

Lägesbeskrivning Vävnadsinrättningar

Tillsynens iakttagelser 2014-2015

Du får gärna citera Inspektionen för vård och omsorgs texter om du uppger källan, exempelvis i utbildningsmaterial till självkostnadspris, men du får inte använda texterna i kommersiella sammanhang. Inspektionen för vård och omsorg har ensamrätt att bestämma hur detta verk får användas, enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk (upphovsrättslagen). Även bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten, och du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Artikelnr | IVO 2015-80

Utgiven | www.ivo.se, september 2015

Förord

De EU-direktiv som ligger till grund för regelverken för kvalitet och säkerhet vid hantering av mänskliga vävnader att användas på människa innebär också skyldigheter för IVO att regelbundet tillsyna och återföra iakttagelser till verksamheterna.

IVO har sedan 2012 valt att vartannat år bjuda in representanter från samtliga vävnadsinrättningar till dialogmöten och vartannat år återföra tillsynens iakttagelser i en lägesbeskrivning.

I denna lägesbeskrivning för 2015 sammanfattas iakttagelser efter IVO:s tredje inspektionsomgång och rapporterade avvikelser/biverkningar samt årsstatistik över verksamheternas omfattning.

Lägesbeskrivningen ger också en kortfattad uppdatering av de revideringar och nya genomförandedirektiv som arbetats fram inom EU i samarbete med samtliga medlemsstater.

Sammanfattning

Vid 2015 års slut kommer samtliga vävnadsinrättningar i Sverige att ha inspekterats tre gånger.

Den första inspektionsomgången fokuserade på att alla vävnadsinrättningar inrättat ett dokumenterat kvalitetssystem med styrdokument, rutiner, processer och gällande avtal om aktuellt.

Den andra inspektionsomgång hade fokus på hur ledningssystem och rutiner implementerats samt ett utökat fokus på hur ansvarsförhållanden tydliggjorts. Exempel på detta är vem som godkänner vävnaden för användning men också vem som ansvarar för patienten i de fall där en del av en behandling utförs av annan klinik/mottagning.

Den tredje omgången har fokuserat på uppföljning av tidigare inspektioner samt på de förändringar i organisation, omfattning eller metoder som genomförts inom vävnadsinrättningarna.

IVO har också skyldighet att rapportera till EU-kommissionen (DG SANTE) och i dessa rapporter delas vävnader och celler in i tre kategorier; regenerativ vävnad (ben, hjärtklaffar, hud etc.), hematopoetiska stamceller respektive IVF-verksamhet med könsceller. I denna beskrivning delas vävnadsinrättningarna in i motsvarande kategorier.

Lakttagelser

Ett flertal vävnadsinrättningar för ben har en organisation som omfattar flera ortopediska enheter på olika sjukhus med sin egen sjukhusorganisation där vävnadsinrättningens organisation framstår som en papperslösning utan förankring hos ledningen för de olika sjukhusen. Detta har IVO påpekat för respektive vårdgivare och ser fram emot att personal som arbetar inom vävnadsinrättningen ges den tid och det mandat som krävs för sitt arbete med vävnadsinrättningens kvalitetsarbete.

Samtliga vävnadsinrättningar som hanterar hematopoetiska stamceller (HSC) finns organisatoriskt inom Laboratoriemedicin där man har mångårig erfarenhet av kvalitetsarbete och dessa har inga svårigheter att uppfylla de särskilda kraven på kvalitet och säkerhet som ställs på vävnadsinrättningar.

Även IVF-klinikerna som har ett certifierat ledningssystem, uppfyller kraven enligt gällande författningar för vävnader och celler. De förbättringsområden som IVO observerat gäller förtydliganden i rutiner och ansvarsområden samt otydligheter i upplärning av ny personal.

Bland de avvikelser som rapporterats till IVO är den huvudsakliga orsaken felaktigt handhavande, beroende på otydlig rutin eller att man inte följt rutinen p.g.a. stressad situation. Inga biverkningar som rapporterats till IVO kan kopplas till att transplantationen/behandlingen utförts felaktigt eller orsakats av kvalitetsbrister hos vävnaden/cellerna. Majoriteten av biverkningar är kopplade till IVF-behandling, vilket också utgör den största andelen behandlingar med vävnader och celler.

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning.....	4
Iakttagelser	4
Tillsyn av vävnadsinrättningarna	6
Inspektioner	6
Vävnadsinrättningar som hanterar regenerativ vävnad.....	6
Vävnadsinrättningar som hanterar stamceller och andra terapeutiska celler	7
Vävnadsinrättningar som hanterar könsceller (IVF-kliniker)	7
Rapporterade avvikelser och biverkningar	9
Avvikande händelser	9
Biverkningar	10
Nya EU-direktiv om kodning och import	12
Direktiv 2015/565/EC.....	12
När ska koderna användas?.....	13
Direktiv 2015/566/EC.....	13

Tillsyn av vävnadsinrättningarna

Inspektioner

De inspektioner som genomförts under 2014-2015 har fokuserat på uppföljning av tidigare åtgärdskrav, eventuella förändringar i organisation, personal och metodik samt ledningssystemets implementering.

Vävnadsinrättningar som hanterar regenerativ vävnad

Organisatoriskt skiljer sig de vävnadsinrättningar som hanterar regenerativ vävnad (hud, hornhinna, amnion, hjärtklaffar, kärlvävnad, benvävnad och senor) från varandra. Det finns en vävnadsinrättning som utgör en egen organisatorisk enhet inom sjukhuset. Övriga utgör en laborativ del av sin klinik (ex. hornhinnebank vid ögonkliniken eller benbank vid ortopedkliniken) eller en del av Laboratoriemedicin där vävnadsinrättningen ansvarar för flera andra vävnader och celler. I dessa fall är personalansvaret knutet till en eller flera kliniker och inte till vävnadsinrättningen som organisation. Ytterligare en organisatorisk modell är att en region eller ett landsting valt att inrätta en vävnadsinrättning för en vävnad (benvävnad) där regionens/landstingets olika ortopedkliniker utgör enheter inom samma vävnadsinrättning.

Alla dessa vävnadsinrättningar finns inom hälso- och sjukvården, d.v.s. inga fristående vävnadsbanker som i många andra länder i Europa, men organisationen följer inte linjeorganisationen inom sjukhuset/kliniken. Detta kan tyckas oväsentligt, men en viktig del i ett kvalitetsarbete är att fortlöpande följa upp verksamheten, utveckla och förbättra. Ett otydligt ansvar och mandat för utsedd verksamhetschef för vävnadsinrättningen gentemot respektive kliniks verksamhetschef kan leda till brister i uppföljning och genomförande av förbättringsåtgärder.

IVO:s inspektioner har syftat till att vävnadsinrättningarna själva ska identifiera brister och förbättringsområden. Vi har uppmärksammat brister i ledningens genomgång och uppföljning där detta saknats.

Gällande författningar för hantering av vävnader omfattar även krav på luftkvalitet där vävnaderna hanteras i öppet system. Vi noterar att samtliga vävnadsinrättningar med laborativ verksamhet har krav på luftkvalitet och kontinuerlig kontroll att kraven upprätthålls. IVO har även uppmärksammat vävnadsinrättningarna på att regelbundet kontrollera luftkvaliteten på operationssalarna där ben tillvaratas och sedan används inom proteskirurgi.

De vävnadsinrättningar som hanterar vävnader från avlidna donatorer (hud, hjärtklaffar, hornhinnor), och inte själva utför tillvaratagandet, har avtal med patologavdelning eller Rättsmedicinalverket (RMV) för tillvaratagande. IVO konstaterar att rutiner och processer är implementerade för mottagande, bearbetning, förvaring och upprätthållande av spårbarhet från donator till mottagare och inga allvarliga brister har observerats vid inspektionerna.

De vävnadsinrättningar som hanterar hornhinnor är alla på väg att, eller har redan infört, en ny bearbetningsmetod, DMEK, som tidigare utfördes vid operationen. Att

preparera hornhinnan på laboratoriet istället för under pågående operation, innebär att bearbetningen sker i en miljö med kontrollerad luftkvalitet och att den andra delen av hornhinnan kan användas till en annan patient eftersom den finns kvar på vävnadsinrättningen. Dessutom säkerställs att det finns ett transplantat innan operationen, och man riskerar inte att misslyckas med preparationen och förlora transplantatet under pågående operation.

Som enda vävnadsinrättning i Sverige kan Östersund tillhandahålla benvävnad (rörben) att användas vid t.ex. tumörkirurgi där ben avlägsnas. Avsikten är att Sverige ska undvika att importera denna typ av benvävnad och vara självförsörjande.

Vävnadsinrättningar som hanterar stamceller och andra terapeutiska celler

De vävnadsinrättningar som hanterar hematopoetiska stamceller (HSC) från benmärg, blod eller navelsträngsblod har ett väl fungerande ledningssystem för kvalitet och säkerhet och inga allvarliga brister har identifierats hos dessa vävnadsinrättningar. Vävnadsinrättningarna ingår i Laboratoriemedicin, som är ackrediterade av SWEDAC och flertalet är också ackrediterade för stamcellshantering enligt JACIE.

Hematopoetiska stamceller skiljer sig från de tidigare beskrivna vävnaderna, på så sätt att de inte är ersättningsbara. Den tänkta mottagaren har en utvald unik donator, är förbehandlad inför sin transplantation och de tillvaratagna stamcellerna måste transplanteras. IVO har därför poängterat vikten av att ha dokumenterade rutiner för vem som ansvarar för att stamcellerna ska samlas in respektive användas för transplantation i de fall antalet stamceller eller viabiliteten på cellerna inte når upp till det uppsatta målet. IVO ifrågasätter inte medicinska beslut om tillvaratagande eller användning, men det ska tydligt framgå vem som fattat beslutet och på vilka grunder. När vävnadsinrättningen inte själva utför de laboratorieanalyser som avgör antalet stamceller (CD34) har IVO poängterat vikten av att vävnadsinrättningen ändå ansvarar för riktigheten i analysen och blir informerad om eventuella förändringar av analysen.

Under 2015 har en ny vävnadsinrättning för tillvaratagande och förvaring av stamceller från navelsträngsblod med tänkt autolog eller familjeanvändning inrättats. Denna har ännu inte inspekterats på plats men uppfyller kraven för kvalitet och säkerhet enligt inskickad dokumentation.

Även övriga celler för transplantation och terapi (donatorslymfocyter, ö-celler, T-lymfocyter, dendritiska celler, leverceller, mesenchymala stamceller) hanteras av dessa vävnadsinrättningar och för de celler som klassats som avancerade cellulära terapier (ATMP) sker bearbetning efter tillstånd från, och tillsyn av, Läkemedelsverket. I Sverige krävs även Läkemedelsverkets tillstånd som vävnadsinrättning för tillvaratagande av celler som ska användas för ATMP.

Vävnadsinrättningar som hanterar könsceller (IVF-kliniker)

Under 2015 har det tillkommit en IVF-klinik som vävnadsinrättning samt en som inte avser utföra behandlingar utan enbart tillvaratagande, förvaring och distribution av spermier. Dessa har inte inspekterats ännu, men enligt inskickad dokumentation uppfyller verksamheterna kraven på kvalitet och säkerhet. Övriga vävnadsinrättningar som hanterar könsceller och embryo är IVF-kliniker som utför behandlingar med gameter antingen enbart inom paret eller även med donerade gameter från tredje part. Även dessa vävnadsinrättningar har ett väl fungerande ledningssystem för kvalitet och

säkerhet och är certifierade enligt ISO 9001. Inte heller hos dessa vävnadsinrättningar har IVO identifierat några allvarliga brister vid inspektionerna. De förbättringsåtgärder IVO påtalat har framförallt gällt dokumentation kring vem som beslutar om godkännande av embryo för återföring eller nedfrysning. IVO har även granskat vävnadsinrättningarnas informationssystem avseende behörigheter, spårbarhet och bevarande av uppgifter, med fokus på tredjeparts donation.

TABELL1. ANTALET VÄVANDSINRÄTTNINGAR OCH VÄVNADER SOM HANTERATS 2015

<i>Vävnad</i>	<i>Antal vävnadsinrättningar</i>	<i>Kommentarer</i>	<i>Antal tillvaratagna vävnader¹⁾</i>	<i>Antal behandlade patienter¹⁾</i>
Benvävnad	21	47 olika sjukhus (tillsynsobjekt)	1798	989
Hud	4		69	61
Hornhinnor (amnion)	6		1090 (366)	703 (177)
Hjärtklaffar	2		319	161 ²⁾
Hematopoetiska Stamceller (HSC)	8	varav 2 HSC från navelsträngsblod	1664	736 ³⁾
Övriga terapeutiska celler (ej ATMP)	8	varav 7 även HSC	368	109
Könsceller	18		17221 ⁴⁾ 1019 ⁶⁾	9210 ⁵⁾ 602 ⁷⁾
Flera olika vävnader och celler	8			
Totalt antal Vävnadsinrättningar	52	79 olika sjukhus		

¹⁾data angående antalet vävnader är hämtade från verksamheternas inskickade årsrapporter och anges som "tillvaratagna enheter" (en tillvaratagen enhet kan delas upp till flera enheter före användning)

²⁾ även ett 60-tal patienter från andra länder inom EU har mottagit hjärtklaffar från de svenska vävnadsinrättningarna.

³⁾ även 13 patienter från andra länder har fått HSC som tillvaratagits i Sverige

⁴⁾ avser antalet återförda embryo med parets egna gameter och ⁵⁾ antal behandlade kvinnor

⁶⁾ avser antalet återförda embryo med donerade gameter från tredje part och ⁷⁾ antal behandlade kvinnor

Ett sökbart register över samtliga vävnadsinrättningar och deras tillstånd finns på IVO:s webbplats:

<http://register.ivo.se/Tillstand-och-register/register/vavnadsinrattningar/Sidor/default.aspx>

Rapporterade avvikelser och biverkningar

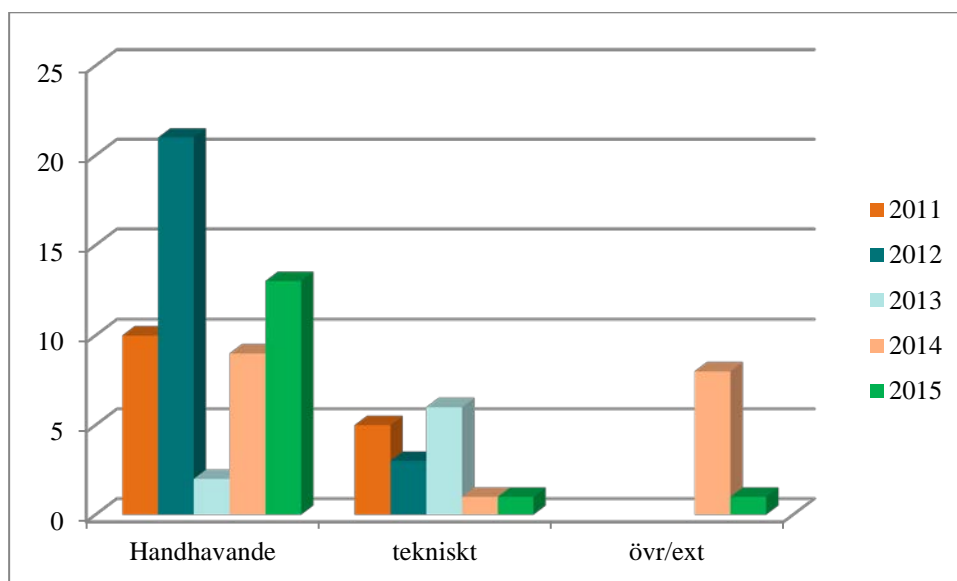
Tillsyn av vävnadsinrättningarna omfattar även att granska, bedöma allvarlighet och korrigerande åtgärder i de avvikelser och biverkningar som vävnadsinrättningarna är skyldiga att rapportera till IVO.

Avvikande händelser

Vilka avvikande händelser som ska rapporteras till IVO är fortfarande lite oklart för verksamheterna och denna fråga diskuteras med verksamheterna vid varje inspektion. Vi ska därför tolka antalet avvikelser som rapporterats till IVO sedan 2011 med försiktighet.

I samband med inspektioner förs en dialog med verksamheterna om deras egen avvikelshantering. IVO noterar att avvikelser rapporterats och hanterats internt, men att det inte är tydligt vad som ska rapporteras till IVO. De avvikelser som rapporterats kategoriseras utifrån vad som orsakat avvikelsen (Figur 1) samt var i kedjan avvikelsen inträffat (Figur 2). Antalet avvikande händelser (<30) ska sättas i relation till det stora antal (>20000) vävnader och celler som tillvaratagits och bearbetats av vävnadsinrättningarna varje år.

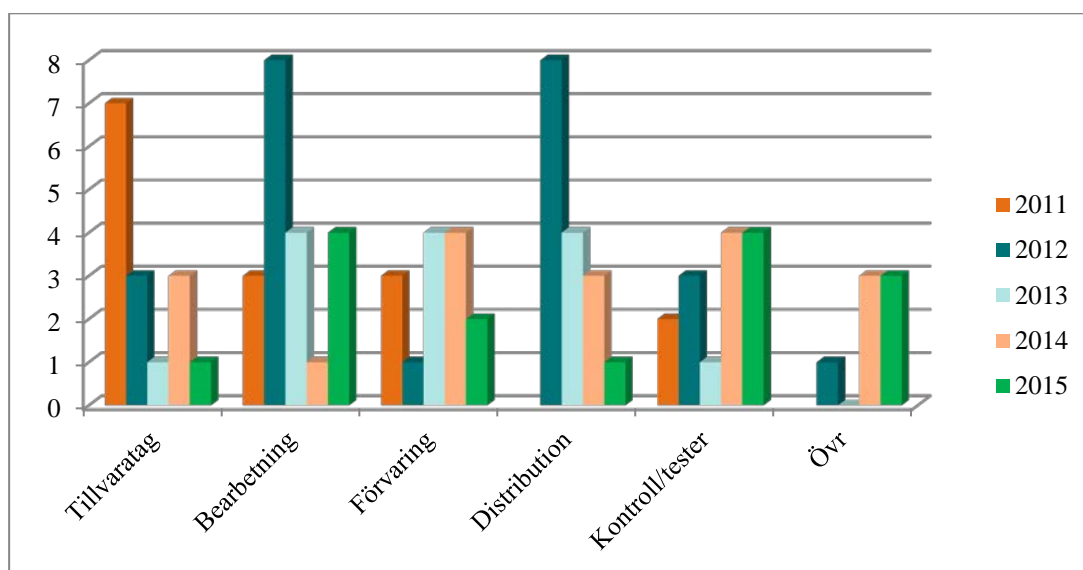
FIGUR 1. AVVIKANDE HÄNDELSER - ORSAKER



Figur 1. Rapporterade avvikelser 2011 -2015(t.o.m. juli) klassificerade utifrån orsak till avvikelsen

De flesta avvikande händelser orsakas av den mänskliga faktorn (handhavande) och beror på att medarbetaren inte följt aktuell rutin, att rutinen var otydlig eller inte fanns. Inte sällan kan det också bero på att medarbetaren befann sig i en stressad situation p.g.a. hög arbetsbelastning eller distraherande aktiviteter i närheten. Tekniska orsaker kan vara instrument eller materialhaveri och övrigt/externt innebär en händelse som påverkat vävnadsinrättningen men som ligger utanför dess kontroll.

FIGUR 2. AVVIKANDE HÄNDELSER – VAR I KEDJAN DE INTRÄFFAT



Figur 2. Rapporterade avvikelser 2011-2015 (t.o.m. juli) klassificerade utifrån var i kedjan avvikelsen inträffade.

Avvikelser i samband med tillvaratagande kan t.ex. vara att tillvaratagande skett trots kontra-indikation eller att tillvaratagandet inte är fullständigt dokumenterat. Dessa vävnader har inte använts eftersom händelsen upptäckts i verksamheternas kvalitetssystem. Avvikande händelser i samband med distribution (utlämning) kan vara att celler/vävnad till ”fel” patient tinats upp från frysen p.g.a. bristande kommunikation internt. Avvikelser i samband med kontroll/tester avser felaktiga eller missade analysresultat.

Biverkningar

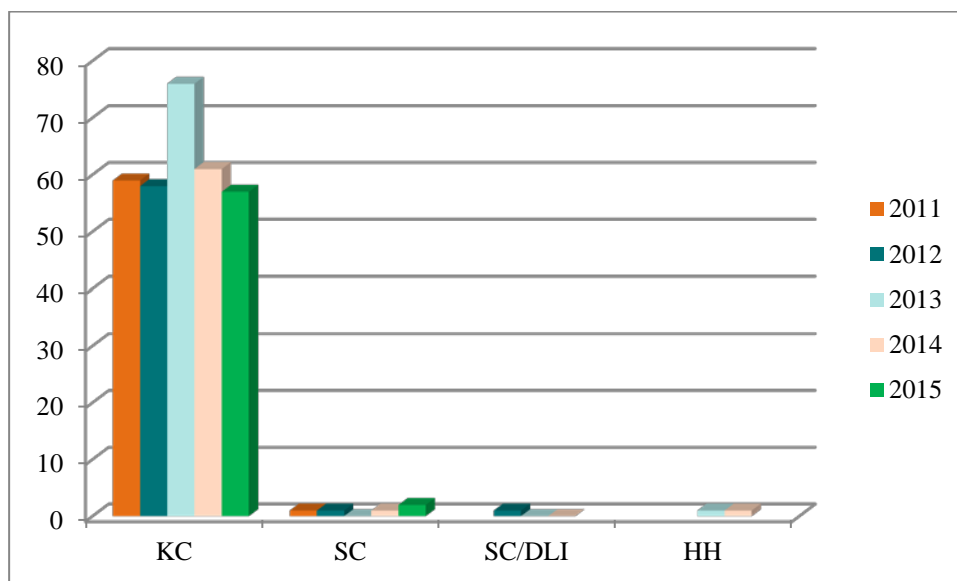
Även kring anmälan av allvarliga biverkningar i samband med transplantation av vävnader och celler råder det oklarheter hos verksamheterna om vad som är en biverkning och vad som är förväntat. Dessutom ska skyldigheten att anmäla biverkningar enligt vävnadsdirektivet inte ersätta anmälan enligt lex Maria. I Sverige har hälso- och sjukvården sedan många år tillbaka haft skyldighet att anmäla vårdskador enligt lex Maria men i många andra europeiska länder är vävnadsdirektivets krav den första och enda möjligheten för myndigheter att få denna information. Riktlinjer om vad som ska anmälas som allvarlig biverkning har efterfrågats från vävnadsinrättningarna och IVO har i olika sammanhang (inspektioner, dialogmöten) förmedlat ståndpunkten att detta bör verksamheterna enas om. De vanligaste biverkningarna från övriga Europa är överförda infektioner efter vävnadstransplantation men också en andel ”graft failure” efter HSC-transplantation.

I dagsläget har samtliga IVF-kliniker enats om att definitionen för allvarlig biverkning är när patientens (kvinnans) besvär krävt sjukhusvård. De biverkningar som rapporteras kategoriseras enligt vilken vävnad som transplanterats (se figur 3) samt typ av biverkning (se figur 4).

Varje år har ett 60-tal biverkningar rapporterats till IVO. Majoriteten är biverkningar i samband med IVF-behandling och i huvudsak överstimuleringsyndrom

(OHSS) som krävt sjukhusvård. I relation till de >9000 kvinnor som behandlas varje år (och i flera fall mer än en behandling) utgör dessa biverkningar <1%.

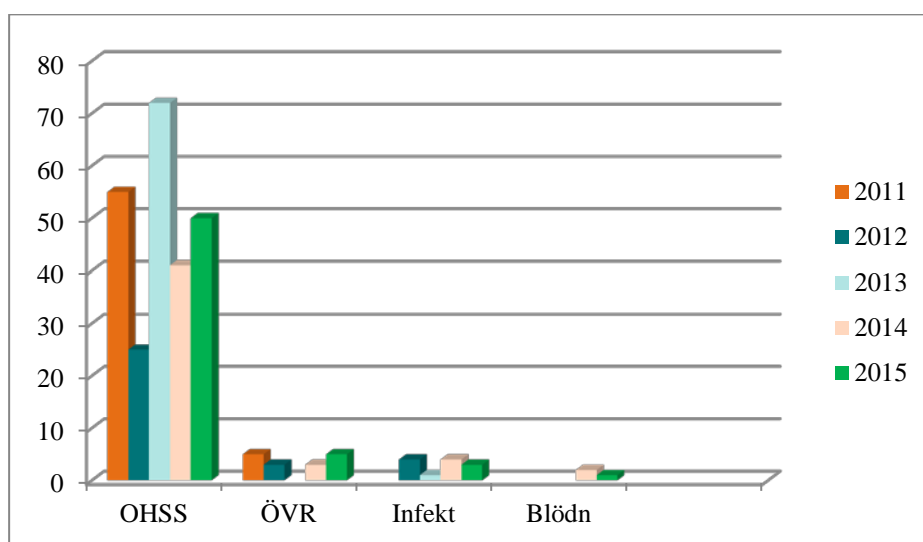
FIGUR 3. ANTAL BIVERKNINGAR – FÖRDELNING PÅ VÄVNADER



Figur 3. Rapporterade biverkningar (2011-2015 t.o.m. juli) KC = Könsceller, SC= Stamceller, SC/DLI =stamceller eller DonatorsLymfocyter, HH= Hornhinnor.

Biverkningar i samband med övriga vävnader och celler (SC, HH) förekommer också väldigt sällan i relation till att det är >3000 patienter varje år som mottar vävnader och celler.

FIGUR 4. TYP AV BIVERKNING



Figur 4. Rapporterade biverkningar OHSS= överstimuleringsyndrom, ÖVR= exempelvis ångest, blodtrycksfall, Infekt = infektion efter äggdonation, och Blödn = blödning efter ägguttag.

Nya EU-direktiv om kodning och import

Vid inspektionerna denna omgång, samt vid dialogmöte med verksamheterna har IVO informerat om de nya genomförandedirektiven angående enhetlig europeisk kod (2015/565/EC) respektive krav för import av vävnader från land utanför EU (2015/566/EC).

Dessa två direktiv har nu trätt i kraft och ska vara genomförda i svensk lag/föreskrifter senast 29 oktober 2016. Därefter ska direktiven vara genomförda och tillämpas av verksamheterna senast 29 april 2017.

Direktiv 2015/565/EC

Den enhetliga europeiska koden (SEC - Standard European Code) består i korthet av två delar; en del som identifierar vävnadsinrättningen och donationsnummer (DIS – Donation Identification Sequence) och en del som identifierar vävnaden ("produkten") PIS-Product Identification Sequence.

Tanken är att koden som helhet ska kunna härleda vilken vävnadsinrättning och donation vävnaden kommer ifrån (DIS) samt vilken typ av vävnad det är, eventuell delmängd samt utgångsdatum (PIS). Se figur 5 från kommissionens presentation på myndighetsmöte juni 2014. Den första positionen i PIS-delen anger vilket kodsysteem medlemsstaten använder där A ska användas i Sverige eftersom vi använder ISBT128.

FIGUR 5. UPPBYGGNAD AV SEC



ANNEX VIII – to replace Annex VII Single European Code for tissues and cells

DONATION IDENTIFICATION SEQUENCE			PRODUCT IDENTIFICATION SEQUENCE			
TE code		UNIQUE DONATION NUMBER	Product code		SPLIT NUMBER	EXPIRY DATE
ISO country code	TE number		Product Coding System identifier	Product number		
2	6	13	1	7	3	8
alphanumeric characters	alphanumeric characters	alphanumeric characters	alphanumeric characters	alphanumeric characters	alphanumeric characters	numeric characters

21

EU-kommissionen har satt upp en databas för samtliga vävnadsinrättningar inom EU samt samtliga koder som kan användas för vävnader och celler. Databasen innehåller även uppgifter om varje vävnadsinrättning, adress, telefon webbplats samt vad tillståndet omfattar (vävnadstyp, tillvaratagande, bearbetning, förvaring, distribution import/export).

Databasen är publik och sökbar och det är IVO:s skyldighet att uppdatera registret när förändringar inom vävnadsinrättningarna skett. Detta administreras av personal på IVO med speciell behörighet. Samtliga vävnadsinrättningar kommer att få sin unika identifieringskod av IVO senast januari 2016.

När ska koderna användas?

Huvudregeln är att hela SEC-koden alltid ska användas för alla vävnader som distribueras för terapeutiskt bruk på människa. Av praktiska skäl finns dock en del undantag:

- Där vävnaden tillvaratas - bearbetas-förvaras - och används inom en och samma fysiska plats behöver endast DIS-delen användas. D.v.s. där ska vävnaden och tillhörande dokumentation märkas med minst vävnadsinrättningens unika kod (SE123456) samt donationsnummer (13 positioner som fylls ut med nollor före). Med "samma fysiska plats" avses ett och samma sjukhus/klinik.
- IVF-kliniker som hanterar könsceller inom paret inom samma klinik behöver inte heller märka varje strå med den långa koden, men måste då ha ett annat sätt att upprätthålla spårbarhet och ett unikt "donationsnummer" (kan ex vara behandlingsnummer). Tillhörande dokumentation märks med komplett SEC- kod i de fall gameter skickas till annat center.
- Vävnadsinrättningar som mottar HSC behöver inte heller märka om dessa från registerkod till SEC- kod. Att märka en kodad komponent till en annan kod kan snarare ses som en risk än ökad säkerhet.

Om en vävnadsinrättning skickar vävnad/celler till annan vävnadsinrättning för vidare bearbetning (ex. ATMP) ska dessa alltid vara märkta med DIS-koden, åtminstone i tillhörande dokumentation.

Direktiv 2015/566/EC

Även direktiv 2015/566/EC om krav för att importera vävnader/celler från land utanför EU ska vara genomfört 29 april 2017.

I detta direktiv ställs specifika krav på den vävnadsinrättning som ska importera vävnader/celler och begreppet "Importerande Vävnadsinrättning" (ITE) har införts.

Ett särskilt tillstånd från IVO krävs för att få vara ITE. För att kunna förvissa sig om att vävnaderna/cellerna har motsvarande kvalitet och säkerhet som EU-direktivet kräver anges i bilagor till direktivet vilka uppgifter som ska inhämtas och vad avtalen mellan leverantör och ITE ska innehålla. Den importerande vävnadsinrättningen ska inhämta uppgifterna som ska ingå i ansökan om importtillstånd från IVO.

Som exempel ska rutiner och metoder för tillvaratagande och bearbetning granskas och i avtalet mellan leverantören och ITE ska krav ingå att vävnadsinrättningen får information om eventuella förändringar. Även möjligheten för den importerande vävnadsinrättningen (och IVO) att inspektera leverantören på förekommen anledning ska ingå i avtalet.

Avsikten är att den importerande vävnadsinrättningen ska ta ett ansvar för den vävnad som importeras och varje importerad vävnad ska passera vävnadsinrättningen för märkning med SEC, innan den distribueras/bearbetas vidare för användning på människa.

Detta anger i korthet de viktigaste delarna i de två nya direktiven, och i avvaktan på eventuella lag- eller föreskriftsändringar med anledning av direktiven kan IVO inte i dagsläget beskriva krav och undantag närmare.