

## Extern rapport fryshaveri Neo

Externa granskningsgruppen, 2024-08-05

Ph D Anna Beskow, chef Uppsala Biobank (ordförande)

M Sc Andrea Wutte, Quality Manager, BBMRI-ERIC

Senior Professor, Överläkare Mikael Wiberg, medicinskt sakkunnig, Umeå universitet och Region Västerbotten

LL.M Dino Salagic, tf chefsjurist, Region Östergötland

Till:

Rektor Annika Östman Wernerson

## Innehållsförteckning

Bakgrund och uppdrag.....	3
Sammanfattning slutsatser .....	3
Den externa gruppens arbete .....	4
Genomgång av den interna rapporten .....	4
Kommentarer interna förslag .....	4
Övriga kommentarer och förslag från den externa gruppen.....	5
Bilaga 1 Kommentarer utifrån ett juridiskt perspektiv: .....	7
Bilaga 2 International evaluation with focus on quality management.....	8

## Bakgrund och uppdrag

På grund av en avstängd ventil över julhelgen 2023 drabbades Karolinska institutet (KI) av ett fryshaveri på frysinfrastrukturen vid Huddinge sjukhus (Neo) där 16 av 19 tankar hade tinat. En intern utredning har genomförts för att utreda orsaker till haveriet och ge förslag på hur risken för att något liknande händer igen minimeras.

För att säkerställa att det interna haveriutredningsarbetet får en oberoende bedömning och granskning tillsattes en extern oberoende granskningsgrupp. Uppdraget till den externa granskningsgruppen är att verifiera och granska den information som samlats in och de slutsatser som haveriutredning kommit fram till. Den genomförda utredningen ska sammanställas i en skriftlig rapport (denna) med gruppens iakttagelser, slutsatser och förslag till åtgärder.

Den externa granskningsgruppen har en lång och bred erfarenhet av biobankning och biobanksinfrastrukturer ur olika aspekter inkluderande, huvudmannaperspektiv, infrastruktur, logistik, operativ verksamhet, kvalitetssystem och juridik.

## Sammanfattning slutsatser

Den externa gruppen är överens om att den interna utredningen av fryshaveriet på Neo är gediget genomförd och väl beskriven i den interna rapporten. Gruppen konstaterar liksom den interna utredningen att det är ett flertal brister som förorsakat haveriet och inte den enskilda händelsen med den avstängda ventilen. Bristernas omfattning tyder på ett systemfel som den externa rapporten försöker belysa. Det vi kallar systemfel spänner över en omfattande kedja av ansvar, ansvarsfördelning, infrastruktur, juridik och kvalitetssystem inkluderande övervakning. En sådan omfattande och kritisk verksamhet som utreds i denna rapport kräver en rigorös kontroll som bara kan upprätthållas om hela kedjan säkras. Kedjan blir som vi alla vet inte starkare än den svagaste länken och i detta fall felades flera av kedjans länkar. Förvaring av humana celler och vävnader innebär ett mycket stort ansvar. Detta för att förtroendet inte bara av brukare skall säkerställas utan även, och inte minst, för att den/de som givit sitt tillstånd till donation av biologiskt material skall kunna känna sig helt trygga att både syfte, användning och förvaring genomförs helt säkert och enligt gällande etik och övriga regelsystem. Nedan sammanfattas i punktform de övergripande svagheter i verksamheten som den externa gruppen anser måste adresseras framledes. En mer noggrann analys beskrivs senare i rapporten.

- Verksamheten saknar tydlig ansvarskedja och tydlighet i vem som har det övergripande ansvaret och vilket ansvar KI's ledning har.
- Kvalitetssystem saknas.
- Verksamheten fyller inte Kammarkollegiets krav.
- Verksamheten uppfyller inte legala krav på dokumentation.
- Verksamheten har en kultur och organisation som är beroende av och påverkas av enskilda individers kompetens samt eventuella brist på kompetens
- Arbetet sker i stuprör vilket bland annat gör att det finns stora skillnader i stöd gällande infrastruktur beroende på hemvist geografiskt mellan campus, olika hus och olika institutioner.
- Benchmarking mot andra organisationer gällande hantering av infrastruktur bör tydliggöras.
- Åtgärder för att återställa förtroende från provgivare bör synliggöras.

## Den externa gruppens arbete

Arbetet har bestått genomläsning och diskussion av innehållet i den interna rapporten. Ett antal intervjuer har genomförts med drabbade forskare, föreståndare Neo, föreståndare Ana Futura, chef för Fastighetsavdelningen, universitetsdirektören, chef för internrevisionen på KI samt dekanen för campus syd. Separata utlåtanden har skrivits av gruppens jurist och internationella representant med fokus på juridiska aspekter och kvalitetsledning (Vg se Bilaga 1 och 2).

## Genomgång av den interna rapporten

Vid en genomgång av den interna rapporten konstateras att åtgärder som har utförts vid konstaterat faktum är tillfyllest. Misstag som gjorts har identifierats. Systemleverantörer och utredare har fått skriva egna rapporter för sina respektive delar.

Den externa gruppen kan konstatera utifrån den interna rapporten att:

- Information om hur larmen och larmkedjan testas saknas.
- Fyllda kvävetankar bör hålla kylan flera dygn men då kvävetankarna fylldes varje natt så fylldes de endast delvis vilket inte tydligt framgick i rapporten.
- Jourverksamhet saknades, vilket krävs för den här typen av verksamhet.
- En stor mängd dokumentation saknas vilket visar att diarieföring inte utförts som den ska. Det är även bristande dokumentation i Styrgruppsprotokoll för Neo, alternativt att frågor som har lyfts inte har tagits vidare. Det är oklart hur åtgärdskedjan har sett ut när problem har lyfts; har dessa hamnat hos rätt person? har personen förstått att denne har ansvar för att frågorna förs vidare till styrgruppen där frågorna skulle ha hanterats och dokumenterats? Det går därför inte att veta om frågor tagits vidare eller ej, eller om de har tagits upp men att resultatet inte har dokumenterats eller hanterats. För styrgruppen verkar det saknas åtgärdslistor, beslutsloggar och uppföljning.
- Vid inflyttning i den nya byggnaden har överlämning från fastighetsavdelningen (FA) varit tydlig för överlämnaren men inte för mottagaren då den enbart utförts muntligt. Skriftlig överlämning och utbildning saknas.
- Projektansvarig för bygget av Neo ersattes inte, det är oklart varför. Den interna rapporten innehåller heller ingen information, troligen p.g.a. saknad dokumentation, om när och hur beslut togs om hur Neo-huset skulle skötas. Det har framkommit att andra KI-byggnader med liknande verksamhet hanteras annorlunda t ex med driftsteam med jourverksamhet.
- Det är också oklart vad prefekternas roll är i förhållande till Neo.

## Kommentarer interna förslag

I den interna rapporten föreslås att:

*Neos fryshotell ska vara en frysfacilitet på samma sätt som för andra hus på KI*

Den externa gruppen håller med.

*Skapa ett samlat register över biobanksmaterial som förvaras i KI's frysfaciliteter*

Den externa gruppen tror att det är en bra idé att föra ett sådant register på provsamlingsnivå med information om provsamlingsansvarig och förvaringsplats. På provnivå är det en närmast omöjlig uppgift om inte alla prov på KI ska hanteras i ett labbdatasystem där uppdateringar görs löpande varefter en provsamling fylls på med nya prov eller prov används.

*Införa riskanalyser på flera nivåer som del av införandeprocesser*

Den externa gruppen håller med om att detta är värdefullt och nödvändigt.

#### *Förtydliga krav och säkerställa dokumentation*

Den externa gruppen håller med om att detta är värdefullt och nödvändigt.

#### *PT100-givare skall installeras på alla frysar*

Den externa gruppen håller med om att det är nödvändigt att kontinuerligt övervaka temperaturen i frysar för att tidigt kunna upptäcka avvikelser .

#### *Införa gemensamma krav på hela KI för faciliteter och utrustning*

Den externa gruppen håller med.

#### *Förbättra överlämningar som ska ske både skriftligt och muntligt*

Den externa gruppen håller med men undrar Vem som skall ansvara för att detta sker i praktiken?

#### *Tydliggöra ansvar för verksamhetskritiska system och utse systemägare*

Den externa gruppen håller med.

#### *Införa jourfunktion med centralt KI-övergripande serviceteam*

Den externa gruppen håller med om att det är nödvändigt att alla verksamhetskritiska system har tillgång till en jour som finns tillgänglig 24/7. Frysar som hålls stängda håller frystemperatur i många timmar och därför kan svarstider på enstaka till några timmar accepteras beroende på typ av frys och temperatur.

#### *Inrätta krisorganisation på både central och lokal nivå.*

Den externa gruppen håller med men tror att det är viktigare att åtgärda systemfel så att fler kriser kan undvikas.

#### *Införa incidentrapportering*

Den externa gruppen anser att avvikelshantering är en central del i ett kvalitetsledningssystem för att underlätta kontinuerliga förbättringar.

## Övriga kommentarer och förslag från den externa gruppen

Det blir tydligt under intervjuerna att forskare på KI har mycket olika förutsättningar och stöd beroende på var de befinner sig geografiskt, möjligen också beroende på sin institutionstillhörighet. De forskare som har möjlighet att ha sina prov i KI Biobanks verksamhet har en god service där KI investerar stora infrastrukturmedel. Stödet i övriga byggnader beror till stor del på tillgång av personal och dess kompetens. Neo saknar centralt stöd av professionell kompetens och tillräcklig finansiering för att säkerställa en sådan lösning. Det verkar också finnas en skillnad mellan campus norr och syd. Vad som prioriteras och på vilken nivå olika frågor hanteras beror till stor del på enskilda personers kompetens. Avsaknad av kompetens hos nyckelpersoner inom specifika områden kan därför leda till upprepade katastrofer (haverier/incidenter), som inte enbart innefattar biobankning utan även övriga delar av associerade verksamheter som behöver fungera t ex informationssäkerhet och laboratoriesäkerhet. KI skulle därför behöva se över hur resurser och kompetens fördelas över verksamheter med till exempel en avsatt budget för infrastrukturåtgärder för de olika husen alternativt per campus.

Att enskilda individers kompetens blir så viktig verkar bero på en kulturfråga som råder inom KI där KI skall fungera som en paraplyorganisation där styrningen decentraliseras ut till de enskilda institutionerna och forskargrupperna. Tyvärr fungerar en sådan kultur dåligt där gemensam infrastruktur och säkerhet behöver upprätthållas. KI tar stora risker om man väljer att fortsätta med att upprätthålla en sådan kultur och organisation. Något som också framhålls i intervjuerna är att en stor del av det granskade arbetet inom KI sker i stuprör med bristande koppling och att en större koppling skulle kunna uppnås med en större samverkan inom varje campus samt ett övergripande ansvar och ledning från KI.

De förslag på lösningar som presenteras i denna rapport baseras till stor del på tidigare kunskaper och erfarenheter som finns inom liknande organisationer nationellt (sjukhus, universitet) och internationellt (t. ex BBMRI-ERIC, ISBER best practices samt ISO 20387). KI bör därför göra någon form av benchmarking mot andra för att hitta lämpliga lösningar som är beprövade och välfungerande. Det skulle till exempel vara värdefullt att veta hur de kravspecifikationer som togs fram vid upphandlingar vid byggandet av Neo genomfördes.

KI saknar ett övergripande kvalitetssystem inom den granskade verksamheten vilket tas upp i en större omfattning i Bilaga 2. Någon form av kvalitetssystem behöver införas för att säkerställa att personalen kan arbeta säkert och att infrastruktur och utrustning tas om hand på ett adekvat sätt.

Det framgår också att det saknas en tydlig ansvarskedja och linjeorganisation för Neo. Att beskriva organisation och ansvarsfördelning ingår i ett kvalitetsledningssystem och är av största vikt för att minimera risken för att frågor ramlar mellan stolar, till exempel bör Fastighetsavdelningens roll och ansvar förtydligas.

Den externa gruppen har fått kännedom om att Kammarkollegiet inte kommer att ge någon ersättning för de förluster som förorsakades av haveriet. Detta för att KI inte uppfyller Kammarkollegiets krav. Kammarkollegiet har gett samma svar vid tidigare incidenter och det bör vara en grundläggande åtgärd av KI att säkerställa att alla resurser som försäkras via Kammarkollegiet uppfyller deras krav .

Ytterligare en observation är att i Neo-huset delar -80 frysar och LN2-tankar samma utrymme. Dessa bör separeras med tanke på de säkerhetsrisker som finns att gå in i ett LN2-utrymme.

Generellt, vilket framförts tidigare, saknas tillfredsställande dokumentation vilket kommenteras mer omfattande i Bilaga 1 med utlåtande utifrån ett juridiskt perspektiv.

För att säkerställa att ändringar verkligen genomförs för att minska risken för att det som hände skulle kunna upprepas i framtiden rekommenderas att KI fastlägger en tidsatt plan för uppföljning av beslutade åtgärder. Den interna revisionen på KI kan få i uppdrag att lägga till detta i kommande årsplaneringar.

## Bilaga 1 Kommentarer utifrån ett juridiskt perspektiv:

Det är allvarligt att det finns en brist på kunskap och hantering av diarieföringen inom myndigheten. Krav på god dokumentation och ordning av myndighetens handlingar är av central betydelse för en myndighet och det öppna demokratiska samhället i stort. Ytterligare riktade informations- och utbildningsinsatser bör därför starkt övervägas. Detta gäller även skriftliga uppdragsbeskrivningar och ansvarsfördelningar. Det hade därutöver varit önskvärt om det av den interna rapporten framgick tydligare hänvisningar till vilka dokumenteringskrav som följer av tillämplig(a) dokumenthanteringsplan(er) och eventuellt övriga tvingande bestämmelser.

Det är i den interna rapporten emellanåt oklart vilka krav på att genomföra riskanalyser som avses, d.v.s. är det enbart enligt förordning (1995:1300) om statliga myndigheters riskhantering eller eventuellt även andra regelverk.

Det hade varit önskvärt om den interna rapporten närmare redogjorde för skillnaderna mellan fryshotell respektive frysfacilitet och huruvida dessa skillnader kan ha haft inverkan på händelsen men även ansvaret, såväl det upplevda som reella.

Precis som den interna rapporten konstaterar saknas det visserligen nya forskrifter på biobanksområdet men såväl tidigare föreskrifter (SOFS 2002:11) som förarbetena till biobankslagen innehåller uttalanden som med fördel kunde ha berörts närmare då de kan ha relevans för biobanksprovernas bevarande, se bl.a. prop. 2021/22:257 sid 87f. Häri finns för övrigt även ytterligare överväganden beträffande huvudmannens respektive biobanksansvariges ansvar.

Av den interna rapporten framgår att ett flertal provsamlingar kommit till KI från Stockholms medicinska biobank och anses fortfarande tillhöra denna. Huruvida detta har, och i så fall hur, inverkat på händelsen, ansvaret samt efterföljande följder analyseras dock inte närmare.

Den interna rapporten anger att många av de prover som förstördes vid haveriet i kryofrysarna hade lämnats till KI med tillämpning av den tidigare gällande lagen om biobanker, exempelvis inom hälso- och sjukvård för användning i forskning som godkänts vid etikprövning. Hur och om detta har relevans för den interna rapporten framgår inte. För kännedom kan nämnas att det enligt övergångsbestämmelserna till biobankslagen framgår att denna tillämpas även på prover som samlats in före ikraftträdandet.

KI är en statlig myndighet vars verksamhet regleras av det regelverk som styr svensk offentlig förvaltning. Utifrån detta regelverk finns även tydliga bestämmelser kring ansvar för såväl ledning (verksamhetsföreträdare) som anställda. Den interna rapporten saknar emellertid tydliga klargöranden beträffande såväl ansvarskedjor som det formella ansvaret för aktuell händelse.

Det är bra att interna rapporten föreslår att en option för att serviceavtal alltid bör inkluderas vid upphandling av tekniska system. Dock blir en sådan ordning enbart möjlig för det fall gällande regelverk möjliggör en sådan konstruktion. Det senare är någonting som interna rapporten inte behandlar. Inte heller ger den interna rapporten svar på förekomsten av eventuella andra tillämpliga regelverk beträffande riskhantering.

Det framgår inte huruvida KI har en särskild TiB eller krisorganisation som den interna rapporten rekommenderar eller hur den i övrigt är organiserad. En sådan funktion/organisation behöver givetvis upprättas för att omhänderta krissituationer på bästa sätt. Enligt förordning (2022:524) om statliga myndigheters beredskap ska vissa myndigheter enligt ett särskilt regeringsbeslut ha en

tjänsteman i beredskap med uppgift att initiera och samordna det inledande arbetet för att upptäcka, verifiera, larma och informera vid fredstida krissituationer.

Rekommenderade åtgärder i den interna rapporten i övrigt upplevs väl avvägda och nödvändiga varför dessa också förordas av den externa granskningsgruppen.

## Bilaga 2 International evaluation with focus on quality management

The internal investigation report reveals the risks an organization faces when it fails to establish clear structures, responsibilities, controls, and improvement measures to protect its assets and the employees it houses. In the case of the Karolinska Institutet South Department group (KI Syd), the Neo freezer hotel experienced a malfunction of LN2 freezer storage tanks, resulting in immense property damage. Thousands of biobanked biological materials, collected and processed over decades, donated inter alia by the civilian population, were destroyed.

These samples were entrusted to the researchers of KI with the expectation of maintaining the highest quality and scientific due diligence. Unfortunately, the researchers and the framework provided by KI were unable to fulfill this obligation, leading to damage to KI's reputation and irritation among donors about whether KI or its researchers can properly manage the samples and data provided for research purposes.

Fortunately, no personal injuries have occurred at the Neo-Hotel to date. However, doubts have arisen as to whether this is guaranteed, after random interviews conducted by external investigators with the concerned scientists revealed a lack of enrollment training or planned refresher courses on how to handle safety measures at the Neo-Freezer Hotel.

Managing liquid nitrogen tanks for sample collections requires strict safety compliance, as non-compliance could lead to life-threatening events. Several risks can occur in a room with liquid nitrogen tanks. Liquid nitrogen rapidly evaporates and displaces oxygen in the air, leading to oxygen deficiency. In poorly ventilated areas, this can cause unconsciousness or even death by asphyxiation without warning. At around -196 °C, liquid nitrogen can cause severe cold burns and frostbite upon contact with skin or tissue. If liquid nitrogen evaporates in a sealed container, pressure can build up quickly and cause an explosion, making proper ventilation crucial to prevent pressure buildup. Materials exposed to such low temperatures can become brittle and fail, including seals and components of storage tanks or pipes in contact with liquid nitrogen. Inadequate maintenance can lead to valve and safety mechanism failures, resulting in uncontrolled leaks or system failures. Malfunctions or failures of alarm and monitoring systems observed over a long period, which have not led to proper and documented troubleshooting, are negligent.

The lack of documentation to instruct and train scientists on using the Neo-Biobank and safety measures is worrying, as handling samples and especially areas with liquid nitrogen tanks, are potentially life-threatening and inadequately managed by KI.



In addition to the weaknesses described in the internal report and the proposed immediate improvement measures, further suggestions for organisational development, can be made.

The proposal to develop the concept of "Neo as a freezer hotel" into a "Freezer facility" falls short. The Swedish Biobank Act (2023:38) clearly outlines regulatory requirements for sample collections. Consequently, an organizational unit that stores these samples (short term or long term) must be set up and operated according to these regulations and should act as a biobank and be named accordingly.

The internal investigation report addressed the Swedish Biobank Act, stating that a structure must be established that meets these regulatory requirements, so it is advisable to establish a Neo-Biobank.

Prominent and well-organized biobanks at KI, such as the KI Biobank, Ana Futura, and Bio Medicum, serve as examples.

Eventually, a concept of a centrally governed but "Federated Karolinska Institutet Biobanks with dedicated areas" could be considered to consolidate expertise, competencies, and security concepts (24/7) in biobanking.

This approach would provide scientists with a service that meets administrative and QA/QC requirements for handling samples and data in biobanking processes, building and consolidating the necessary trust in the population for scientific or biomedical research.

An overarching quality management system (QMS) can and should be set up that follows the international standard for Biobanking, ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General requirements for biobanking<sup>1</sup>, which specifies requirements for the competence, impartiality, and consistent operation of biobanks, including quality control requirements to ensure biological material and data collections of appropriate quality. Quality is a clear requirement of the Swedish Biobank Act.

This international biobanking standard applies to all organizations performing biobanking, including biological material from multicellular organisms (e.g., human, animal, fungus, and plant) and microorganisms for research and development. Biobank users, regulatory authorities, organizations, and programs using peer assessment and accreditation bodies can use this standard to establish and verify the competence of biobanks through audits.

The ISO 20387:2018 standard, developed by the International Standardization Organization (ISO)<sup>2</sup> with input from more than 150 experts from 44 member countries, including delegates from the Swedish Institute for Standards (SIS)<sup>3</sup>, sets a benchmark for international biobanking.

KI should seize the opportunity to improve the internal structures of the biobank concept and become a world leader in biobanks for research and development.

With the implementation of the standard, KI Biobanks can be guided in establishing, operating, and maintaining procedures that cover the entire lifecycle of biological materials and data while ensuring

compliance with biosecurity and biosafety requirements, including risk assessments and derived measures implemented. All biobanking activities, processes, and procedures must be documented to ensure clarity and consistency.

Top management of the Neo-Biobank must be clearly identified within the KI organizational chart, holding overall responsibility. The governance structure must define the organization and management of the Neo-Biobank, its position within KI, and the relationships between management, technical operations, and support services. Responsibilities, authority, and interrelationships of staff (scientific, administrative, service), managing, performing, validating, or verifying biobanking activities must be specified.

A dedicated governance body or advisory boards should provide guidance and advice on scientific, technical, administrative, and other relevant matters. Accountability for activities within its premises and addressing any liabilities arising from these activities are mandatory.

The Neo-Biobank must have staff with the authority and resources to carry out their duties, including implementing, maintaining, monitoring, and improving the QMS; identifying deviations; assessing the impact of deviations; and reporting to Neo-Biobank as well as management on the QMS's performance and improvement needs. The Neo-Biobank must ensure the availability and competence of administrative staff, premises, all equipment (in this particular case LN2 freezers), secured information systems, and support services necessary for biobanking activities. Documented procedures for staff management and compliance with relevant requirements are essential. Health and safety requirements must be established, documented, and maintained, with safety training levels determined through comprehensive risk assessments of materials, processes, and equipment. The Neo-Biobank must define and document the competencies required for staff and ensure they are competent based on education, training, demonstrated skills, and experience. Professional competence and training documentation must be maintained. Staff performing processes must undergo competence assessment according to established criteria, with regular assessments to ensure they retain necessary competence. Training must be documented, and new staff should receive appropriate orientation.

Neo-Biobank premises and environmental conditions necessary for biobanking must be documented and controlled, biosafety, and biosecurity clear chain of commands transparently available and supervised. Externally provided services from suppliers and all equipment (in particular, LN2 freezers) must meet biobank requirements, with procedures for handling, transport, storage, maintenance, calibration and alarm functionalities. Equipment must be taken out of service if compromised and isolated until verified to perform correctly.

By addressing these issues and adopting a comprehensive QMS, KI can prevent future incidents and uphold its commitment to high-quality scientific research and donor trust. Even beyond, KI should be eager to become a world leader in biobanks for research and development.

<sup>1</sup> ISO 20387 <https://www.iso.org/standard/67888.html>

<sup>2</sup><https://www.iso.org/about/members>

<sup>3</sup> SIS <https://www.iso.org/member/2101.html>