehnt.

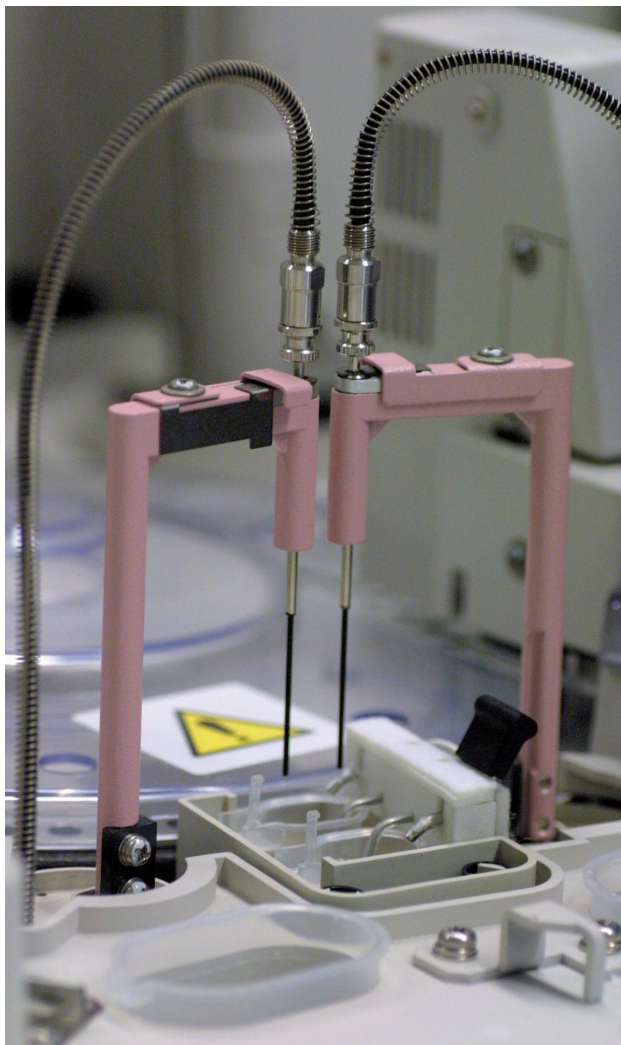


Abbildung 1
Analysensystem im Labor.

Die Laboranalyse von Patientenproben ist untrennbar mit den Begriffen Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung und Validierung verbunden. Die RiLi-BÄK (Richtlinie der Bundesärztekammer) schreibt interne und externe Qualitätskontrollen vor. Messwerte werden grundsätzlich vor ihrer Freigabe validiert und für die Messung der Patientenproben werden ausschließlich validierte Gerätesysteme und Analysemethoden eingesetzt.

Die Qualitätssicherung von Computersystemen ist indessen nicht selbstverständlich, obwohl zur Erfüllung der vielfältigen Aufgaben und für die Steuerung der teilweise sehr komplexen Prozesse eines Labors dieser Größenordnung ein zuverlässiges Laborinformations- und Managementsystem (LIMS) eine wesentliche Voraussetzung ist. Allein schon die Umsetzung der gesetzlichen Anforderungen der obengenannten RiLi-BÄK wäre ohne das hier genutzte LIMS „X/Lab“ nicht möglich. Weitere Leistungsschwerpunkte sind Stammdatenverwaltung, Probeneingang, Auftragerfassung (mit Anforderungsbeleg in Papier sowie elektronisch), Probenverteilung, Ergebniserfassung, technische und medizinische Validation, Befundrückführung und Datenexport.

Die Einführung des Qualitätsmanagementsystems (QMS) nach DIN EN ISO 9001 Ende 1996 brachte es mit sich, dass alle qualitätsrelevanten Prozesse im Labor hinterfragt und verbessert wurden. Im Rahmen dieser Prozessanalysen wurde auch das LIMS unter die Lupe genommen und zunächst das Ausfallrisiko eingeschätzt. In der Folge wurden Konzepte entwickelt, um die Auswirkungen von Ausfällen möglichst gering zu halten. Eine Qualitätssicherung – vergleichbar derjenigen in der Laboranalytik – wurde erst mit einer Validierung der Computersysteme erreicht. Das aufwändige Validierungsprozedere wurde neben „X/Lab“ bei zwei weiteren qualitätsrelevanten IT-Systemen durchgeführt: dem sogenannten „Studienmodul“ und der Dokumentenlenkungssoftware „roXtra“.

Neben der Krankenversorgung ist auch die Durchführung von Klinischen Studien ein Aufgabenschwerpunkt der Abteilung. Damit werden zusätzliche Anforderungen an das Labor, bzw. an das LIMS gestellt. Um diesen ge-

recht zu werden, wurde abteilungsintern das „Studienmodul“ entwickelt. Es handelt sich dabei um eine Ergänzung zum „X/Lab“-System, womit Studien-relevante Funktionen wie z. B. Datenprüfungen mit Patientenstatusaktualisierung und Visiten-Tracking zur Verfügung stehen. Dieses zusätzliche Modul trägt dazu bei, den Ablauf von Studien von der Planungsphase bis hin zum Abschluss zu optimieren und auch komplexere Szenarien, wie sie bei Studien vorkommen, individuell abzubilden.

Die Dokumentenlenkungssoftware „roXtra“ ist das jüngste Mitglied der IT-Familie und wurde 2006 eingeführt, um die in 10 Jahren Qualitätsmanagement sehr umfangreich gewordene QM-Dokumentation transparenter zu gestalten und die Dokumentenlenkung zu vereinfachen. So werden z. B. Verfahrensanweisungen und Arbeitsanweisungen den Nutzern zum größten Teil nur noch in elektronischer Form zur Verfügung gestellt. Zugleich hat das System die wichtige Funktion einer Informationsplattform für die Leitung und alle Beschäftigten der Abteilung, da es auch für die Verteilung von Protokollen, Rundschreiben und Schulungsunterlagen genutzt wird. „roXtra“ ist dadurch mittlerweile zu einem unverzichtbaren Bestandteil der täglichen Arbeitsabläufe im Labor geworden.

Kommen wir nach diesen Hintergrundinformationen zu den IT-Systemen der Abteilung nun aber zur eigentlichen Validierung. Was ist im Zusammenhang mit Computersystemen unter Validierung zu verstehen?

Durch eine Validierung soll sichergestellt werden, dass die eingesetzten Systeme (Software und Hardware) mit einem hohen Grad an Zuverlässigkeit kontinuierlich das in der Praxis leisten, was aufgrund der Benutzeranforderungen und der technischen Beschreibung erwartet wird. Die drei Systeme „X/Lab“, das „Studienmodul“ und „roXtra“ laufen seit Jahren erfolgreich und weitgehend störungsfrei. Unabhängig davon unterliegen computergestützte Systeme, welche die Patienten- und Probandensicherheit, die Servicequalität oder die Datenintegrität beeinflussen können, den GxP Anforderungen (vor allem GCP = „Good Clinical Practices“) und müssen (soweit sie unter GxP-Anforderungen fallen) validiert werden. Um die Zuverlässigkeit und Integrität der Systeme und Daten aufrecht zu erhalten, müssen auch die Faktoren Systembetrieb, Wartung, Änderung, Schulung des Personals und Dokumentation bei der Validierung geregelt und gepflegt werden. Das bedeutet einen erheblichen Mehraufwand gegenüber einem nicht-validierten System, da jede Änderung und jedes Update bestimmten Regeln folgen muss. Zudem ist spätestens alle drei Jahre eine sogenannte Revalidierung fällig.

Als Grundlage für die Validierung wurde der GAMP-5-Leitfaden („Good Automated Manufacturing Practice“ – „A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems“) verwendet. Dieser Leitfaden ist kein gesetzliches Regelwerk, er hat sich aber in den letzten Jahren zu einem anerkannten Standard für die Validierung von Computersystemen in der Pharmaindustrie entwickelt. Der Vorgänger (GAMP 4) wurde seit 1991 durch die ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) herausgegeben. Diese Gruppe ist ein Zusammenschluss

von Vertretern pharmazeutischer Firmen und Berater unter Einbeziehung von Behördenvertretern. Die aktuelle GAMP Version 5 ist seit Februar 2008 gültig. GAMP-5 deckt die GxP-Anforderungen ab und erfüllt alle wichtigen Teile der FDA-Regel 21 CFR Part 11 – letztere ist vor allem für die Einreichung von Daten für die Arzneimittel-Zulassung in den USA relevant.

Die Validierungsaktivitäten sind abhängig von den Validierungsanforderungen, welche wiederum abhängig sind von den möglichen Risiken (aus Geschäftsprozess und technischem System) sowie von der Komplexität und der Neuheit des computerunterstützten Systems.

Um den Aufwand für die Validierung flexibel zu gestalten, verwendet GAMP 5 Softwarekategorien. Ein System der Kategorie 1 (sehr geringes Fehlerrisiko) verlangt entsprechend viel weniger Dokumentation als ein System der Kategorie 5 (höchstes Fehlerrisiko). Je höher das Fehlerisiko eingestuft wird, desto größer ist der Validierungsaufwand.

Software Kategorie	Software Type	Software Type Beschreibung
1	Infrastruktur bezogene Software	Kommerziell verfügbare und standardisierte Software wie z. B. Betriebssystem, Middleware, Datenbanken, Überwachungswerkzeuge, Anti-Virus Anwendungen
2	–	Diese Kategorie wird in GAMP 5 nicht mehr verwendet
3	Nicht-konfigurierte Software	Commercially Off-The-Shelf (COTS). Keine Möglichkeit für irgendwelche Konfiguration oder Parametrisierung. (COTS = Standard-Software, die frei käuflich ist und in gleicher Weise bei vielen Nutzern läuft. Sie wird üblicherweise in „Releases“ (Versionen) aktualisiert.
4	Konfigurierte Software	Commercially Off-The-Shelf (COTS) – Standard Software, welche durch entsprechende Konfiguration oder Parametrisierung den Anforderungen entsprechend eingeführt wird, wie z. B. LIMS „X/Lab“, „roXtra“
5	Maßgeschneiderte Kunden-Applikationen	Individuelle, neu entwickelte Software Pakete entsprechend den definierten Geschäfts-/Benutzeranforderungen wie z. B. „Studienmodul“

Tabelle

Entsprechend GAMP 5 kann die Software prinzipiell in 4 Software-Kategorien unterteilt werden. Je nach Software Kategorie sind Validierungsaktivitäten und Dokumentation unterschiedlich aufwendig.

Grundsätzlich können drei Arten der Validierung unterschieden werden. Da wäre zunächst die *prospektive Validierung* zu nennen. Idealerweise wird eine Validierung prospektiv, zusammen mit der Beschaffung und Installation eines neuen Systems, durchgeführt. Für dieses am häufigsten verwendete Vorgehen sind die Kategorien nach GAMP 5 anzuwenden. Der produktive Betrieb beginnt in dem Fall erst, nachdem alle Validierungsaktivitäten für das System abgeschlossen sind.

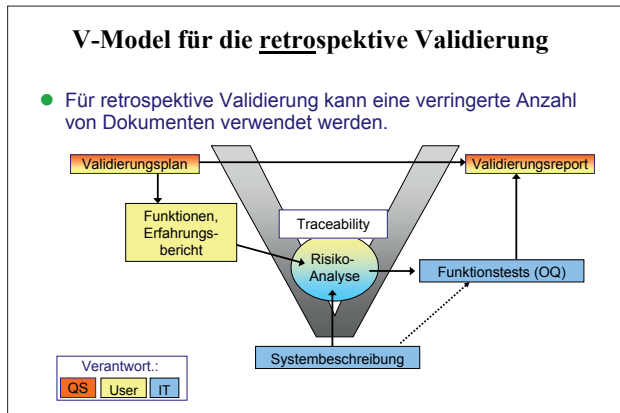


Abbildung 2

Das V-Modell ist ein Vorgehensmodell für die Planung und Durchführung von Projekten. In diesem Modell werden nur Aktivitäten und Ergebnisse definiert.

Die *retrospektive Validierung* ist die Form der rückwärts gerichteten Validierung. Der produktive Betrieb läuft schon, während die Validierungsaktivitäten im Nachhinein durchgeführt werden. Da alle drei Systeme bereits einige Jahre in Betrieb waren, kam für die Abteilung Klinische Chemie nur eine retrospektive Validierung in Betracht. Für neue Systeme ist diese Art Validierung nicht erlaubt, kann aber in Ausnahmefällen (die im Validierungsplan zu begründen sind) durchgeführt werden.

Bei der *Revalidierung* geht es um eine dokumentierte Überprüfung, ob Prozesse und Dokumentation der Validierung noch dem aktuellen Stand entsprechen. Maßnahmen werden entsprechend dieser Überprüfung definiert und durchgeführt. Gründe dafür können sein: Ein großes Update, bei dem mehrere wichtige Elemente des Systems gleichzeitig geändert werden, mehrere kleine Änderungen (jeweils mit Änderungs-Dokumentation durchgeführt), die eine Überarbeitung der Dokumentation sinnvoll erscheinen lassen oder der Ablauf eines Zeitraums von maximal drei Jahren seit der letzten Validierung.

Im V-Modell (Abb. 2) wird die retrospektive Validierung als Übersicht dargestellt. In diesem Vorgehensmodell für die Planung und Durchführung von Projekten werden nur Aktivitäten und Ergebnisse definiert. Auf der linken Seite stehen Planung und Vorgaben, rechts Aktionen und Ergebnisse, an der Farbcodierung ist die Zuordnung der Verantwortlichkeiten zu erkennen. Die wichtigsten Dokumente sind Validierungspläne, Erfahrungsberichte, Systembeschreibungen, Risikoanalysen sowie Beschreibung und Durchführung der Funktionstests und am Ende die Validierungsreports.

Die Risikoanalyse ist Bestandteil des Risiko-Managements und der erste Schritt, um Risiken zu identifizieren, zu bewerten und um adäquate Maßnahmen zu planen. Wie auch im V-Modell zu sehen ist, steht sie im Zentrum der Validierung. Bei der Betrachtung der einzelnen Prozesse und Funktionen geht es um mögliches Fehlverhalten des Systems, um die Einschätzung der Folgen und um angemessene Gegenmaßnahmen.

Auf der Basis dieser Einschätzungen wurden Testpläne für Funktionstests erstellt und Akzeptanzkriterien definiert. Die Systeme wurden unter festgelegten Bedingungen getestet und damit die korrekten Funktionen verifiziert. Da die Qualität der IT-Applikationen einen direkten Einfluss hat auf die Validierungsaktivitäten, den Testaufwand und die benötigte Dokumentation, wurden die Softwarehersteller anhand von Lieferantenbewertungen in den Prozess mit einbezogen.

Mit der Unterstützung eines externen Validierungsspezialisten wurde die Validierung geplant und durchgeführt. Dadurch konnte das Projekt nach sechs arbeitsintensiven Monaten für alle 3 Systeme erfolgreich abgeschlossen werden. Mit den Validierungsberichten wurden die Systeme für den GxP-konformen Betrieb freigegeben.

Mittlerweile sind die zusätzlichen Qualitätsrichtlinien der Validierung in den täglichen Arbeitsablauf integriert. Voraussetzung für diese Integration ist die Überzeugung, dass konsequentes Einbauen von Qualität in die tägliche Arbeit grundsätzlich Vorteile bringt. Hier sind vor allem die Qualitätssicherung der IT-Systeme, die Erfüllung von GxP-Anforderungen, der Know How-Transfer und die Prozessoptimierung zu nennen. Diese Vorteile kommen sowohl der Patientenversorgung als auch der Durchführung von Klinischen Studien zugute und lassen sich auch auf weitere Bereiche des Laborbetriebs übertragen. So finden zentrale Elemente der Validierung – wie Änderungskontrolle, Risikoanalyse und Funktionstest – bei der Planung und Durchführung von neuen Projekten Anwendung. Das Ergebnis sind transparente und gut strukturierte Prozesse in allen Bereichen des Labors.

Weitere Publikationen finden Sie unter www.dzkg-weiterbildung.de mit dem **QuickCode UF0001**.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
 FREIBURG



BRIGITTE HAAS – Autorin
 QMB, Abteilung Klinische Chemie
 Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetterstr. 55, D-79106 Freiburg
 Tel. +49 761 270 37 40
 E-Mail: brigitte.haas@uniklinik-freiburg.de
<http://zentrallabor.uniklinik-freiburg.de>



DIPL. INFORM. BERND KOCH
 IT-Koordinator, Abteilung Klinische Chemie
 Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg
 Tel.: +49 761 270 33 05
 E-Mail: bernd.koch@uniklinik-freiburg.de
<http://zentrallabor.uniklinik-freiburg.de>



DR. JOACHIM SCHOCH-BÖSKÉN
 jsb-validierung
 Zwischen den Bächen 9
 D-79618 Rheinfelden
 Tel.: +49 7623 79 49 82
 E-Mail: jsb-val@online.de
<http://www.jsb-validierung.de>