swissmedic

Wegleitung
für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten

Identifikationsnummer:	I-310.RL.01-A02d
Version:	5.0
Gültig ab Datum:	16.10.2023

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 2

2 Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik zum Nachweis von übertragbaren Krankheiten in Blut und Blutprodukten 3

3 Testverfahren für den Nachweis von HIV-1, HCV und HBV in Blutspenden mittels Nukleinsäuren-Amplifikationstechnik 3

3.1 Validierung der Methode 4

3.2 Nachweisgrenzen 4

3.3 Qualitätssicherung 4

3.4 Mitgeltende Dokumente 5

4 Überprüfung der Kompatibilität der labilen Blutprodukte mit der Empfängerin/dem Empfänger 5

5 Änderungen zur vorhergehenden Version 6

1 Einleitung

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten, die zur Transfusion oder zur Herstellung labiler Blutprodukte verwendet werden. Sie dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zum Einsatz von geeigneten Tests und Testverfahren im Blutspendewesen, welche ein wesentliches Element in der Gewährleistung der Sicherheit von Blut und labilen Blutprodukten und der allgemeinen Transfusionssicherheit sind, einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Privaten soll durch die Publikation der Wegleitung transparent gemacht werden, welche Anforderungen für Tests und Testverfahren im Blutspendewesen gemäss der Praxis von Swissmedic zu erfüllen sind.

Gemäss Artikel 38 des Heilmittelgesetzes (HMG; SR 812.21) und Artikel 30 Absatz 2 und Artikel 31 Absatz 2 der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV; SR 812.212.1) dürfen nur Tests verwendet werden, die von Swissmedic, dem Schweizerischen Heilmittelinstitut, für die Untersuchung von Spenderblut und Plasma als geeignet bezeichnet worden sind. Swissmedic kann auch technische Anforderungen und Einzelheiten in Bezug auf die Durchführung der Tests und Testverfahren näher umschreiben.

Für die Anwendung der Nukleinsäuren-Amplifikationstechnik (NAT) im Blutspendewesen (Art. 30 Abs. 1 AMBV) werden im Kapitel 3 dieser Wegleitung die Minimalforderungen an die Sensitivität, an die Qualitätssicherung sowie an die Validierung der verwendeten Methoden festgehalten. Des Weiteren werden Informationen für die Anwenderinnen und Anwender von HIV1-, HCV- und HBV-NAT im Blutspendewesen aufgeführt.

Nicht zuletzt müssen nach Artikel 30 Absatz 3 AMBV geeignete Methoden zur Überprüfung der Kompatibilität der labilen Blutprodukte mit der Empfängerin oder dem Empfänger eingesetzt werden.

Hierzu bestehen Empfehlungen von Fachorganisationen (z.B. Blutspende SRK Schweiz [B-CH SRK]) auf welche hingewiesen wird.

Generell gilt, dass bei der Durchführung aller Tests von Blut oder labilen Blutprodukten für Transfusionen die Regeln der Guten Praxis nach Anhang 1 der Verordnung über mikrobiologische Laboratorien (SR 818.101.32) einzuhalten sind (Art. 31 Abs. 3 AMBV).

2 Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik zum Nachweis von übertragbaren Krankheiten in Blut und Blutprodukten

Die in Artikel 30 Absatz 2 AMBV aufgeführten Nachweise auf Infektionserreger dürfen nur mit Tests (Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik) durchgeführt werden, die von Swissmedic als geeignet bezeichnet sind.

Folgende Tests gelten demzufolge als geeignet:
Tests, die ein Konformitätsbewertungsverfahren gemäss Medizinprodukteverordnung (MepV; SR 812.213) durchlaufen haben und ein entsprechendes Konformitätskennzeichen tragen (europäische CE-Markierung nach der EU-Verordnung 2017/746 oder schweizerische MD-Markierung gemäss MepV), sofern sie zum Testen der in Artikel 30 Absatz 2 AMBV vorgeschriebenen Testparameter und als Screeningtest ausgelegt sind.

3 Testverfahren für den Nachweis von HIV-1, HCV und HBV in Blutspenden mittels Nukleinsäuren-Amplifikationstechnik

Artikel 30 Absatz 1 AMBV schreibt ein Testen von Blutspenden auf das HI-Virus (HIV-1) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) mittels einer geeigneten Nukleinsäuren-Amplifikationstechnik (NAT) vor, die nach dem Stand von Wissenschaft und Technik validiert ist. Zudem wurde die Testung von Blutspenden auf das Hepatitis-B-Virus mittels NAT in der Schweiz ab 2009 von der Blutspende SRK Schweiz für seine Mitglieder als obligatorisch erklärt.

Die Anwendung solcher Testverfahren unterliegt der Bewilligungspflicht gemäss Artikel 16 Absatz 1 Epidemiengesetz (EpG; SR 818.101), wonach die Labors eine Betriebsbewilligung der Swissmedic benötigen. Die grundsätzlichen Anforderungen an die Labors werden geregelt durch die Verordnung über mikrobiologische Laboratorien und durch die darin aufgeführten Regeln der «Guten Praxis in mikrobiologischen Laboratorien» (Anhänge 1 und 2 der genannten Verordnung).

Dieses Kapitel gilt für die Anwendung der HIV-, HCV- und HBV-NAT für die Testung und Freigabe von Blutspenden oder deren Komponenten. Vorliegende Ausführungen dienen als Vollzugshilfe der Verwaltung und legen den allgemein anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik fest. Im Weiteren beschreibt dieses Kapitel laborspezifische Voraussetzungen und methodenspezifische Mindestanforderungen an die Validierung und die Qualitätssicherung und regelt die Mindestanforderungen an die Sensitivität des Testverfahrens. Ergänzend weist Swissmedic auf weiterführende Informationen für die Anwenderinnen und Anwender der HIV-, HCV- und HBV-NAT im Blutspendewesen hin.

3.1 Validierung der Methode

Die NAT im Blutspendewesen besteht aus mehreren Teilschritten, von denen jeder einzelne die Effizienz und die Qualität des Gesamtverfahrens beeinflussen kann. Daher soll eine Validierung durch die Anwenderin oder den Anwender zeigen, ob die gewählten Methoden für den beabsichtigten Zweck geeignet sind und entsprechende Anforderungen kontinuierlich erfüllen.
Die verwendete Methode muss grundsätzlich den Anforderungen an qualitative Nachweismethoden gemäss der ICH-Richtlinie Q2 (R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» (CPMP/ICH/281/95) entsprechen und gemäss den Richtlinien des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI, vgl. unten) validiert sein. Die Validierung muss zusätzlich die unten erwähnten Minimalanforderungen an die Sensitivität erfüllen. Swissmedic behält sich vor, die Validierungsunterlagen im Rahmen einer Inspektion anzufordern und zu überprüfen.

Bei Verwendung von kommerziell vertriebenen, CE markierten Testsystemen, welche entsprechend den Anweisungen des Herstellers angewendet werden, müssen keine zusätzlichen Validierungsdaten erhoben werden. Es genügt eine dokumentierte Verifizierung, dass das System korrekt gemäss den Herstellerangaben funktioniert. Es wird aber verlangt, dass zumindest die Nachweisgrenzen von den Anwenderinnen und Anwendern verifiziert werden.

3.2 Nachweisgrenzen

Die gewählte und verwendete Methode muss so ausgelegt sein, dass zumindest eine Konzentration von 500 IU/ml HIV-1-RNA und eine Konzentration von 50 IU/ml HCV-RNA, bezogen auf die Einzelblutspende, verlässlich erkannt werden (basierend auf den entsprechenden WHO-Standards). Die Nachweisgrenze für HBV beträgt 25 IU/ml HBV-DNA. Die heute in der Schweiz eingesetzten Methoden basieren auf einer Testung der Einzelspende. Damit können tiefere Nachweisgrenzen erzielt werden. Die Nachweisgrenze ist zu gewährleisten für die in der Schweiz prävalenten HCV- und HBV-Genotypen sowie HIV-1-Subtypen.

Die Nachweisgrenze für HIV-1- und HCV-RNA sowie für HBV-DNA soll wie in der Methoden Monographie der Ph. Eur. 2.6.21 (vgl. unten) interpretiert werden. Das heisst, dass die HIV-1- und HCV-RNA Konzentration sowie die HBV-DNA Konzentration mindestens in 95% der Fälle erkannt werden muss.

3.3 Qualitätssicherung

Das Verfahren zur Amplifikation von Nukleinsäuren, dessen kritische Punkte sowie laborspezifische Voraussetzungen, ist in einer Methoden-Monographie der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur. Chapter 2.6.21) am Beispiel der Polymerasen-Ketten-Reaktion (PCR) beschrieben.

Die darin erwähnten kritischen Punkte und Anforderungen an

- das Untersuchungsmaterial,
- die Prüfmethode, insbesondere die Verhinderung einer Kontamination und die Probenvorbereitung,
- die Auswertung und Interpretation,
- die Qualitätssicherung, insbesondere die Validierung und die Kontrolle des Reaktionsverlaufs,

sind zu beachten und zu befolgen.

Durch den regelmässigen Einsatz entsprechend niedrig eingestellter Positivkontrollen (run-control) soll die Nachweisgrenze überwacht werden. Die Konzentration an viraler Nukleinsäure in diesen Proben hängt von der gewählten Poolgrösse ab und spiegelt die festgelegte Mindestempfindlichkeit bezogen auf die Einzelspende wider. Die run-control wird zusammen mit den Proben aufgearbeitet. Parallel mitgeführte Negativkontrollen sollen eventuelle Kontaminationen anzeigen.
Eine Trendanalyse der Sensitivität der gewählten Methode kann durch regelmässiges Mitführen von Proben mit Konzentrationen viraler Nukleinsäure unterhalb der geforderten Nachweisgrenze erfasst werden (Trendanalyse).

3.4 Mitgeltende Dokumente

Folgende Dokumente und Publikationen, die sich mit allgemeinen Anforderungen an qualitative Nachweismethoden oder an NAT-Methoden befassen, stellen Grundlagen für Validierungen dar:

- ICH-Richtlinie Q2 (R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology», CPMP/ICH/-381/95; im Internet abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf;
- Europäische Pharmakopöe: 2.6.21. Nucleic Acid Amplification Techniques;
- Richtlinie des PEI «Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NATs) zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Spenderblut» vom 18. November 2014, im Internet abrufbar unter https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/blut/spendertestung/pei-anforderungen-validierung-nat.pdf?__blob=publicationFile&v=2;
- EDQM Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Recommendation No R(95) 15, aktuelle Version.

4 Überprüfung der Kompatibilität der labilen Blutprodukte mit der Empfängerin/dem Empfänger

Die Anwendung labiler Blutprodukte (Transfusion) ist eine komplexe therapeutische Handlung und stellt hohe Anforderungen an das im Bereich der Bluttransfusion tätige Personal. Bei den anwendenden Personen liegt somit eine grosse Verantwortung bezüglich Verhinderung von gravierenden Nebenwirkungen. Nach Artikel 30 Absatz 3 AMBV müssen geeignete Methoden zur Überprüfung der Kompatibilität der labilen Blutprodukte mit der Empfängerin oder dem Empfänger eingesetzt werden. Die Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung für Transfusionsmedizin (SVTM) und der Blutspende SRK Schweiz (B-CH SRK) «Transfusionsmedizinische Laboruntersuchungen an Patientenproben» (aktuelle Version) stellen diesbezüglich den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik dar und sind anzuwenden. Ein von diesen Empfehlungen abweichendes Vorgehen kann zur Anwendung kommen, wenn aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zuverlässig davon ausgegangen werden kann, dass dadurch die in der Empfehlung angestrebten Qualitäts- und Sicherheitsziele mindestens gleichwertig erreicht werden.

Bei Inspektionen werden diese Empfehlungen als Referenz beigezogen.

5 Änderungen zur vorhergehenden Version

- Neues Layout