

Kapitel 11

VALIDERING INOM TRANSFUSIONSMEDICIN

Grundversion 2.0, utgiven 2012-12-12

Förslag till ändringar vid nästa revision lämnas till
agneta.taune-wikman@karolinska.se och jan-olof.hilden@lio.se

Huvudansvariga för Validering och verifiering inom transfusionsmedicin:

Version 1, revision 0, 1984: Lisbeth Messeter

(Kvalitetssäkring: Serologiska reagens och metoder)

Version 2, revision 0, 2012: Agneta Wikman och Jan-Olof Hildén

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1	DEFINITIONER	5
1.1	Validering.....	5
1.2	Kvalificering	5
1.3	Verifiering	5
1.4	Övriga definitioner	5
2	VALIDERING, KVALIFICERING, VERIFIERING: ALLMÄNNA KRAV	6
2.1	Kravspecifikationer	6
2.2	Tillverkarens uppgifter.....	6
2.3	Valideringsplan och dokumentation	6
2.4	Uppföljning och komplettering av utförd validering	7
2.5	Validering/verifiering av kvantitativa metoder.....	7
2.6	Validering/verifiering av kritiskt material	7
2.7	Validering/verifiering av processer.....	8
2.8	Checklista inför införande av ny metod	8
3	SPECIFIKA KRAV FÖR IMMUNHEMATOLOGI.....	8
3.1	Validering/verifiering.....	8
3.2	Validering/verifiering av utrustning.....	9
3.3	Blodgruppering	10
3.4	Fenotypning.....	10
3.5	Erythrocytantikroppsscreening	11
3.6	Direkt antiglobulintest, DAT	11
3.7	Titrering.....	11
3.8	Anti-D kvantifiering.....	12
4	SPECIFIKA KRAV FÖR BLODTAPPNING OCH BLODKOMPONENTER.....	12
4.1	Kvalificering av lokaler.....	12
4.2	Kvalificering av utrustning	12
4.3	Kvalificering av utrymmen för förvaring av blodenheter	13
4.4	Kvalificering av kritiskt material	14
4.5	Validering och verifiering av metoder för framställning av blodkomponenter	14
4.6	Validering av rutin för frisläppning av blodenheter.....	15
4.7	Validering av transportrutiner	15
5	VALIDERING AV DATORISERADE SYSTEM	16
6	REFERENSER	16

1 DEFINITIONER

1.1 Validering

- 1.1.1 Validering är en bekräftande undersökning för att visa att användbara/tillförlitliga resultat erhålls.
- 1.1.2 Validering: fastställande av dokumenterade och objektiva belägg för att de krav som definierats på förhand för särskilda förfaranden eller processer konsekvent kan uppfyllas (LVFS 2006:16, jfr. även SOSFS 2009:28 och direktiv 2004/33/EG).
- 1.1.3 *Validering* innebär en bekräftelse genom undersökning och framläggande av bevis att de särskilda kraven för en specifik, avsedd användning har uppfyllts. Om en metod är väldokumenterad t.ex. genom publikation i facktidskrift kan valideringen styrkas med en verifiering (SWEDAC DOC 01:55, senaste utgåva).
- 1.1.4 Valid – något som äger giltighet (SAOL).

1.2 Kvalificering

- 1.2.1 *Kvalificering* är en del av en validering och omfattar kontroll av att personal, lokaler, utrustning och material arbetar och fungerar som de ska och levererar förväntade resultat (jfr. LVFS 2006:16). Kvalificering av lokaler, utrustning och material tillämpas vid blodcentraler främst i samband med hantering av blodkomponenter.

1.3 Verifiering

- 1.3.1 Verifiering är en bekräftande undersökning för att visa att ett i förväg bestämt resultat erhålls.
- 1.3.2 *Verifiering* innebär en bekräftelse genom undersökning och framläggande av bevis att specificerade krav på metoden har uppfyllts (SWEDAC DOC 01:55, senaste utgåva).
- 1.3.3 Veritas (lat.) betyder sanning.

1.4 Övriga definitioner

- 1.4.1 *Klassningsmetod* – metod där svaret är binärt. Binära svar är t.ex. pos/neg, förenlig/oförenlig, finns/saknas. Metodexempel: Antikroppsscreening, MG-test, DAT.
- 1.4.2 *Identifieringsmetod* – metod där svaret är en benämning på det som identifierats. Svaret kan således anta fler än två olika värden. Antigennamn, antikroppsnamn och blodgruppsangivelser (Fya, anti-K, B RhD neg) är exempel på benämningar. Metodexempel: blodgruppering, antikroppsidentifiering.
- 1.4.3 *CE-märkning* – CE står för *Conformité Européenne*. Med CE-märkning intygar tillverkaren att produkten är framställd och kontrollerad i överensstämmelse med krav i tillämpligt EG-direktiv.

2 VALIDERING, KVALIFICERING, VERIFIERING: ALLMÄNNA KRAV

Validering kan göras av metoder och processer inklusive material, reagens och utrustning. Kvalificering omfattar den del av valideringen som rör kontroll av att lokaler, utrustning, material, system och utrustning fungerar enligt uppställda GMP-krav. Verifiering utförs vid ett laboratorium, som ska ta i bruk en metod eller rutin som har validerats vid ett annat laboratorium eller av tillverkaren/leverantören av ett instrument avsett för viss eller vissa metoder. Godkänd verifiering ska visa att ställda krav kan uppfyllas.

2.1 Kravspecifikationer

2.1.1 Inför upphandlingar av produkter och inför introduktion av ändrade metoder, processer och rutiner ska en genomtänkt kravspecifikation utföras och dokumenteras. Kravspecifikationen ska vanligen innehålla detaljerade *ska- och börkrav* avseende prestanda, kapacitet och kvalitet på produkten och eventuella datasystem.

2.1.2 Vid inköp och då det görs ändringar och uppdateringar av produkt och datasystem ska dokumentation av valideringar utförda av tillverkare/leverantör begäras. CE-märkning av produkter och instrument enligt Läkemiddelsverkets föreskrifter (LVFS 2003:11) om medicintekniska produkter och (LVFS 2001:7) om medicintekniska produkter för in vitro diagnostik krävs där det är tillämpligt. Lagen (2007:1091) om offentlig upphandling, LOU, måste följas.

2.2 Tillverkarens uppgifter

2.2.1 Tillverkaren/leverantören av reagens, apparatur och material har i regel utfört en validering. Användaren behöver då inte upprepa valideringen utan kan hänvisa till tillverkarens dokumentation, under förutsättning att den finns tillgänglig. En verifiering bör dock vanligen genomföras.

2.2.2 Ett reagens, en apparatur eller annat material som är CE-märkt ska användas och skötas enligt tillverkarens instruktioner. Tillverkaren tar då ansvar för att resultatet blir det utlovade.

Om reagenset, apparaturen eller materialet användas på annat sätt blir brukaren ansvarig för resultatet. Sådan användning måste därför alltid vara validerad, riskbedömd och uppfylla kraven i Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS2008:1) om användning av medicintekniska produkter i hälso- sjukvården.

2.3 Valideringsplan och dokumentation

2.3.1 Specifika krav kan ställas på reagens, metoder, apparatur, process, kritiskt material och datasystem. En validering/verifiering ska normalt utföras före ibruktagande, men omfattningen kan variera från mycket begränsad till omfattande. Resultatet ska dokumenteras.

2.3.2 En *valideringsplan* ska upprättas innan valideringen påbörjas. I den ska planerad omfattning och acceptanskrav anges.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

- 2.3.3 Ett *valideringsdokument* ska upprättas och innehålla uppgifter om vilka valideringskrav som har ställts upp innan valideringen påbörjas (valideringsplanen), vilket resultat valideringen gav (hur kraven uppfylldes) och vilken slutsatsen av detta blev.
- 2.3.4 Alla grundresultat ska sparas och förvaras tillsammans med valideringsdokumentet. Om speciella svårigheter eller problem uppstod under valideringen ska av valideringsdokumentet tydligt framgå hur dessa hanterats och lösts.
- 2.3.5 Det ska framgå vem som är ansvarig för utförande respektive godkännande av valideringen. Datum för i drifttagande ska om möjligt anges. I alla fall där resultatet kan påverka den medicinska kvaliteten och säkerheten ska godkännandet av valideringen göras av specialist i transfusionsmedicin.
- 2.3.6 Verifieringsdokument bör ställas upp enligt samma principer.

2.4 Uppföljning och komplettering av utförd validering

- 2.4.1 Valideringsdokumentet ska ange om valideringen ska följas upp och i så fall på vilket sätt och hur detta dokumenteras.
- 2.4.2 Om det vid uppföljning eller av annan anledning framkommer fakta som gör att valideringen behöver kompletteras ska detta dokumenteras med slutsats och godkännandeprocess. Dokumentationen ska bifogas originalvalideringen.

2.5 Validering/verifiering av kvantitativa metoder

- 2.5.1 Kvantitativa metoder används inom transfusionsmedicin huvudsakligen inom området blodkomponentkontroller (t.ex. cellräkningar, Hb-mätningar på olika nivåer). Många av dessa metoder är nära knutna till ett instrument som används inom annan specialitet, oftast klinisk kemi. En validering bör därför göras i nära samverkan med metodens/instrumentets huvudsakliga användare.
- 2.5.2 Om byte av metod också innebär byte av instrument bör valideringen av metoden ingå i valideringen av instrumentet. Validering vid byte av metod eller reagens ska visa att den nya tekniken/reagenset ger samma eller minst lika bra resultat som den tidigare. Man ska särskilt beakta att en metod/ett instrument är linjärt inom det område man avser mäta i, dvs. även innefattar mycket låga eller mycket höga värden. Det linjära området måste specificeras och prov med hög koncentration kan behöva spädas före mätning.

2.6 Validering/verifiering av kritiskt material

- 2.6.1 Processer och metoder där det ingår kritiskt material, dvs. material vars beskaffenhet kan påverka en process resultat, måste vara validerade. Tillverkarens validering kan användas om den finns tillgänglig. Om en egen validering görs bör ca 50 användningstillfällen ingå. För material som alltid ska fungera på ett preciserat sätt kan en uppföljning under drift göras för att öka valideringens säkerhet.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

2.7 Validering/verifiering av processer

- 2.7.1 Processer som är kritiska för resultat av en metod och kvaliteten på produkt eller tjänst bör valideras/verifieras. De kritiska momenten identifieras och valideringen inriktas på att verifiera kvaliteten på dessa moment.
- 2.7.2 Vid validering/verifiering av transporter av blodprov och blodkomponenter gäller det oftast att temperatur i transportboxar hålls inom accepterade gränser under aktuellt tidsintervall.
- 2.7.3 Vid validering/verifiering av rörpostsystem kan det vara att försändelsen går till rätt adress och tas emot inom en viss tid från att de skickats och att innehållet inte påverkas negativt.

2.8 Checklista inför införande av ny metod

Innan ny metod införs ska

- valideringsrapport vara skriven och godkänd,
- metodbeskrivning vara skriven och godkänd,
- provtagningsanvisningar vara skrivna och godkända,
- internkontroll finnas,
- anmälan till externt kontrollprogram vara gjord,
- för ev. utrustning ska loggbok inkl. handhavandebeskrivning finnas och vara godkänd,
- kunder vara informerade om förändring, i förekommande fall.

3 SPECIFIKA KRAV FÖR IMMUNHEMATOLOGI**3.1 Validering/verifiering**

- 3.1.1 För alla immunhematologiska metoder ska det finnas en hänvisning till hur de är validerade. En metod kan anses validerad om den är
- etablerad och generellt använd sedan lång tid och beskriven i allmänt accepterade handböcker,
 - publicerad i vetenskaplig tidskrift,
 - validerad vid regionblodcentral och tillämpas på samma sätt på annan blodcentral. En förutsättning är att kopia av regionblodcentralens valideringsdokument är tillgängligt på den andra blodcentralen.
- Ett eller flera av ovanstående krav ska vara uppfyllt. I alla andra fall behöver en lokal validering utföras.
- 3.1.2 I de fall en egen validering inte behöver genomföras ska en verifiering göras innan metoden tas i bruk.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

- 3.1.3 Vid *klassningsmetoder* ska valideringen vara så omfattande att metodens specificitet och sensitivitet kan beräknas. Antalet undersökta prov måste bestämmas i förhållande till andelen positiva utfall. Som tumregel kan man räkna med 100 prov vari ska ingå minst 20 % med positivt utfall.
- 3.1.4 Vid verifiering av en klassningsmetod bör minst 10 prov med positivt utfall ingå; antalet negativa bör minst vara lika många.
- 3.1.5 Vid validering av *identifieringsmetoder* bör cirka 25-30 prov undersökas. Vid verifiering av en identifieringsmetod räcker det att undersöka 5 (-10) prov.

3.2 Validering/verifiering av utrustning**3.2.1 Centrifug**

Minimikrav vid validering/verifiering av en ny centrifug är att de acceptanskrav man ställt i loggboken uppfylls avseende varvtal, tid och temperatur (ankomstkontroll). Om centrifugen är en avläsningscentrifug ska verifieringen också omfatta ett antal avläsningar. Om centrifugen är en tvättcentrifug för provrör ska verifieringen också omfatta kontroll av varje rörposition.

Antal och typ av avläsningar som ska ingå i verifieringen bestäms av ansvariga, men som regel räcker 5-10 tillämpningar om det inte är avvikelser från det förväntade.

3.2.2 Övrig utrustning

Övrig utrustning ska ankomstkontrolleras och valideras/verifieras enligt behov. På t.ex. inkubator och reagenskyl ska temperaturkontroll utföras innan de tas i drift.

3.2.3 Instrument för immunhematologiska undersökningar

Omfattningen av validering av ett instrument för immunhematologiska undersökningar beror på hur komplext systemet är och om reagensen som används är nya eller har använts tidigare i manuella rutiner eller i annat instrument. Validering från en regionblodcentral kan användas som bas och kompletteras med en lokal verifiering. Regionblodcentralens konklusion av valideringen ska finnas, så man kan fokusera verifieringen på eventuella svagheter i systemet.

Som regel bör en teknisk validering utföras och sensitivitet och specificitet bestämmas jämfört med befintlig metod för varje typ av laboratorieundersökning som ska introduceras på instrumentet.

Vid antigenbestämning bör starkt och svagt antigenuttryck ingå och vid antikroppsundersökning bör ett antal negativa reaktioner och positiva prov med olika antikropps specificiteter analyseras. Dessutom bör några positiva prov titreras för att jämföra känslighet vid detektion av olika antikroppar med befintlig metod.

Vid introduktion av automatiserade rutiner är överföring av resultat från instrumentet till bloddatasystemet ett kritiskt moment. Validering av överföring av resultat krävs för varje typ av laboratorieundersökning och möjliga avvikande resultat. En genomtänkt valideringsplan ska finnas.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

3.3 Blodgruppering

- 3.3.1 Vid validering/verifiering vid byte mellan metoder eller vid byte av reagens ska den nya tekniken/reagenset jämföras med den teknik/reagens som tidigare använts. Prov från varje ABO-grupp resp. RhD grupp ska ingå.
- 3.3.2 Om metoden används för gruppering av blodgivare ska även prov med svagt A antigen respektive svagt D antigen ingå.
- 3.3.3 Alla ABO och RhD reagens är i dagsläget CE-märkta och behöver därför inte valideras om de används enligt tillverkarens anvisningar. En verifiering av att det resultat som tillverkaren utlovar uppnås ska göras.
- 3.3.4 Om reagensen används på annat sätt än föreskrivet måste en validering, som visar att resultatet med den modifierade tekniken blir detsamma som med tillverkarens föreslagna teknik, genomföras. En sådan validering måste omfatta minst 30 prov där alla ger identiskt resultat mellan teknikerna för att det ska gå att säkert säga att inga skillnader föreligger. Om resultaten avviker kan den modifierade tekniken accepteras om den bedöms som tillfredsställande.
- 3.3.5 Då ett CE-märkt reagens anländer direkt från tillverkaren ska en ankomstkontroll göras för att dels kontrollera att rätt vara levererats, dels verifiera att de krav tillverkaren utlovar uppfylls, se även kap. 9.
- 3.3.6 Validering/verifiering av blodgruppering vid övergång från manuell till automatiserad metod är beskriven under avsnitt 3.2.3 Instrument för immunhematologiska undersökningar.

3.4 Fenotypning

- 3.4.1 Alla kommersiellt tillgängliga reagens är i dagsläget CE-märkta och behöver därför inte valideras om de används enligt tillverkarens anvisningar. En verifiering av att det resultat som tillverkaren utlovar uppnås ska göras. Om reagensen används på annat sätt ska valideringsrutin beskriven ovan följas.
- 3.4.2 Validering/verifiering vid byte av teknik t.ex. till kolonnagglutination eller byte mellan kolonnagglutinationsmetoder eller byte av reagens ska visa att den nya tekniken/reagenset ger samma eller minst lika bra resultat som den tidigare.
- 3.4.3 Då reagens mot antigen med hög respektive låg frekvens utvärderas kan det vara svårt att hitta tillräckligt många prov som ska ge negativt resp. positivt utslag. Som riktmärke kan ca 5 sådana prov användas.
- 3.4.4 Då ett CE-märkt reagens anländer direkt från tillverkaren ska en ankomstkontroll göras för att dels kontrollera att rätt vara levererats, dels verifiera att de krav tillverkaren utlovar uppfylls.
- 3.4.5 Validering/verifiering av fenotypning vid övergång från manuell till automatiserad metod är beskriven under avsnitt 3.2.3 Instrument för immunhematologiska undersökningar.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

3.5 Erytrocytantikroppsscreening

- 3.5.1 Validering/verifiering vid byte av teknik, t.ex. från rör eller mikrotiterplattor till kolonnagglutination eller byte mellan mikrotiterplattmetoder, kolonnagglutinationsmetoder eller byte av reagens, ska visa att den nya tekniken ger samma eller minst lika bra resultat som den tidigare.
- 3.5.2 Om mätprincipen är ny (t.ex. erytrocytinbindning till IgG i stället för agglutination) måste en mer omfattande validering göras där specificitet och sensitivitet kan beräknas. Cirka 300 prov negativa med tidigare teknik och cirka 20-25 prov som givit positivt utslag i tidigare teknik bör ingå.
- 3.5.3 Alla positiva resultat behöver vid utredning inte ha resulterat i en specifik erytrocytantikropp. Hur dessa reagerar i den nya metoden kan ge värdefull upplysning.
- 3.5.4 Olika tekniker har olika känslighet för olika antikroppar, därför bör prov med specifika antikroppar inom kliniskt viktiga blodgruppssystem som Rh, Kell, Duffy, Kidd och MNS ingå. Känsligheten bör testas genom undersökning av genom titrering utspädda antikroppar.
- 3.5.5 Även om mätprincipen inte är ny bör validering/verifiering genomföras för lämpliga delar av den beskrivna proceduren.
- 3.5.6 Validering/verifiering av erytrocytantikroppsscreening vid övergång från manuell till automatiserad metod är beskriven under avsnitt 3.2.3 Instrument för immunhematologiska undersökningar

3.6 Direkt antiglobulintest, DAT

- 3.6.1 Vid validering/verifiering vid byte av metod för DAT från rör till kolonnagglutination eller byte mellan kolonnagglutinationsmetoder eller byte av reagens (t.ex. bredspektrigt AHG från annan tillverkning) ska jämförelse göras med tidigare metod.
- 3.6.2 Eftersom DAT är ett diagnostiskt prov där resultatet kan ha klinisk relevans måste valideringen/verifieringen göras så omfattande att sensitivitet och specificitet kan beräknas. Även om valideringen visar att sensitiviteten ökar vid införande av ny teknik/nytt reagens måste detta vägas mot förändringen i specificiteten.
- 3.6.3 Information ska ges till beställare om förändringar i diagnostisk sensitivitet och specificitet.

3.7 Titrering

- 3.7.1 Titrering är en semikvantitativ metod som dock klassas som kvalitativ. Som kvalitativ metod kan den ses som en klassningsmetod på olika nivåer där resultatet är binärt på respektive steg. Reciproka värdet på det sista spädningssteg som enligt uppställda kriterier klassas som positivt är titervärdet.
- 3.7.2 Validering/verifiering av titrering vid byte till kolonnagglutination eller byte mellan kolonnagglutinationsmetoder eller byte av reagens ska visa att den nya tekniken/reagenset ger jämförbara resultat med den tidigare.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

- 3.7.3 Eftersom titrering är ett diagnostiskt prov som påverkar det kliniska handlandet bör man undvika att ett teknikbyte åstadkommer en ändring av titernivåerna. För att säkert kunna uttala sig om att gamla och nya tekniken/reagenset ger jämförbara resultat behöver minst 30 prov undersökas. Bland dessa måste prov med antikroppar på olika titernivåer och med vid graviditet relevant klinisk betydelse ingå.
- 3.7.4 En bestämning av reproducerbarheten mellan olika samtidigt titreringsprov av samma prov (intra-assay variation) och titrering av samma prov vid olika tillfällen (inter-assay variation) bör ingå i valideringen.
- 3.7.5 Om teknikbyte innebär förändrade titreringsresultat är det viktigt att ge information till beställare om förändringen.

3.8 Anti-D kvantifiering

- 3.8.1 Valideras/verifieras på samma sätt som en kvantitativ metod. En viktig del av valideringen är jämförelse mellan metodens värden, titervärden och det kliniska utfallet av den graviditet som följts med anti-D kvantifiering (klinisk relevans).
- 3.8.2 Vid nyetablering av metoden bör jämförelse med annan/andra utförare av metoden ingå i valideringen. Beräkning av intraassay och interassay variation bör ingå. CV ska anges.

4 SPECIFIKA KRAV FÖR BLODTAPPNING OCH BLODKOMPONENTER**4.1 Kvalificering av lokaler**

- 4.1.1 Innan *tappningslokaler* tas i bruk ska kontrolleras att utrymmen dit blodgivare har tillträde är klart skilda från andra lokaler, t.ex. lokaler för laboratorieverksamhet och blodförvaring samt lokaler dit patienter har tillträde. Lokalerna ska utformas så att säkerheten för blodgivare, personal och tappade blodkomponenter kan hållas hög.
- 4.1.2 Detaljerade krav på givarsäkerhet och sekretess, miljökontroll, temperatur, underhåll, skyltning m.m. finns i kap. 3.
- 4.1.3 Innan *lokaler för blodkomponentframställning* tas i bruk ska kontrolleras att kraven på luftmiljö, arbetsmiljö och arbetarskydd, underhåll och lokalvård, tillträdesbegränsning, m.m., kan upprätthållas, se kap. 4.
- 4.1.4 Lokalerna ska vara så utformade att blodtappning–transport–blodkomponentframställning–ev. bestrålning eller patogeninaktivering–förvaring samt frisläppning till fritt lager kan göras i en logisk följd och utan s.k. korsande linjer.

4.2 Kvalificering av utrustning

- 4.2.1 Utrustningen ska uppfylla kraven för medicintekniska produkter i Läkemedelsverkets föreskrifter. Normalt är utrustning som används vid blodcentraler kvalificerad av tillverkaren/leverantören och i regel blir blodcentralens uppgift att verifiera att blodcentralens användning av utrustningen uppfyller ställda krav.
- 4.2.2 *Blodvagnar* ska uppfylla funktionskraven enligt kap. 3, särskilt gäller kontroll av att angivelse av vikt och tidsåtgång samt avstängningsfunktion fungerar korrekt.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

- 4.2.3 *Centrifuger för blodpåsar* ska vid installation kontrolleras ha tydlig apparatbeskrivning och handhavarinstruktion. Kontroll av inställda centrifughastigheter, centrifugeringstider och temperatur utförs i regel av leverantörens eller sjukhusets tekniker och ska dokumenteras.
- Blodcentralens verifiering bör innefatta kontroll av att inställda hastigheter och tider ger blodkomponenter som uppfyller ställda krav. Verifieringen ska dokumenteras och bör ha samma innehåll och omfattning som motsvarar produktkontroll av blodkomponenter under en månad enligt kap. 5 bilagorna 1 och 2.
- 4.2.4 *Automatisk utrustning för blodkomponentframställning* (blodpressar) ska före ibruktage kontrolleras fungera enligt apparatbeskrivning och handhavandeinstruktion. Framställda blodkomponenter ska uppfylla uppställda krav. Flödes hastigheter, separationstider och felindikeringsfunktioner ska kontrolleras överensstämma med fabrikantens specifikationer. Slangsvetsar, inbyggda i utrustningen såväl som separata, ska testas med avseende på täthet och hållfasthet.
- 4.2.5 *Svets för sterilkoppling* av slangar ska verifieras fungera väl med de slangar som används vid blodcentralen. Svetsar mellan slangar fyllda med vätska, mellan vätskefylld och tom slang samt mellan tomma slangar, minst 5 svetsar av varje typ, bör testas under tryck för kontroll av svetsfogens täthet och hållfasthet.
- 4.2.6 Vid installation av en *bestrålningsutrustning* avsedd för bestrålning av blodkomponenter görs en dosinmätning av strålskyddsfysiker för att kontrollera dosfördelningen i och den absoluta stråldosen mitt i bestrålningsbehållaren. Blodcentralens verifiering omfattar kontroll av att blodkomponenter packade på olika sätt och på olika nivå i behållaren erhåller minst den avsedda dosen.
- 4.2.7 *Plasmafrysare* för snabbfrysning av plasma. Verifieringen omfattar kontroll av att temperaturen i plasman når till kärntemperaturen, -30°C inom en timme. Kontrollen ska utföras vid samtidig infrysning av det antal plasmaenheter som kan bli aktuellt i rutinen. Plasmatemperaturen kan kontrolleras genom att placera temperaturprobe mellan två plasmapåsar, som innehåller ca halv volym av motsvarande volym som normalt ska frysas in.
- 4.2.8 *Plasmatinare* avsedd för att tina plasma för transfusion. Den av tillverkaren eller leverantören rekommenderade inställningen av tid för tining ska verifieras ge önskat resultat, att efter avslutad tining är plasmaenheten helt tinad och fortfarande kall.
- 4.3 Kvalificering av utrymmen för förvaring av blodenheter**
- 4.3.1 Alla förvaringsutrymmen för blodenheter avsedda för transfusion eller för tillverkning av läkemedel ska kontrolleras ha tillräcklig kapacitet, funktionellt och utrymmesmässigt, för säker förvaring av blodenheter även under toppbelastning.
- 4.3.2 System för övervakning och registrering av temperatur ska finnas och kontrolleras fungera enligt uppställda krav. *Blodkylrum* och *blodkylskåp* ska dessutom kontrolleras ha jämn temperaturfördelning i hela utrymmet. Vid installation ska en temperaturgradient utföras, dvs. temperatur mäts på olika nivå och olika punkter i kylutrymmet. Sensor/er ska placeras så att en representativ temperatur mäts.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

4.3.3 *Larmsystem* ska kontrolleras fungera och med bevakning dygnet runt. Larm ska verifieras på hög och låg larmnivå. Anslutningen till sjukhusets reservkraftssystem ska kontrolleras och funktionstestas.

4.3.4 Före ibruktagande ska kontrolleras att instruktioner finns för temperaturgränser, fortlöpande underhåll, service, skötsel och rengöring samt för handhavande, inklusive vad som får förvaras i utrymmet och hur blodenheter i fritt lager och andra blodenheter ska hållas säkert åtskilda, se kap. 6.

4.4 Kvalificering av kritiskt material

4.4.1 Material som används för framställning av blodkomponenter avsedda för transfusion eller tillverkning av läkemedel ska uppfylla gällande krav för medicintekniska produkter och kraven på de framställda blodkomponenternas hållbarhet och säkerhet. Tillverkaren utför kvalificering av produkten och ansvarar för att kraven uppfylls samt dokumenterar att varje tillverkningsbatch har frisläppts efter föreskrivna kontroller. Material ska ha CE-märkning eller uppfylla krav i motsvarande standarder.

Blodcentralens uppgift blir att i samband med upphandling utföra en verifiering av att materialet fungerar som avsett i den egna verksamheten. Inför ibruktagande ska också verifieras att rutinen innehåller anvisningar om utförande av ankomstkontroll av nyanlända satser av kritiskt material.

4.4.2 *Blodpåssystem* och dess egenskaper utvärderas i samband med

- blodtappningen, hur nålen fungerar vid venpunktion, nålskyddet, ev. provtagningspåse och hanterbarheten dvs. plastens karaktär och hur tappningspåsen passar på tappningsvaggor,
- centrifugeringen, hur påsen med satellitpåsar och ev. inkluderade filter fungerar vid packning i centrifugkoppar, möjlighet att centrifugera utan skador på påsen eller slangarna,
- komponentuppdelningsprocessen, hanterbarheten vid montering i pressar, brytande av brytstift, hur slangarna fungerar i sterilsvetsningssituationen,
- aferestappning, hanterbarhet vid montering av påssystem med separationsenhet och slangar, kontroll av inställningar, larmfunktion och varningsmeddelanden, pumpars och detektorers funktion, tidsåtgång, flöden och erhållen volym av framställda blodkomponenter.

Dessutom ska kontrolleras att framställda blodkomponenter uppfyller ställda kvalitetskriterier för blodkomponentkontroller enligt kap. 5. Denna kontroll ska ha minst samma innehåll och omfattning som anges i kap. 5 för komponentkontroll under en månad.

4.5 Validering och verifiering av metoder för framställning av blodkomponenter

4.5.1 Grundläggande är att kvaliteten hos blodkomponenter påverkas av såväl val av blodpåssystem inklusive filter och förvaringspåsar, tillsatslösningar som processteknik. Dessa faktorer ska betraktas som en helhet. Av detta skäl måste valideringar och verifieringar i allt väsentligt utföras enligt samma metod och med samma material, som är avsett att användas i den egna verksamheten.

Kap. 11 Validering inom**Transfusionsmedicin**

Huvudansvariga:

Agneta Wikman, Jan-Olof Hildén

4.5.2 Validering av metoder som omfattar nya material, förvaringslösningar, ny metodik för framställning eller ny typ av förvaring, ska valideras med avseende på framställda blodkomponenters sammansättning av celler, plasmaproteiner, salter och näringsämnen för cellerna. Förvaringsstudier som karakteriserar cellmetabolism, cellfunktion, cellsönderfall och förändring av ytstrukturer ska utföras. Sterilitetskontroller och i vissa sammanhang *in vivo*-studier ska utföras. De framställda och förvarade blodkomponenterna ska uppfylla minst de för respektive blodkomponent uppställda kraven.

Denna validering ska följa de detaljerade valideringsrekommendationerna i Europarådets *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components* och utföras av verksamheter med tillräckliga resurser och hög vetenskaplig kompetens, i regel i samarbete tillverkare av det material och de lösningar som ingår i metoden. Se vidare kap. 5

4.5.3 En blodcentral som avser att ta i bruk en ny metod, validerad enligt ovan eller sedan lång tid etablerad och kontrollerad vid en annan blodcentral, ska utföra en verifiering för att bekräfta att metoden ger förväntade resultat. Verifieringen ska omfatta minst samma innehåll och antal blodenheter som ingår i kontrollen av respektive blodkomponent under en månad enligt kap. 5.

4.6 Validering av rutin för frisläppning av blodenheter

4.6.1 I frisläppningsprocessen ingår kontroll av att alla kritiska moment under framställningen – från godkännande av blodgivare för tappning till färdig och kontrollerad blodenheter – har godkänts och signerats av personal med behörighet och att obligatoriska laboratorieundersökningar har utförts med godkänt resultat. I regel utförs denna kontroll med hjälp av bloddatasystemet, som för frisläppning kräver att godkännande av alla kritiska moment är dokumenterat. Se kap. 6.

4.6.2 Validering av frisläppningsprocessen ska omfatta

- validering av datarutinen för frisläppning, jfr. avsnitt 5 nedan,
- kontroll av att uppgifter om godkännande och signering av de kritiska momenten under framställningen är lättillgängliga,
- validering av rutinerna för överföring av resultat av kontrollgrupperingar och resultat av obligatoriska mikrobiologiska laboratorieundersökningar till bloddatasystemet,
- validering av rutinen för den manuella hanteringen av blodenheter, att frisläppning kan utföras utan störningsmoment och utan risk för förväxlingsfel samt att rutinen säkerställer att endast frisläppta blodenheter placeras i fritt lager,
- riskanalys, som bör ta hänsyn särskilt till avvikelser rapporterade till det nationella blodövervakningssystemet BIS.

4.7 Validering av transportrutiner

4.7.1 Vid validering/verifiering av rutiner för transport av blodkomponenter ska säkerställas att

- temperatur i transportbehållare hålls inom accepterade gränser under aktuella tidsintervall och volym av blodenheter, transportförhållanden och yttertemperaturer,
- transportboxar och kylelement är kvalificerade för de typer av transporter de ska användas för,
- uppgifter om transport och transporterade blodenheter registreras hos avsändare och mottagare,
- innehåll i ev. avtal med transportföretag ska vara kända av berörd blodcentralspersonal,
- transportförhållande, transportboxar och kylelement samt i förekommande fall registrering av temperatur och tidsintervall uppfyller kraven i kap. 6.

5 VALIDERING AV DATORISERADE SYSTEM

- 5.1.1 Validering/kvalificering och verifiering utförs före ibrukttagande av ett nytt bloddatasystem, uppgradering av ett befintligt bloddatasystem, interface mellan bloddatasystemet och labdatasystem och mjukvaruprogram i olika instrument. Dessutom tillkommer elektroniska svars- och beställningsrutiner.
- 5.1.2 Det ska finnas skrivna validerings- och testplaner. Ansvar ska definieras, för samarbete vid valideringarna av datasystemet, mellan IT-enheter och operativ personal. Vanligen utförs de tekniska valideringarna/kvalificeringarna av datasystemet av IT-personer som kan vara externa, på sjukhusnivå eller på kliniknivå.
- 5.1.3 Funktionell datavalidering ska utföras av personal på de avdelningar som berörs.
- 5.1.4 Det ska finnas en rutin för verifiering av uppgradering av mjukvaruprogram i instrument, även om validering är utförd av leverantören.
- 5.1.5 Ansvariga för godkännande av olika datavalideringar ska vara identifierade.

6 REFERENSER

Kap. 13, Lagar, föreskrifter, EG-direktiv och rekommendationer.

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components.

Council of Europe, senaste upplagan.

Validering/verifiering av kvantitativa och kvalitativa metoder – Vägledning.

SWEDAC DOC 01:55, senaste utgåvan.

EN ISO 15189, Bilaga B (informativ) Laboratorieinformationssystem (LIS).