- 8.1. Spendenanalytik Infektmarker
  - 8.1.1. Bewilligung und allgemeine Anforderungen
  - 8.1.2. Präanalytik der Spendenblutproben
  - 8.1.3. Probenarchivierung «Serothek»
  - 8.1.4. Infektionsmarkerscreening
  - 8.1.5. Dokumentation
  - 8.1.6. Qualitätskontrollen
  - 8.1.7. Meldepflicht
  - 8.1.8. Freigabe Labor
- 8.2. Spendenanalytik Immunohämatologie
  - 8.2.1. Blutgruppen serologische Untersuchungen an Proben der Spendenden
  - 8.2.2. Durchführung der immunhämatologischen Untersuchungen
  - 8.2.3. Freigabe Labor

8.1. Spendenanalytik Infektmarker

8.1.1. Bewilligung und allgemeine Anforderungen

Mikrobiologische Laboratorien, die Blut, Blutprodukte oder Transplantate untersuchen, um übertragbare Krankheiten im Hinblick auf eine Transfusion, eine Transplantation oder eine Verarbeitung auszuschliessen, benötigen eine Betriebsbewilligung (EpG; G1). Die Regeln der guten Praxis sind einzuhalten (Anhang G1). Die Spendenanalytik hat (zeitlich oder örtlich) getrennt von der Untersuchung von Proben der Patientinnen und Patienten zu erfolgen.

Für die Laboratorien sind von den übrigen Tätigkeiten getrennte Räumlichkeiten vorzusehen. Die Bedingungen, unter denen die Untersuchungen durchgeführt werden (inkl. PCR-Analytik), dürfen in keiner Weise die Resultate beeinträchtigen.

8.1.2. Präanalytik der Spendenblutproben

8.1.2.1. Gewinnung und Identifikation

Die Spendenanalysen werden, an zu diesem Zweck abgenommenen Blutproben, in Primärröhrchen vorgenommen.

Die Etikette muss so angebracht sein, dass der Strichcode automatisch gelesen werden kann. Die Probenidentifizierung und die Verteilung müssen automatisiert und EDV-unterstützt erfolgen.

Für die obligatorischen Screeningparameter dürfen nur Primärröhrchen ohne vorherige Dekantierung verwendet werden.

8.1.2.2. Handhabung, Transport, Zentrifugation und Lagerung

Nach der Blutentnahme müssen die Analysen an den Proben so rasch wie möglich durchgeführt werden.

Handhabung, Transport, Zentrifugation, Lagerung und Analyse sind entsprechend den Angaben der Testkithersteller durchzuführen.

Die Anlieferung der Proberöhrchen hat in dafür bestimmten Behältern innerhalb von 24 Stunden bei Umgebungstemperatur zu erfolgen. Bei fehlenden Angaben des Herstellers zur Temperatur sind Transportsysteme zu wählen, die garantieren, dass die Proben nicht Temperaturen unter +2°C und über +30°C ausgesetzt sind. Die Behälter sollen regelmässig gereinigt und desinfiziert werden. Die Anlieferung der Proberöhrchen ist auf ihre Vollständigkeit hin zu überprüfen. Eine allfällige anschliessende Zwischenlagerung bis zur Testung hat bei + 2°C bis + 10°C zu erfolgen, insofern nicht durch interne Verifikation eine andere Lagerung möglich oder nötig ist.

Eine visuelle Kontrolle wird bei Erhalt der Proberöhrchen vorgenommen (Aussehen, Menge, Kennzeichnung), um sicherzustellen, dass die betriebsintern definierten Qualitätskriterien eingehalten werden.

Die Analyse soll spätestens innerhalb von sieben Arbeitstagen durchgeführt werden.

Die Proberöhrchen werden verschlossen zentrifugiert. Die Zentrifugationsparameter müssen definiert (Geschwindigkeit, Dauer, Abbremsung, Temperatur) und für die durchzuführenden Analysen validiert sein. Die Verschlüsse dürfen nicht wiederverwendet werden.

Bei einer Übertragung auf einen anderen Probenträger (Platten, Röhrchen) muss die Identifizierung dieser Reaktionsträger (Mikrotiterplatten etc.) durch automatische Lesung erfolgen.

Nach Durchführung der Analysen müssen die Proberöhrchen (Originalröhrchen) solange für allfällige Kontrollzwecke bei + 2°C bis + 8°C gelagert werden bis alle für die Freigabe der Blutprodukte geforderten Untersuchungen abgeschlossen und dokumentiert sind, insofern nicht durch interne Verifikation eine andere Lagerung möglich oder nötig ist (Tab. 1).

Von jeder Spende ist ein Serum- oder Plasmaaliquot in der Serothek aufzubewahren (siehe Punkt 8.1.3).

Tabelle 1:

	Probentransport	Probenlagerung vor der Analyse	Zentrifugationsparameter	Probenlagerung nach der Analyse
Temperatur	2-30°C	2-10°C (bzw. gemäss Verifikation)	gemäss Verifikation	2-8°C (bzw. gemäss Verifikation)
Dauer	24 h	Testangaben / max. 7 Tage	gemäss Verifikation	Bis 5 Tage nach Resultatfreigabe

8.1.3. Probenarchivierung «Serothek»

8.1.3.1. Verfahren

Die Proben müssen aus Primärröhrchen und vor der Durchführung von Analysen aus diesen Röhrchen pipettiert werden. Die Nachverfolgbarkeit der Proben muss validiert sein.

8.1.3.2. Volumen

Von jeder Blutspende sind mindestens 2.0 ml Serum oder Plasma zu konservieren, genügend um die derzeitigen Infektionsmarkertests und/oder Genomamplifikationstests durchzuführen.

8.1.3.3. Probenträger

Geeignete Probenträger sind entweder Mikrotiterplatten (MTP) Hochformat oder MTP Normalformat oder Mikroröhrchen. Mögliche Kontaminationen bei der Asservierung müssen vermieden werden (z.B. Wegwerfspitzen, Einwegspitzen). Die Probenträger müssen verschlossen sein.

8.1.3.4. Identifikation

Eine positive Proben- und Plattenidentifikation ist sicherzustellen (dazu ist zwingend eine automatisierte Pipettiervorrichtung und eine entsprechende Software zu verwenden).

8.1.3.5. Lagertemperatur und -dauer

Die Blutspendenproben sind in einem Tiefkühldispositiv (Tiefkühlschrank oder Tiefkühlraum) mit einer Betriebstemperatur von -25°C zu lagern und eine Mindestlagerungszeit von 5 Jahren ist einzuhalten.

8.1.3.6. Regelung des Einsatzes

Auf die Serothek darf nur im Falle eines Look-back-Verfahrens zurückgegriffen werden. Im Anschluss an einen Posttransfusionszwischenfall oder eine Nachspendeinformation kann die medizinische Direktion der B-CH AG für eine Verwendung der Serothekprobe angefragt werden.

Wissenschaftlichen Studien steht sie prinzipiell nicht zur Verfügung (Ausnahmen müssen durch die B-CH AG genehmigt werden). Zu beachten ist, dass nur das notwendige Material verwendet werden soll, die restliche Probe soll wieder aufbewahrt werden.

8.1.4. Infektionsmarkerscreening

8.1.4.1. Allgemeines zur Analytik von Infektionsmarkern

Die Spendenanalytik mittels Infektionsmarkertests bezeichnet die im Labor vorgenommenen Untersuchungen, bei denen festgestellt wird, ob das gespendete Blut für die klinische Weiterverwendung freigegeben werden darf.

Es wird unterschieden zwischen serologischen Tests und NAT-Tests.

Untenstehende Tabellen geben einen Überblick:

Obligate, freigaberelevante Untersuchungen, systematisch bei jeder Spende		
Art der Analyse	Serologie	NAT (PCR)
HIV1/2	X	X
Hepatitis C (HCV)	X	X
Hepatitis B (HBV)	X	X
Hepatitis E (HEV)		X
Syphilis (*T. pallidum*)	X	

Selektive Untersuchungen (z.B. zur Abklärung der Spendetauglichkeit gemäss Spendetauglichkeitskriterien), freigaberelevant, falls Untersuchung angefordert		
Art der Analyse	Serologie	NAT (PCR)
Chagas (T.cruzi)	X	
Malaria (Plasmodium spp.)	X	
CMV	X	
WNV (saisonal)		X

Nicht freigaberelevante Untersuchungen, i.d.R. systematisch bei jeder Spende (freigaberelevant für Plasma zur Fraktionierung)		
Art der Analyse	Serologie	NAT (PCR)
Parvo B19		X
Hepatitis A (HAV)		X

In einer ersten Stufe werden Screeningtests (Suchtests) durchgeführt, welchen, wenn nötig, komplementäre Analysen (Bestätigungstests) folgen. Anhand dieser zusätzlichen Tests wird der endgültige Analysenbefund festgestellt. Die Analysenresultate und -befunde gehen darüber hinaus in die Beurteilung zukünftiger Spenden ein. Diese Etappen sind Teil des umfassenden Spendenanalytikkonzeptes.

Die Bestätigungstests müssen in einem von der B-CH AG bestimmten Referenzlabor durchgeführt werden, das sich nach einem von diesem Gremium definierten Pflichtenheft qualifiziert. Details zu den jeweiligen Erregern sind in den Anhänge Artikel 8 geregelt.

Der RBSD stellt dem Referenzlabor alle Angaben zur Verfügung, die auf dem «Untersuchungsauftrag für Spenderblutproben» gefordert sind. Handelt es sich um eine Probe, die mit einem Look back Verfahren im Zusammenhang steht, so ist anzugeben, ob es sich um einen spenderinnen- oder spenderbezogenen- bzw. um einen patienteninnen- oder patientenbezogenen Look back handelt.

Der Spendenbefund wird anhand der Resultate der Screeningtests und der eventuell durchgeführten zusätzlichen Tests festgestellt. Dabei müssen die Untersuchungsergebnisse von früheren Spenden oder Proben mitberücksichtigt werden, insbesondere zur Erkennung wiederholt auffälliger Spenderinnen oder Spender.

Der Resultattransfer hat nach validierten Verfahren zu erfolgen.

8.1.4.2. Methoden und Reagenzien

Die Methoden, nach denen der Screeningtest durchgeführt wird, richten sich nach den verwendeten Geräten und Reagenzien.

Es dürfen nur Tests (Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik) verwendet werden, die Swissmedic als geeignet bezeichnet (L1, AMBV). Demzufolge müssen diese Tests ein Konformitätsbewertungsverfahren gemäss Medizinprodukteverordnung durchlaufen haben und ein entsprechendes Konformitätskennzeichen tragen (CE-Markierung) (L1, MepV).

8.1.4.3. Validierung/Verifizierung

a) Kommerzielle CE-markierte Testkits

Die angewendeten Methoden müssen für ein bestimmtes Reagenz und für bestimmte Geräte verifiziert werden, bevor sie in der Spendenanalytik Anwendung finden.

Die Anforderungen gemäss Wegleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten (L1) sind einzuhalten.

b) Betriebsintern hergestellte In-vitro-Diagnostika

Betriebsintern hergestellte und betriebsintern veränderte In-vitro-Diagnostika unterliegen den Anforderungen für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten (MepV). Die Anforderungen gemäss Wegleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten (L1) sind einzuhalten.

8.1.4.4. Qualitätskontrolle der Reagenzien und Testkits

Bei Erhalt wird jede Lieferung von Reagenzien bzw. Testkits einer Qualitätskontrolle unterzogen, deren Modalitäten in einer SOP festgehalten sind.

Die Konformität der Reagenzien wird gemäss Punkt 8.1.6.1. Interne Qualitätskontrollen laufend überprüft. Die bei diesen Kontrollen ermittelten Werte gestatten, die Qualität der Reagenzien langfristig zu verfolgen.

8.1.4.5. Lagerung und Verwaltung von Reagenzien und Testkits

Die Reagenzien und Testkits müssen gemäss den Empfehlungen der Hersteller gelagert werden.

Die Testkit- und Reagenzienlager müssen verwaltet werden, um einerseits die Verwendung von nicht kontrollierten, nicht dem Standard entsprechenden oder veralteten bzw. abgelaufenen Chargen zu unterbinden und andererseits ihre Verwendung in einer auf das Verfalldatum bezogenen chronologischen Reihenfolge zu gewährleisten. Zusätzlich muss die Verwaltung der Reagenzien auch sicherstellen, dass vom Hersteller zurückgerufene Chargen unverzüglich eliminiert werden. Es ist sicherzustellen, dass die Chargennummer der für jede getestete Spende verwendeten Reagenzien identifiziert werden kann.

8.1.4.6. Materiovigilanz

Entspricht eine Reagenziencharge den Anforderungen nicht und wird so die Qualität der Analysen und die Sicherheit der Blutprodukte gefährdet, ist umgehend Swissmedic (mit Kopie an die B-CH AG) davon in Kenntnis zu setzen (AMBV , MepV). Neben Swissmedic muss parallel auch der Hersteller über solche Vorkommnisse informiert werden.

8.1.4.7. Obligate, freigaberelevante Untersuchungen

8.1.4.7.1. HBV, HCV sowie HIV und Syphilis

Die Beurteilung der Infektionsmarker erfolgt, je nach Ergebnis, in einer oder zwei Etappen, d.h. nach dem Screening bzw. nach der Bestätigung.

Jeder Screeningtest wird an einem für die Spende repräsentativen Primärröhrchen vorgenommen.

Details zu den spezifischen NAT und zum serologischen Screening sind in den Algorithmen HBV, HCV, HIV geregelt. Die Syphilistestung ist im Algorithmus T. pallidum/ Syphilis abgebildet.

Die technischen Anforderungen von Swissmedic sind vollumfänglich einzuhalten (L1).

8.1.4.7.2. Initiales serologisches Screening

Beim anlässlich jeder Spende durchgeführten initialen Screening müssen validierte Methoden und Reagenzien

angewendet werden, um einen bestimmten Marker zu bestimmen. Das gültige Resultat ist entweder *initial reaktiv* oder *nicht reaktiv.*

Eine Probe wird dann als *initial reaktiv* bezeichnet, wenn sich der ermittelte Wert in dem vom Hersteller als positiv angegeben Bereich oder in der Grauzone befindet. Ein solches Resultat wird die Freigabe der dazugehörenden labilen Blutprodukte blockieren.

a) Vorgehen bei initial reaktiven Proben

Jede Probe mit dem Resultat *Initial Reaktiv* ist einer Wiederholung zu unterziehen. Hierbei wird derselbe Test unter Verwendung derselben Reagenzien im Doppel durchgeführt, um die Wiederholbarkeit der Reaktion zu überprüfen. Die beiden Tests müssen mit der Methode des initialen Screenings inklusive der positiven Probenidentifikation und der Peripheriegeräte durchgeführt werden.

Wenn die Resultate der beiden Tests zweimal *nicht reaktiv* sind, kann der Befund *Wiederholung negativ* für diese Probe und den geprüften Marker abgeleitet werden.

b) Beurteilung eines wiederholbar reaktiven Resultates

Ist mindestens ein Resultat der Testwiederholung *reaktiv (R/R oder NR/R)*, erhält die Probe den Befund *Wiederholung nicht negativ* und die Produkte den Befund *Vernichten*. Die Spende muss in ihrer Gesamtheit vernichtet werden, wobei der dokumentierte Einsatz für Laborzwecke (Forschung, Diagnostik) einer Vernichtung gleichgestellt ist. Der Befund impliziert, dass die Produkte und die spendende Person nicht *frei* sein dürfen.

8.1.4.7.3. Bestätigung des serologischen Screeningresultates

Sämtliche Proben mit dem Screeningresultat *R/R* oder *NR/R* (Befund *Wiederholung nicht negativ*) für einen bestimmten Marker müssen Bestätigungstests unterzogen werden (siehe Technische Anforderung «Algorithmen zur Virus-Diagnostik»).

Der Einsatz von Bestätigungstests ist zur definitiven Beurteilung der Spende, der Produkte, zur eventuellen Information der spendenden Person und zur Analyse einer zweiten Blutprobe notwendig.

Die Bestätigungstests können zu verschiedenen Resultaten je untersuchten Marker führen:

1. *Negativ*, was zum Befund *frei* für die spendende Person führt. Tritt diese Konstellation (Screening *nicht negativ* / Bestätigung negativ) jedoch bei einer spendenden Person mehrmals auf, so entscheidet die Spendeärztin oder der Spendearzt über die weitere Zulassung der Spenderin oder des Spenders.
2. *Nicht negativ*, was zu zwei Möglichkeiten führen kann
    - *Fraglich positiv,* d.h. Bestätigung IND (z.B., wenn die Bestätigungstests unvollständige Reaktionen ergeben, aus denen bei aktuellem Kenntnisstand keine Schlussfolgerung gezogen werden kann). Der Fraktionierer ist gemäss den vorliegenden, individuell unterschiedlichen Verträgen zu benachrichtigen (im Allgemeinen über allfällige Vorspenden der letzten 6 Monate). Das Referenzlabor für Infektionsmarker muss mittels einer zweiten Blutprobe eine Nachuntersuchung der spendenden Person durchführen.
    - *Konfirmiert positiv*, d.h. Bestätigung POS. Der Fraktionierer ist gemäss vorliegender, individuell unterschiedlicher Verträge zu benachrichtigen (im Allgemeinen über allfällige Vorspenden der letzten 6 Monate). Das Referenzlabor für Infektionsmarker muss ebenfalls mittels einer zweiten Blutprobe eine Nachuntersuchung des Spenders durchführen inkl. quantitativer oder qualitativer NAT.

8.1.4.7.4. Zeitspanne zwischen der ersten und der zweiten (resp. einer weiteren) Blutprobe

Im Falle einer ersten fraglich positiven Bestätigung sollte mit der Untersuchung an der zweiten Blutprobe nicht länger als 12 Wochen zugewartet werden.

Im Falle einer ersten positiven Bestätigung, muss eine Nachkontrolle an einer zweiten Blutprobe im Interesse der Patientin oder des Patienten, die oder der die Produkte der Vorspende erhalten hat, so schnell wie möglich (in der Regel innerhalb von 7 bis 14 Tagen nach der ursprünglichen Spende) durchgeführt werden, damit der spenderinnen- und spenderbezogene Look-back bei bestätigt positiven Ergebnissen ohne Zeitverlust ausgelöst werden kann.

8.1.4.7.5. Bestätigung aus der zweiten Blutprobe

Die abschliessende Beurteilung des Spendenscreenings, der Bestätigung und der Befunde der zweiten Blutprobe bestimmt die Massnahmen gegenüber der spendenden Person.

Ist das Resultat der zweiten Blutprobe (aller erforderlichen Testverfahren) *negativ*, dann führt dies zum Befund «*Spenderin oder Spender negativ*“ oder «*Spenderin oder Spender informieren/frei*». Die Diskrepanz zwischen Screening und Bestätigung ist abzuklären.

Ist das Resultat der zweiten Blutprobe (aller erforderlichen Testverfahren) *fraglich positiv* oder *Bestätigung IND* (z. B. wenn die Bestätigungstests unvollständige Reaktionen ergeben, aus denen bei aktuellem Kenntnisstand keine Schlussfolgerung gezogen werden kann), dann führt dies zum Befund «*Spenderin oder Spender fraglich*» und «*Spenderin oder Spender informieren/zurückweisen*». Weitere Kontrollproben können nach einer zusätzlichen Frist von etwa 12 Wochen erfolgen. Zur Wiederaufnahme im Spenderpool bei unspezifisch fraglichen Syphilis Resultaten sollen weitere Kontrollproben nach mindestens einem Jahr erfolgen.

Ist das Resultat dieser Blutprobe (aller erforderlichen Testverfahren) bestätigt positiv, dann führt dies zum Befund «*Spenderin oder Spender bestätigt positiv*» und «*Spenderin oder Spender informieren/ Expositionsrisiko erheben/*

ausschliessen». Der *bestätigte positive* Befund (nach Analyse der zweiten Blutprobe) erfordert eine umfassende und umgehende Information der spendenden Person durch die Ärzteschaft des Blutspendedienstes, die mit dem Angebot einer Beratung und Betreuung verbunden sein muss. Bei Mehrfachspendenden ist ein spenderinnen- oder spenderbezogener Look back durchzuführen. Verzichtet die spendende Person auf Beratung und Betreuung, muss dies dokumentiert werden.

Liegen nach Ablauf der unter Punkt 8.1.4.7.4. festgelegten Fristen keine Resultate vor, so ist die spendende Person *auszuschliessen* und ein spenderinnen- oder spenderbezogener Look back auszulösen.

8.1.4.7.6. NAT-Tests

Die NAT-Tests können in Pools oder in der Einzelspende durchgeführt werden. Positive Pools werden bis zur Identifizierung der positiven Einzelspende aufgelöst. Einzelspenden mit positivem NAT-Resultat für HIV/HCV/HBV werden unter Berücksichtigung des korrespondierenden serologischen Resultats beurteilt. Bei negativem serologischem Screening soll eine zweimalige Nachtestung mit derselben NAT-Methode oder eine Diskriminierung erfolgen, um falsch reaktive Resultate auszuschliessen.

Im Übrigen erfolgen die Testung und die Bestätigung gemäss Algorithmen HBV, HCV, HIV, Algorithmus HEV. Für HAV und Parvo B19 NAT vgl. Anhang zu den nicht freigaberelevanten Tests.

Nachweisgrenze der NAT-Testung gemäss Wegleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten – Swissmedic (L1):

HIV: 500 IU/ml

HCV: 50 IU/ml

HBV: 25 IU/ml

8.1.4.7.7. Selektive Untersuchungen

Das Vorgehen und die Algorithmen der selektiven Untersuchungen sind im Anhang Art. 8.4 Algorithmen selektive Untersuchungen beschrieben.

8.1.5. Dokumentation

Die Dokumentation muss den gesetzlichen Anforderungen entsprechen.

Die Jahresstatistiken müssen einmal jährlich der B-CH AG zur Verfügung gestellt werden.

8.1.6. Qualitätskontrollen

8.1.6.1. Interne Qualitätskontrollen

Jede Methode muss validiert und der Verifikationszustand aufrechterhalten werden. Die positiven Kitkontrollen müssen laut Verordnung über die mikrobiologischen Laboratorien systematisch ausgewertet werden. In den «Empfehlungen zur statistischen Auswertung von positiven serologischen Kontrollen bei der qualitativen Bestimmung von Infektmarkern» ist die statistische Auswertung beispielhaft dargestellt.

Die Richtigkeit und, bei quantitativen Methoden, die Genauigkeit der erhaltenen Laborresultate sind ausserdem periodisch durch Kit-unabhängige Qualitätskontrollproben zu überprüfen bzw. zu überwachen.

Diese Kontrollproben müssen für die angewendeten Methoden geeignet sein.

Für die serologischen Tests (HBV, HCV, HIV und Lues) sollen die Kit-unabhängigen Qualitätskontrollproben täglich auf jeder Platte/jedem Testansatz einmal mitgeführt werden. Ein positives Ergebnis bei den Kit-unabhängigen Qualitätskontrollproben ist Voraussetzung für die Verifikation der Untersuchungsergebnisse. Eine monatliche Trendauswertung der Messwerte ist erforderlich, um eine allfällige Verschlechterung der Testperformance rechtzeitig zu erkennen und geeignete Massnahmen treffen zu können (vgl. Empfehlungen zur statistischen Auswertung von positiven serologischen Kontrollen bei der qualitativen Bestimmung von Infektmarkern). Die Verantwortung für die monatliche

Trendauswertung und für deren schriftliche Dokumentation liegt bei der Laborleitung. Diese Beurteilung soll für den einzelnen Testansatz/ die einzelne Platte nicht freigaberelevant sein.

8.1.6.2. Externe Qualitätskontrollen

Das Labor muss sich durch die regelmässige Teilnahme an anerkannten externen Ringversuchen für die Austestung von gespendetem Blut qualifizieren. Daher sind externe Qualitätskontrollen (Ringversuche) verpflichtend. Die Ergebnisse müssen Swissmedic, entsprechend den gesetzlichen Anforderungen zwecks Überprüfung, zugänglich sein.

Mittels FOR 2044 Testversager ist einmal pro Jahr zu bestätigen, dass die obligatorischen Ringversuche bestanden wurden. Beim Auftreten von Abweichungen sind die RBSD verpflichtet, die B-CH umgehend zu informieren.

8.1.7. Meldepflicht

Infektionskrankheiten müssen gemäss "Verordnung des EDI über die Meldung von Beobachtungen übertragbarer Krankheiten des Menschen" und der "Epidemienverordnung" dem BAG (Laboranalytische Befunde) und/oder dem Kantonsarzt (klinische Befunde) gemeldet werden. Die Meldungen erfolgen gemäss der Verordnung, als Hilfestellung dient die BAG Homepage und der dort verlinkte Leitfaden zur Meldepflicht.

Zusätzliche obligatorische Meldungen an Swissmedic, Koordinationsstelle Look-back und B-CH AG betreffend Hämovigilanz und Infektionskrankheiten sind im Artikel Vigilanz (18.1.2.2.2.1. Abweichung bei der Spendertauglichkeit) aufgeführt.

8.1.8. Freigabe Labor

Die technische und die medizinische Freigabe müssen in einer SOP geregelt werden.

8.2. Spendenanalytik Immunohämatologie

8.2.1. Blutgruppen serologische Untersuchungen an Proben der Spendenden

8.2.1.1. Allgemeine Anforderungen (AMBV)

Die serologischen Untersuchungen an Blutproben der Spendenden umfassen folgende Bestimmungen:

- ABO-Blutgruppe
- RH1 (RhD)-Antigen
- RH/KEL1-Phänotyp (Antigene RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) und KEL1 (K))
- Antikörpersuchtest und bei positiven Resultaten, Antikörperspezifizierung.

Die Durchführung der immunhämatologischen Untersuchungen muss mittels automatischer und qualifizierter Analysensysteme, inklusive eines automatischen und validierten Datentransfers, erfolgen.

Die Ergebnisse der immunhämatologischen Untersuchungen sind bei mehrfach spendenden Personen mit denjenigen der Vorspende(n) zu vergleichen.

Beim Nachweis von erythrozytären Antikörpern, positivem DAT, Antigenvarianten (z.B. RHD/RHCE/ABO-Varianten) oder bei Besonderheiten, wie seltenen Blutgruppen, soll die spendende Person informiert werden.

Bei der Spendenanalytik ist zur Bestimmung der Erythrozyten-Phänotypen besonders auf den Nachweis von schwach exprimierten Antigenen zu achten.

Anforderungen und Vorschriften zu Qualitätskontrollen bei der immunhämatologischen Spendenanalytik finden sie unter Artikel 17, Punkt 17.2.2.

Anforderungen und Vorschriften an Geräten bei der immunhämatologischen Spendenanalytik finden Sie unter Artikel 12, Punkt 12.3.

Anforderungen und Vorschriften an Arbeitsanweisungen bei der immunhämatologischen Spendenanalytik finden Sie unter Artikel 15, Punkt 15.2.2.

8.2.1.2. Dokumentation

Angaben zur Dokumentation finden Sie im Artikel 15, Punkt 15.2.2.

8.2.1.3. Verantwortung und Zuständigkeit (G1)

Die Laborleitung ist zuständig für die Einhaltung der Vorschriften und gesetzlichen Anforderungen.

8.2.1.4. Untersuchungsmaterial

8.2.1.4.1. Blutproben der Spendenden

Jedes Proberöhrchen ist vor der Entnahme eindeutig mit Entnahmenummer und Strichcode zu kennzeichnen. Bei ungenügender Kennzeichnung von Proberöhrchen oder der Spende ist die ganze Spende zu vernichten.

Die Untersuchungen müssen innerhalb von 7 Tagen nach der Blutspende aus dem Originalröhrchen erfolgen.

Die Proberöhrchen (Originalröhrchen) müssen so lange für allfällige Kontrollzwecke bei + 2° C bis + 8° C gelagert werden bis alle für die Freigabe der Blutprodukte geforderten blutgruppenserologischen Untersuchungen abgeschlossen und dokumentiert sind.

8.2.1.4.2. Zellwaschlösungen

Zum Waschen von Erythrozyten werden phosphatgepufferte Kochsalzlösungen (PBS) mit pH 7,0 bis 7,5 eingesetzt (EDQM).

8.2.1.4.3. Testerythrozyten

a) Serumgegenprobe

Für die Serumgegenprobe der ABO-Blutgruppenbestimmung werden Testerythrozyten der Gruppen A1, B und O verwendet. Testerythrozyten der Gruppe A2 sind fakultativ.

b) Antikörpersuchtest

Die für den Antikörpersuchtest verwendeten Testerythrozyten müssen folgende Antigene aufweisen: RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, KEL1, KEL2, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4, LE1, LE2, wenn möglich RH8 und KEL3 (RhD, C, c, E, e, K, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, N, S, s, Le^a, Le^b, wenn möglich Cw und Kp^a).
Der Antikörpersuchtest darf mit einem oder mehreren Testpools durchgeführt werden. In einem Testpool dürfen maximal zwei verschiedene Testzellen vorhanden sein.

8.2.2. Durchführung der immunhämatologischen Untersuchungen

8.2.2.1. ABO-Blutgruppe

a) Allgemeines

- Die Bestimmung der ABO-Blutgruppenmerkmale sollte mit monoklonalen Testseren erfolgen. Ein entsprechendes Kontrollserum muss in einem Testansatz mitgeführt werden.
- Die monoklonalen Testseren für die Blutgruppenbestimmung und -kontrolle müssen von verschiedenen Klonen stammen.
- Monoklonale Anti-B-Testseren dürfen ein «acquired B-Antigen» nicht erfassen.

b) Erst-und Zweitspende

Die ABO-Blutgruppenbestimmung der Erst- und der Zweitspende umfasst:

- Die Blutgruppenbestimmung an den Erythrozyten wird mit je einem Testserum Anti-A, Anti-B und Anti-AB durchgeführt.
- An der ersten Blutspende muss die Blutgruppe zusätzlich mit je einem zweiten Anti-A- und Anti-B-Testserum, die sich von der Erstbestimmung unterscheiden, überprüft werden.
- Die Serumgegenprobe wird mit A1-, A2- (fakultativ), B- und O-Testerythrozyten durchgeführt.

Testresultate und Interpretation:

- Die Blutgruppen sind in der einfachen Form «O», «A», «B» oder «AB» zu dokumentieren.
- Die Resultate der Zweitspende müssen mit denen der Erstspende übereinstimmen.

Abweichende Testresultate:

- Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf die Blutgruppe nicht interpretiert und die aus dieser Spende erhaltenen Produkte dürfen nicht freigegeben werden, bis die Diskrepanzen durch erweiterte Untersuchungen geklärt sind.

c) Mehrfachspenden (ab dritter Spende)

Die Blutgruppenkontrolle ab der dritten Spende umfasst die ABO-Blutgruppenbestimmung an den Erythrozyten mit den Testseren Anti-A und Anti-B.

Testresultate und Interpretation:

- Die Resultate der Blutgruppenbestimmung sind in der einfachen Form «O», «A», «B» oder «AB» zu dokumentieren.
- Die Resultate der Blutgruppenbestimmung müssen mit denen der Vorspenden übereinstimmen.

Abweichende Testresultate:

- Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf die Blutgruppe nicht interpretiert werden und die aus dieser Spende erhaltenen Produkte dürfen nicht freigegeben werden, bis die Diskrepanzen durch erweiterte Untersuchungen geklärt sind.

8.2.2.2. RH1-Bestimmung

a) Allgemeines

- Die RH1-Bestimmung sollte mit monoklonalen Testseren erfolgen. Ein entsprechendes Kontrollserum muss in einem Testansatz mitgeführt werden.
- Alle serologisch RH1-negativen Spenderinnen und Spender müssen einmalig molekularbiologisch auf die Anwesenheit des *RHD*-Gens geprüft werden.

b) Erst- und Zweitspende

Die RH1-Bestimmung an der Erstspende umfasst:

- Die Bestimmung mit einem Anti-RH1 Testserum.
- Alle RH1-negativen Spenderinnen und Spender, die RH2(C)- und RH3(E)-negativ sind, müssen einmalig molekularbiologisch in einem validierten Verfahren auf die Anwesenheit des *RHD* Gens untersucht werden (mindestens Exon 10, 5 und ein weiteres Exon oder flankierende Intronsequenzen).
- Alle RH1-negativen Spenderinnen und Spender, die RH2(C)- und/oder RH3(E)-positiv sind, müssen, bevorzugt in Einzeltestung, einmalig molekularbiologisch in einem validierten Verfahren auf die Anwesenheit des *RHD* Gens untersucht werden (mindestens Exon 10, 5 und ein weiteres Exon oder flankierende Intronsequenzen).

Die RH1-Bestimmung an der Zweitspende umfasst:

- Die Bestimmung mit einem Anti-RH1-Testserum.
- Die Resultate der Zweitspende müssen serologisch mit denen der Erstspende übereinstimmen.

Abweichende Testresultate:

- Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf die RH1-Bestimmung nicht interpretiert werden und die aus dieser Spende erhaltenen Produkte dürfen nicht freigegeben werden, bis die Diskrepanzen durch erweiterte Untersuchungen geklärt sind.

c) Mehrfachspenden (ab dritter Spende)

Die RH1-Bestimmung an der Mehrfachspende umfasst:

- Die Bestimmung mit einem Anti-RH1-Testserum.
- Mehrfachspendende, welche noch nie molekularbiologisch auf die Anwesenheit des *RHD*-Gens geprüft wurden, werden wie Erstspendende behandelt.

d) Testresultate und Interpretation

Die Resultate der Mehrfachspenden müssen serologisch mit denen der Vorspenden übereinstimmen.

Abweichende Testresultate:

- Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf die RH1-Bestimmung nicht interpretiert werden und die aus dieser Spende erhaltenen Produkte dürfen nicht freigegeben werden, bis die Diskrepanzen durch erweiterte Untersuchungen geklärt sind.

e) Vorgehen bei RH1-negativen Spenderinnen und Spendern mit einem positiven molekularen Screening

Serologisch RH1-negative Spenderinnen und Spender mit einem positiven *RHD*-Screening müssen mit geeigneten molekularen Methoden auf *RHD*-Allel-Niveau weiter abgeklärt und beschrieben werden. *RHD*-Allel-Namen *und* eine Aussage über die Zuordnung des identifizierten *RHD*-Allels zu einer bestimmten «Klasse» (siehe unten) sind festgelegt und referenziert in der «RHD mutation database»: http://www.uni-ulm.de/~fwagner/RH/RB/

1. **Klasse DEL (class DEL):** Das *RHD*-Allel ist vom Typ „DEL“: serologisch sind sie meistens nur mittels Adsorption-Elution nachweisbar. Beispiele sind:
   *RHD*01EL.08 (RHD* (IVS3+1g>a), *RHD*11 (RHD*weak partial 11, RHD*01EL.01 (RHD*(K409K)).
   Diese serologisch RH1 negativ erscheinenden Spender müssen umdeklariert werden – für sie gilt: „als Spender positiv, als Empfänger negativ“.
2. **Klasse Null (class null):** Das *RHD*-Allel ist vom Typ „null“: Das *RHD* Gen ist zwar vorhanden, aber phänotypisch NICHT als RH1 spezifisches Protein erkennbar oder überhaupt nicht als Protein exprimiert. Die weltweit häufigsten Beispiele sind:
   *RHD*01N.03 (RHD*-CE(2-9)-D), *RHD*01N.04 (RHD*-CE(3-9)-D), *RHD01N.05 (RHD*-CE(2-7)-D), *RHD*08N.01 (RHD*psi), RHD*03N.01*, *RHD*01N.08 (RHD*(W16X)).
   Diese serologisch RH1 negativen Spender werden unverändert als Spender und Empfänger als RH1 negativ bewertet.
3. **Klasse Pendent (class pendent):** In diese Klasse fallen alle *RHD*-Allele, welche weder der Klasse DEL, noch der Klasse Null eindeutig zuzuordnen sind. Für die Zuordnung dieser Allele zu Klasse DEL, oder Klasse Null muss eine Adsorption/Elution durchgeführt werden. **Je nach Resultat wird der Spender der Klasse DEL (Elution pos.) oder Klasse Null (Elution neg.) zugeordnet.**

e) Eigenblutspende

Autologe Spenderinnen und Spender, welche RH1-negativ sind, müssen nicht molekular getestet werden.

8.2.2.3. Bestimmung der Phänotypen RH/KEL1

a) Allgemeines

Die Bestimmung der RH/KEL1-Phänotypen muss mit monoklonalen Testseren erfolgen. Ein entsprechendes Kontrollserum muss in einem Testansatz mitgeführt werden.
Die Bestimmung der Phänotypen RH/KEL1 muss ab der ersten Spende durchgeführt und auf die Etikette aufgedruckt werden.

b) Erstspende

Die Bestimmung der RH/KEL1-Phänotypen der Erstspende umfasst:

- Die Bestimmung wird mit je einem Testserum Anti-RH2, -RH3, -RH4, -RH5 und -KEL1 (Anti-C, -E, -c, -e und -K) durchgeführt.

c) Zweit- und Mehrfachspende

- Mehrfachspendende, bei denen noch nie die Bestimmung der RH/KEL1- Phänotypen durchgeführt wurde, werden wie Erstspendende behandelt. Dies gilt auch für Mehrfachspendende, bei denen historische Befunde der RH/KEL1-Phänotypen vorliegen, diese jedoch nicht den Kriterien in Punkt 8.1.1 entsprechen (automatisches Analysensystem, automatischer Datentransfer).
- Die Resultate weiterer Bestimmungen der RH/KEL1-Phänotypen müssen mit denen der Vorspenden übereinstimmen.

d) Abweichende Testresultate

- Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf der RH/KEL1-Phänotyp nicht interpretiert werden und die aus dieser Spende erhaltenen Produkte dürfen nicht freigegeben werden, bis die Diskrepanzen durch erweiterte Untersuchungen geklärt sind.
- An Swissmedic gemeldete Diskrepanzen müssen der B-CH AG gemeldet werden.

8.2.2.4. Antikörperabklärungen

a) Allgemeines

- Der Antikörpersuchtest muss bei allen Erstspendenden, Spenderinnen und Spender mit unbekanntem Antikörperstatus, nach jeder Schwangerschaft und nach jeder Bluttransfusion durchgeführt werden.

b) Methoden

- Die Methoden zur Antikörperabklärung müssen wärmeaktive (37°C) Antikörper im IAT erfassen. Die Testmethoden müssen bezüglich der Sensitivität und der Spezifität mindestens derjenigen des Röhrchentests im IAT entsprechen.
- Positive Testresultate des Antikörpersuchtests müssen weiter abgeklärt (Antikörperspezifizierung) und bezüglich der transfusionsmedizinischen Relevanz interpretiert werden.
- Das weitere Vorgehen richtet sich nach den Produktspezifikationen.
- Klinisch relevante Antikörper sollen in der Datei der Spendenden vermerkt werden.
- Für die spendende Person soll ein Transfusionsmerkblatt oder eine Blutgruppenkarte mit Antikörpereintrag ausgestellt werden.

8.2.3. Freigabe Labor

Die technische und die medizinische Freigabe müssen in einer SOP geregelt werden.