

Kliniske Immunologiske Standarder

Anbefalinger relateret til autolog transplantation af hæmatopoietiske stamceller

Kliniske immunologiske standarder, anbefalinger relateret til autolog transplantation af hæmatopoietiske stamceller

© 2021 Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Version 1.0, 10/5 2022

Redaktion, version 1.0:

John Bæch, Kristina F. Rasmussen, Christian Nielsen, Susanne G. Sækmose, Pernille Andersen, Eva Haastrup, Randi Berg, Stine Fogsgaard, Betina Samuelson Sørensen

Indhold

Indledning	4
Kapitel 1 Lovgivning og vævscentertilladelse.....	6
1.100 Generelt.....	6
1.200 Lovgrundlag	6
1.300 Tilladelse til vævscentervirksomhed.....	6
1.400 Sporbarhed	6
1.500 Indberetning af bivirkninger og alvorlige utilsigtede hændelser	7
1.600 Indberetning af aktiviteter.....	7
1.700 Tilsyn	7
1.800 Frivillig akkreditering	7
Kapitel 2 Kvalitetsstyringssystem	7
2.100 Generelt.....	7
Kapitel 3 Lokaler og udstyr	8
3.100 Lokaler og udstyr til stamcellehøst og transplantation.....	8
3.200 Lokaler og udstyr til forarbejdning og opbevaring af stamceller	8
3.300 Lokaler og udstyr til opbevaring af stamceller	9
Kapitel 4 Donorudvælgelse	9
Kapitel 5 Udtagning af celler	9
5.100 Principper for leukaferese.....	9
5.200 Aferesekatetre	10
5.300 Mobiliseringsstrategier	10
5.400 CD34+ måling og timing af leukafereseopstart.....	10
5.500 Høsteffektivitet	11
Kapitel 6 Processering	12
6.100 Volumenreduktion	12
Kapitel 7 Konservering og opbevaring af autologe hæmatopoietiske stamceller	12
7.100 Sammensætning af frysemedium	12
7.200 Tilsætning af frysemedium	12
7.300 Fryseposer	12
7.400 Nedfrysningprocedure	13
7.500 Fryseopbevaring	13
7.600 Arkivmateriale	13
7.700 Etikettering	13
7.800 Opbevaring	13

7.900	Smitemarkører	13
7.910	Forbytning.....	13
7.920	Holdbarhed.....	14
Kapitel 8	Donortestning og frigivelsestestning	14
8.100	Generelle krav	14
8.200	Donortestning	14
8.300	Frigivelsestest.....	15
Kapitel 9	Nødprocedurer.....	16
9.100	Nødprocedurer og aftaler vedrørende ophør af virksomhed	16

Indledning

Det klinisk immunologiske fagområde omhandler blodbanksvirksomhed, transfusionsmedicin, celle- og vævsbankvirksomhed, transplantationsmedicin og immunologisk diagnostik.

For blodbanksvirksomhed og transfusionsmedicin findes en, af Dansk Selskab for Klinisk Immunologi (DSKI), udarbejdet standard, som beskriver god praksis for denne del af specialets virksomhed, DSKIs Transfusionsmedicinske Standarder, TMS.

Klinisk Immunologiske Standarder er tilsvarende udarbejdet af DSKI med henblik på at beskrive standardprocedurer, sikkerhedsregler og øvrige forhold, der anses for god praksis i forhold til celle- og vævsbankvirksomhed i sammenhæng med transplantationsmedicin. Version 1.0 indeholder primært anbefalinger relateret til autolog transplantation af hæmatopoietiske stamceller, hvorimod standarder for allogen transplantation af hæmatopoietiske stamceller og organtransplantation ikke indgår.

Standardernes formål er, at sikre en ensartet, høj kvalitet i procedurer for høst, håndtering, nedfrysning og opbevaring af autologe stamceller. Standarderne er udarbejdet med fokus på komponenterne, hvorimod generelle rekommandationer for stamcellemobilisering og højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation hos voksne er udarbejdet i samarbejde med Dansk Hæmatologisk Selskab. Der vil for visse emner være et vist overlap.

Indeværende standarder beskriver og afspejler, i et vist omfang, den tilgrundliggende lovgivning, som de ansvarlige ledere af vævscentre til enhver tid har pligt til at være orienterede om og indrette virksomheden efter.

Immunologisk diagnostik er kun medtaget for analyser, der relaterer sig til stamcelletransplantation. For både disse analyser samt hovedparten af det øvrige analyserepertoire inden for det klinisk immunologiske fagområde gælder, at landets fem regionale afdelinger er akkrediterede af DANAK jf. DS/EN ISO 15189. Afdelinger, som varetager allogen stamcelletransplantation, er endvidere akkrediterede jf. JACIE.

I teksten anvendes ordene *skal* og *bør*, for at skelne mellem hvad anses at være obligatoriske minimumskrav og tilrådelige anbefalinger.

Redaktionen af denne første udgave af Klinisk Immunologiske Standarder er udarbejdet af Udvalg for transplantation med hæmatopoietiske stamceller. Kommentarer og forslag til ændringer kan sendes til formanden for dette udvalg.

DANSK SELSKAB FOR KLINISK IMMUNOLOGI

Udvalg for transplantation med hæmatopoietiske stamceller (autolog)

Randi Berg (formand)

John Bæch

Pernille Andersen

Eva Haastrup

Christian Nielsen

Kristina F. Rasmussen
Susanne G. Sækmose
Stine Fischer Fogsgaard
Betina Samuelson Sørensen

Kapitel 1 Lovgivning og vævscentertilladelse

1.100 Generelt

- 1.100 Vævscentre, der opsamler, procederer, opbevarer og distribuerer humane væv og celler, skal have en vævscentertilladelse.
- 1.110 Vævscenteret skal efterleve de i Vævsloven tilhørende bekendtgørelser og til enhver tid opstillede regelsæt.
- 1.120 Vævscenteret inspiceres initielt og efterfølgende regelmæssigt af Styrelsen for Patientsikkerhed for at sikre, at vævscenteret opfylder ovennævnte regelsæt.

1.200 Lovgrundlag

- 1.200 En vævscentervirksomhed er reguleret af Vævsloven og tilhørende bekendtgørelser, jf. <https://stps.dk/da/tilsyn/blod,-vaevceller-og-organer/vaev-og-celler/tilladelse-til-at-haandtere-humane-vaev-og-celler>
- 1.210 Vævsloven er udsprunget af tre europæiske direktiver, der alle sætter standarder for kvalitet og sikkerhed ved udtagning, testning, forarbejdning, konservering, opbevaring, distribution samt import og eksport af f.eks. knogler, brusk, hjerteklapper, hornhinder, stamceller og sædceller – under ét kaldet humane væv og celler.
- 1.220 Lovens formål er i nærværende nationale standard, at fastsætte ensartede og høje kvalitets- og sikkerhedskrav til håndtering af humane væv og celler.
- 1.230 Vævscenteret skal efterleve Sundhedsloven, som gælder for alle instanser, der har et virke inden for sundhedsvæsenet

1.300 Tilladelse til vævscentervirksomhed

- 1.300 Vævscenteret skal have et kvalitetssystem, som underbygger de krav til sikkerhed og kvalitet omkring håndtering af celler og væv, som Vævsloven foreskriver.
- 1.310 Vævscenteret skal være organiseret med en medarbejder, som er den ansvarlige person for vævscenteret og derudover tilstrækkeligt med kvalificerede medarbejdere, der har kompetence inden for de opgaver, der skal udføres.
- 1.320 Vævscenteret skal have egnede lokaler og udstyr.

1.400 Sporbarhed

- 1.400 Vævscenteret skal have et system for sporbarhed.
- 1.410 Alt anvendt udstyr, utensilier og reagenser, der indgår i de procedurer der anvendes skal registreres.

1.420 Der skal være etableret et produktidentifikationssystem, som kan spore produktet fra testning og udtagning, over til det færdige produkt. Nationalt anvendes et ISBT donor- og produktkode-identifikationssystem. Skal produktet udleveres til et andet transplantationscenter skal produktet være mærket med en SEC-kode (Single European Code)

1.500 Indberetning af bivirkninger og alvorlige utilsigtede hændelser

Vævscenteret er forpligtet til at indberette alvorlige utilsigtede hændelser og bivirkninger, som kan have indflydelse på de udtagne cellers kvalitet og sikkerhed. Indberetningen sker til Sundhedsstyrelsen.

1.600 Indberetning af aktiviteter

Vævscenteret skal én gang årligt indberette vævscenterets vævsaktiviteter til Styrelsen for Patientsikkerhed.

1.700 Tilsyn

1.700 Styrelsen for Patientsikkerhed foretager, med regelmæssigt interval, inspektion af vævscenteret. Ved flytning af centeret eller større lokale ændringer skal Styrelsen for Patientsikkerhed informeres.

1.800 Frivillig akkreditering

1.800 Vævscenteret kan på frivillig basis søge JACIE-akkreditering, som er en akkrediteringsenhed organiseret under European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). JACIE (The Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT) er et non-profit europæisk akkrediteringsorgan, som blev etableret i 1998. Formålet med JACIE er at fremme og højne kvaliteten og sikkerheden inden for hæmatopoietisk stamcelletransplantation og cellulær terapi.

Kapitel 2 Kvalitetsstyringssystem

2.100 Generelt

2.100 Blodbank- og vævscentervirksomheder er underlagt lovgivning, som stiller krav til virksomhedens kvalitetsledelsessystem samt kvalitets- og sikkerhedskrav til virksomhedens produkter.

2.110 Kvalitetsledelsessystemet omfatter kvalitetsstyring, kvalitetssikring, fortløbende forbedring af kvaliteten, personalets uddannelse og træning, lokaler og udstyr, utensilier, dokumentation, dokumentstyring, kvalitetskontrol, tilbagekaldelser og reklamationer, ekstern og intern audit, validering, præstationsprøvnings, opgaver udlagt i kontrakt og korrigerende handlinger som følge af afvigelser.

- 2.120 Alle procedurer, lokaler og udstyr, der har indflydelse på produkternes kvalitet og sikkerhed, skal valideres før de tages i brug, og derefter revalideres med regelmæssige mellemrum, der fastsættes ud fra aktiviteterne. Kritisk udstyr, utensilier og reagenser skal være CE mærket.

Kapitel 3 Lokaler og udstyr

3.100 Lokaler og udstyr til stamcellehøst og transplantation

- 3.100 Udtagning af stamceller og reinfusion/transplantation skal foregå i passende faciliteter med tilstrækkelig plads til at sikre, at opgaverne kan udføres på en korrekt og patientsikker måde.
- 3.110 Identifikation af patienten skal kunne finde sted uden tilstedeværelse af uvedkommende, så personfølsomme informationer ikke deles, og der skal sikres mod uautoriseret adgang til sådanne informationer.
- 3.120 Belysning og ventilation bør være egnet til formålet. Der bør være adgang til håndvask og relevant beskyttelsesudstyr i forhold til nedbrydningsdampe (fra udåndingsluft fra patienten) fra DMSO.
- 3.130 Der skal sikres passende renlighed i lokaler, hvor udtagning og transplantation af celler varetages, så risiko for kontaminering fra det omgivende miljø minimeres.
- 3.140 Der skal være mulighed for at udstyr, utensilier og reagenser til brug ved procedurerne kan opbevares sikkert og i passende lokaler, med mulighed for aflåsning, så uautoriseret adgang forhindres, når udstyret ikke anvendes. Der skal sikres et passende renhedsniveau for opbevaring.
- 3.150 Udstyr, der anvendes til høst eller optøning, skal valideres, regelmæssigt kontrolleres og serviceres jf. producentens anvisning. Udstyret skal i passende omfang være udstyret med alarmfunktioner, som påviser fejl og defekt funktion.
- #### 3.200 Lokaler og udstyr til forarbejdning og opbevaring af stamceller
- 3.200 Forarbejdning af stamceller med risiko for eksponering fra det omgivende miljø, må udelukkende finde sted i områder med luftkvalitet defineret som klasse A i den europæiske vejledning for god fremstillingspraksis (GMP), i et baggrundsmiljø der mindst svarer til GMP klasse D.
- 3.210 Lokaler til forarbejdning af celler skal overholde gældende krav til belysning, ventilation og luftskifte, trykdifferencer og adgangskontrol, så det sikres at lokalet vedvarende overholder påkrævede standarder.
- 3.220 Kritiske parametre (partikeltal, mikrobiologisk test mv.) skal regelmæssigt kontrolleres for at sikre, at de specificerede krav til lokalet overholdes.

3.230 Udstyr, der anvendes i forbindelse med forarbejdning og nedfrysning skal valideres, regelmæssigt kontrolleres og serviceres, jf. producentens anvisning. Udstyret skal i passende omfang være udstyret med alarmfunktioner, som påviser fejl og defekt funktion.

3.300 Lokaler og udstyr til opbevaring af stamceller

3.300 Der skal være opbevaringslokaler til rådighed, hvor stamcellekomponenter kan opbevares sikkert og med adgangskontrol, så uautoriseret adgang hindres.

3.310 Udstyr, der anvendes til opbevaring, skal valideres, regelmæssigt kontrolleres og serviceres jf. producentens anvisning. Udstyret skal i passende omfang være udstyret med alarmfunktioner og overvågning, som påviser fejl og defekte funktioner.

3.320 Det skal være muligt at sikre tydelig adskillelse mellem stamcellekomponenter i karantæne og frigivne komponenter, og der skal endvidere være et særskilt opbevaringsområde for komponenter, der kan give risiko for krydskontaminering.

Kapitel 4 Donorudvælgelse

4.100 Autologe donorer henvises fra behandlende afdeling, der også har ansvaret for at vurdere om donor helbredsmæssigt er i stand til at gennemføre aferese. Høst af autologe hæmatopoetiske stamceller gennemføres altid ved leukaferese, forudgået af G-CSF mobilisering.

4.110 Der skal foreligge samtykke til afereseprocedure og transplantation.

Kapitel 5 Udtagning af celler

5.100 Principper for leukaferese

5.100 Den hyppigst anvendte metode for opsamling (høst) af hæmatopoietiske stamceller er leukaferese. Metoden anvendes både i forbindelse med allogene og autologe transplantationsforløb. Målet er opnåelse af så højt antal CD34+ stamceller som muligt, samtidig med at tilblanding af øvrige celletyper minimeres.

5.110 Celleopsamling baserer sig på det grundlæggende princip om udnyttelse af cellers forskellige vægtfylde.

5.120 Der findes to systemer i anvendelse til stamcellehøst, baseret på henholdsvis intermitterende versus kontinuerlig opsamling. Leukocytter inklusiv CD34+ hæmatopoietiske stamceller opsamles. Øvrige celler, samt plasma, returneres til patienten. Processen kan løbende optimeres ved finjustering af aferesemaskinens indstillinger under proceduren. På nyere apparatur foregår denne finjustering automatisk via optiske sensorer.

5.200 Aferesekatetre

5.200 Stamcellehøst kan foretages via perifer eller central adgang. Perifer adgang kan anlægges ultralydsvejledt. Ved centralt kateter anvendes et stift dobbeltløbet kateter, f.eks. Quintonkateter.

5.300 Mobiliseringsstrategier

5.300 Der findes overordnet tre forskellige mobiliseringsstrategier:

5.310 Steady state mobilisering

Ved steady state mobilisering forstås anvendelse af G-CSF alene over 4-7 dage, hvorefter aferese kan påbegyndes.

5.320 Kemo-G-CSF mobilisering

Ved kemo G-CSF mobilisering forstås anvendelse af G-CSF i forlængelse af behandling med kemoterapi (priming). Det er velkendt, at antallet af cirkulerende hæmatopoietiske stamceller stiger i forbindelse med knoglemarvsregeneration efter kemoterapi. Kemo-konditioneringsregimet er sygdomsspecifikt.

5.330 Anvendelse af Plerixafor

Plerixafor er indregistreret til anvendelse sammen med G-CSF til stamcellemobilisering hos patienter med lymfom og myelomatose. EMA-godkendelsen baserer sig på anvendelse til såkaldte "poor-mobilizers".

5.400 CD34+ måling og timing af leukafereseopstart

5.400 Identifikation af stamceller

Der er generelt konsensus om at ekspresion af molekylet CD34 definerer en celle som værende en hæmatopoietisk stamcelle. Der bør dog skelnes mellem termerne 'CD34+ celler' og 'stamceller', da en CD34+ cellepopulation indeholder funktionelt meget forskellige CD34+ subpopulationer. Fordelingen af disse afhænger af kilden, patologi, behandling, høstprocedure, samt ex vivo behandlingen af cellerne. Trods dette, er der i litteraturen bred enighed om, at markøren CD34+ er en velegnet surrogatmarkør til identifikation af selvfornyende, pluripotente hæmatopoietiske stamceller.

5.410 Måling af CD34+ celler

ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) flowcytometrisk gating strategi med single-platform assay bør anvendes til måling af CD34+ celler.

5.420 Opstart af leukaferese

Antal CD34+ celler i perifert blod, målt samme morgen som leukafereseopstart eller dagen før, afgør hvorvidt leukaferese opstartes:

- < 10 CD34+ celler/ μ L: Sjældent opstart af leukaferese, men kan overvejes afhængigt af patient/diagnose.
- 10-20 CD34+ celler/ μ L: Opstart af leukaferese afhænger af patientens mobiliseringskinetik.
- >20 CD34+ celler/ μ L: Sædvanligvis opstart af leukaferese.

5.500 Høsteffektivitet

5.500 Høsteffektivitet (collection efficiency, CE) angiver, hvor stor en procentdel af perifere cirkulerende CD34⁺ celler, der opsamles under en stamcellehøst i forhold til volumen af procederet blod. Studier har vist en lineær sammenhæng mellem præ-leukaferese perifert CD34+ tal og indholdet af CD34+ celler i produktet. Dette dog uden hensyntagen til det procederede blodvolumen.

5.510 Beregning af høsteffektivitet

Høsteffektivitet kan udregnes på to måder. Én metode, hvor der tages hensyn til post-aferece CD34+ tal i perifert blod (benævnes i litteraturen CE1) samt en metode, hvor der ikke tages hensyn til post-aferece CD34+ tallet i perifert blod (benævnes CE2). Som standard i Danmark anvendes CE2.

Formel:

$$CE2 \% = \frac{\text{antal CD34} \times 10^6 \text{ i produkt}}{\text{ml fuldblod procederet} \times \text{antal CD34 /ml i perifer blod}} \times 100 \%$$

5.520 Man kan anvende høsteffektivitet som kvalitetskontrol af afereseproceduren og -maskinerne. Herunder, monitorering af CE over tid, performance af individuelle maskiner, og validering af nye maskiner.

5.530 Forudsigelse af høstresultatet (CD34+ prediction tool):

Man kan forudsige et forventet høstresultat af en leukaferese ved omskrivning af ovennævnte formel, hvor man anvender en kendt høsteffektivitet (median CE2):

$$\text{Antal CD34} \times 10^6 \text{ i produkt} = \text{Median CE2} \times \text{CD34 /ml i perifer blod} \times \text{ml procederet fuldblod}$$

En anden mere forsimplet metode til at forudsige et høstresultat kan foretages ud fra udgangsniveauet af CD34+ celler/ μ l i perifert blod, hvor man antager, at man vil kunne opsamle ca. 1/10 af denne værdi, målt i CD34+ celler $\times 10^6$ /kg kropsvægt. Dvs. at man ved et morgental på 45 CD34+ celler/ μ L kan forvente et høstudbytte på $4,5 \times 10^6$ CD34+ celler/kg.

Det endelige høstudbytte er dog afhængigt af mange faktorer, herunder leukafereseudstyr, forløb af aferesen eller patientrelaterede faktorer (eksempelvis leukocyttal og diagnose).

Kapitel 6 Processering

6.100 Volumenreduktion

Infusion af optøede, kryopreservede, autologe stamceller er forbundet med risiko for en række komplikationer på grund af tilstedeværelsen af dimethylsulfoxid (DMSO), kuldepåvirkning, frit hæmoglobin og volumenoverbelastning. Derfor kan afereseprodukter med fordel volumenreduceres ved fjernelse af plasma umiddelbart inden kryopreservingen. Ved validering af proceduren skal det sikres, at der ikke sker celletab, f.eks. ved at måle antal stamceller før og efter volumenreduktion, samt antal stamceller i det bortfraktionerede plasma.

Kapitel 7 Konservering og opbevaring af autologe hæmatopoietiske stamceller

7.100 Sammensætning af frysemedium

7.100 Som frysemedium anvendes 20% dimethylsulfoxid (DMSO) som kryoprotektant i 5% human albumin eller humant plasma tilsat mindst 2 IE/ml Heparin. Frysemedium tilsættes stamcelleproduktet i forholdet 1:1. Andelen af DMSO i slutproduktet udgør 10% samt 2-2,5% human albumin eller 4% humant plasma.

7.200 Tilsætning af frysemedium

7.200 Tilsætning af frysemedie skal foretages ved 4 °C. Det indebærer, at frysemediet efter fremstilling skal opbevares på køl i 10-15 minutter. Såfremt tiden tillader det, kan stamcelleproduktet også opbevares på køl mhp. at sænke temperaturen. Tilsætning af frysemedie til stamcelleprodukt foretages på 4 °C køleplader under kontinuerlig opblanding. Proceduren skal være valideret.

7.300 Fryseposer

7.300 Antallet af poser med kryopræservede stamceller afhænger af volumen og forventet antal HDT-forløb. Det tilstræbes som minimum at nedfryse et antal produkter svarende til antallet af forventede behandlingsforløb.

7.310 Der sikres mod produktforveksling fra flere samtidige høstforløb ved manuel kontrol af to personer, eller ved at udføre nedfrysningsproceduren på to forskellige tidspunkter.

7.400 Nedfrysningprocedure

7.400 Produkterne skal nedfryses kontrolleret, for at sikre størst viabilitet af cellerne. Der foretages kontrolleret nedfrysning som følger nedenstående skema:

Temperatur	Nedfrysningshastighed
+4 °C til -30-40 °C	-1 til -2 °C/min
-40 °C til -100 °C	-3 til -5 °C/min
-100 °C til -160°C	I Nitrogentank eller fortsætte med -3 til -5 °C/min

7.500 Fryseopbevaring

7.500 De kryopræservede stamcelleprodukter opbevares i tanke med temperaturer < -135 °C, f.eks. i tanke med nitrogen i gasfase, flydende nitrogen, eller ved mekanisk frysning. Så vidt muligt opbevares produkter fra samme patient i forskellige tanke. I tilfælde af positive smittemarkører hos stamcellehøstet patient skal de høstede produkter opbevares i et dedikeret karantæneområde.

7.600 Arkivmateriale

7.600 Der skal gemmes repræsentativt arkivmateriale. Arkivmaterialet skal nedfryses på samme vis som stamcelleproduktet. Der er ikke krav om patientsamtykke til opbevaring af arkivmateriale.

7.700 Etikettering

7.700 Tappepose og produktpose skal være mærket med patient ID, tappenummer og komponentkode. Der anvendes ISBT128 etikettering eller tilsvarende. Frysepose skal være mærket med minimum patient ID, tappenummer og komponentkode. Endvidere kan der være information om delt produkt, volumenreduktion og QR-kode.

7.800 Opbevaring

7.800 Fryserplacering angives i database.

7.900 Smittemarkører

7.900 Se Kapitel 8, afsnit 8.240.

7.910 Forbytning

7.910 Der skal sikres mod forbytning, såfremt der kryopræserves mere end ét stamcelleprodukt. Der skal være kontrolprocedurer for kontrol af tappenummer, navn og CPR-nr. Procedurene skal være grundigt beskrevet.

7.920 Holdbarhed

7.920 Kryopræservede stamcelleprodukter har principielt ingen øvre holdbarhed. Kryopræservede stamcelleprodukter kassereres lokalt efter gennemgang.

Kapitel 8 Donortestning og frigivelsestestning

8.100 Generelle krav

8.100 Donortestning og frigivelsestests skal følge definerede retningslinjer og samlet sikre, at slutproduktet har en sikkerhed, virkning og viabilitet, som opfylder prædefinerede krav.

8.110 Donortestning udføres på prøver udtaget fra donor og dækker undersøgelse for smittemarkører for sygdomme, der kan overføres ved transplantation af det færdige produkt.

8.120 Frigivelsestest udføres på det færdige produkt. Det skal sikres, at prøver udtaget fra produktet er repræsentative for slutproduktet. Gældende frigivelsestests vil være definerede og afhænge af produkttype. Der kan være tale om test for mikrobiel forurening (sterilitetstest), test for mycoplasma, test for bestemmelse af præcist celleindhold mv.

8.130 Donortestning indgår som en del af de samlede frigivelsestests.

8.200 Donortestning

8.200 Donortestning udføres på prøver udtaget fra donor på donationstidspunktet (hovedregel) eller inden for syv dage efter donationen, dog er der undtagelser jf. gældende lovgivning som blandt andet betyder, at:
- autologe stamcelledonorer kan testes op til 30 dage før donation

8.210 Donortestning skal som minimum følge gældende myndighedskrav, herunder krav til sensitivitet og specificitet for de enkelte smittemarkøranalyser.

8.220 Donortestning må kun udføres ved laboratorier, som er godkendte til at udføre analyserne af den kompetente myndighed.

8.230 Donortestning skal udføres med CE-mærkede testkit, som er validerede til formålet.

8.240 Påkrævede donortests i forbindelse med autolog stamcelledonation:

- Anti-HIV 1/2
- HBsAg
- Anti-HBc
- Anti-HCV
- Syfilis

- 8.250 Positive resultater af donortest forhindrer ikke autolog stamcelletransplantation. Fund af positive smittemarkører bør medføre udredning og information af donor, såfremt smitte ikke på forhånd er kendt. Der er krav om, at advarsel om positiv smittemarkør fremgår af komponentens mærkning, og der kan være særlige krav til opbevaring, se kapitel 7.
- 8.300 **Frigivelsestest**
- 8.300 For komponenter baseret på levende celler er terminalsterilisering ikke mulig, men fremstillingsprocessen foregår aseptisk og i kontrolleret miljø. Enhver åben procedure vil dog medføre risiko for mikrobiel forurening, og cellulære komponenter vil udgøre et godt vækstmiljø for mange bakterier. Derfor kan mikrobiel overvågning via stikprøver eller generel, løbende kontrol af hvert produkt overvejes.
- 8.310 For cellulære komponenter under vævsloven er der ingen myndighedskrav vedrørende frigivelsestest herunder sterilitetstest eller test for mycoplasma.
- 8.320 For autologe hæmatopoietiske stamcellekomponenter er der ingen fastsatte krav om celleindhold eller viabilitet, lokalt kan grænseværdier for viabilitet fastsættes i forhold til, om yderligere vurdering af produkt eller proces bør udføres.
- 8.330 Volumen af udtagne prøver skal være tilstrækkelige til at sikre, at en eventuel forurening detekteres.
- 8.340 Valgt metode skal valideres, optimalt set ved anvendelse af repræsentativt slutprodukt og 'spiking' med relevante mikroorganismer i passende fortynding. Der kan tages udgangspunkt i krav til validering som beskrevet i European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 5.1.6 "Alternative Methods for Control of Microbiological Quality".
- 8.350 BactAlert er ikke direkte optaget i Ph. Eur. som metode. Metoden bygger på detektion af CO₂ dannet af levende bakterier i vækst, hvilket giver en farveændring af vækstmediet. Derimod er detektion af CO₂ dannelse, på baggrund af en farveændring, et anerkendt princip, jf. Ph. Eur. 5.1.6. Dertil leverer BactAlert et lige så sikkert og hurtigere svar end metoden beskrevet i Ph. Eur. 2.6.1, "Sterility". Metoden kan anvendes til test af autologe hæmatopoietiske stamcellekomponenter.
- 8.360 Valg af dyrkningskolbe(r) skal baseres på samlet risikovurdering ud fra udgangsmateriale, fremstillingsmetode og slutprodukt. Anvendelse af aerobe og/eller anaerobe kolber, bør baseres på vurdering af forventelig mikrobiel forurening.
- 8.370 For dyrkning fra hæmatopoietiske stamcelleprodukter, hvor tab af celler skal minimeres, kan anvendelse af børnekolber være en mulighed (kun aerob dyrkning). Dette ud fra den betragtning, at udgangsmaterialet er sterilt, og en eventuel mikrobiel kontaminering af produktet vil stamme fra omgivelserne (personer, forurenede udstyr mm). Denne bakterieflora vil typisk være aerob.

- 8.380 Et positivt resultat bør verificeres ved artsbestemmelse, og der bør desuden foretages resistensbestemmelse.
- 8.390 Såfremt der er tale om et kritisk, autologt produkt kan dyrkning af en gemt prøve af produktet (retention sample) eventuelt anvendes til yderligere dyrkning. Resultatet vil kunne medvirke til at afdække, om kontamineringen kommer fra donor, fra procedering eller som følge af kontaminering i forbindelse med udtagning af prøven.
- 8.400 Beslutning om anvendelse af et produkt med positiv sterilitetstest skal foregå i samarbejde med behandlende læge, ud fra en risikovurdering på baggrund af identificeret mikroorganisme, resistensbestemmelse og vurdering af mulighed for fornyet stamcellehøst. Der skal foreligge en dokumenteret tilkendegivelse fra behandlende læge, at dette er acceptabelt, og hvorvidt der er behov for profylaktisk antibiotikabehandling i forbindelse med stamcelletransplantation.
- 8.410 Produkter med positiv sterilitetstest skal opbevares på karantæneplads og markeres som smittefarlig.

Kapitel 9 Nødprocedurer

- 9.100 Nødprocedurer og aftaler vedrørende ophør af virksomhed
- 9.100 For at sikre fortsat drift og bibeholdelse af stamcellekomponenter, sporbarhedsdata og materiale vedrørende kvalitet og sikkerhed, skal der forefindes aftaler som sikrer overdragelse til andet vævscenter i tilfælde af ophør af egen virksomhed. Aftaler kan i fornødent omfang dække øvrige behov i forhold til hjælp ved høstforløb, hvor nedbrud af udstyr eller andre uforudsete hændelser kræver, at en anden afdeling kan overtage delprocesser eller hele forløb.
- 9.110 For at sikre løbende drift uanset nedbrud af udstyr eller andre uforudsete hændelser bør en række nødprocedurer findes beskrevet i afdelingens kvalitetsstyringssystem. Behov for omfanget af nødprocedurer vil bero på en lokal risikovurdering, som vil afhænge af bl.a. afdelingens størrelse, personalesammensætning, apparatur, geografiske placering mv.
- 9.120 Beskrevne nødprocedurer og/eller samarbejdsaftaler som sikrer håndtering i tilfælde af nedbrud foreslås at dække:
- stamcellehøst (skal dække ved nedbrud af udstyr, mangel på personale mv.)
- håndtering af produkt i andet lokale (skal dække ved tekniske problemer relateret til renrumsfunktion, mikrobiologiske sikkerhedskabinetter mv.)
- nedfrysning (svigt af apparatur og/eller kvælstofforsyning)
- 9.130 Nødprocedure i forbindelse med optøning og transplantation bør være beskrevet. Det er kritisk, at eksempelvis håndtering ved hul på stamcellekomponenten kan udføres med minimalt spild af kritisk celleindhold. Træning af procedurer kan evt.

foregå i samarbejde med den kliniske afdeling.

- 9.140 Procedure for fremfindning og udlevering af stamcellekomponenter i tilfælde af IT-nedbrud bør være beskrevet.