

# System řízení kvality, SVP a výroba TP

Pacasová R.

Transfuzní a tkáňové oddělení FN Brno

LF MU - bakalářské studium Zdravotní laborant, 2015

# Legislativa ZTS - EU

- Výrobu transfuzních přípravků v Evropě (EU) upravují 4 směrnice Evropského společenství

**2002/98/ES** ze dne 27.1.2003 - standardy jakosti a bezpečnosti

**2004/33/ES** ze dne 22.3.2004 - technické požadavky na krev a krevní složky

**2005/61/ES** ze dne 30.9.2005 - sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí (hemovigilance)

**2005/62/ES** ze dne 30.9.2005 - standardy a specifikace SJ pro transfuzní zařízení

# Legislativa ZTS - ČR

- Výroba transfuzních přípravků je v ČR řízena legislativními předpisy:

Zákon 378/2007 Sb. Zákon o léčivech  
(platnost od 1.1.2008)

Vyhláška 143/2008 Sb. o lidské krvi (platnost od  
1.5.2008)

VYR-32, revize 3  
(platnost od 1.12.2011)

# Dohled státní autority

- Výrobu transfuzních přípravků je možné provádět v ZTS po získání

## Rozhodnutí o povolení k výrobě léčiv

Vydává Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) Praha

Provádí pravidelné kontroly činnosti - audity  
(2-letý interval)

Pokyny SÚKL

# Zařízení transfuzní služby zajišťuje

- systém kvality a správnou výrobní praxi (SVP)
- posouzení způsobilosti dárce krve a jejích složek a výběr dárce
- jakost a bezpečnost TP a suroviny pro další výrobu
- hemovigilanci a sledovatelnost

# Zařízení transfuzní služby zajišťuje

- ♦ **system kvality a správnou výrobní praxi (SVP)**
- ♦ posouzení způsobilosti dárce krve a jejích složek a výběr dárce
- ♦ jakost a bezpečnost TP a suroviny pro další výrobu
- ♦ hemovigilanci a sledovatelnost

# System kvality a správná výrobní praxe

- ZTS uplatněny v **rozsahu**, který odpovídá činností zařízení transfuzní služby nebo krevní banky
- platí i pro krev, její složky, transfuzní přípravky a surovinu pro další výrobu (i dodané ze zahraničí)

# Předmět činnosti zařízení transfuzní služby (ZTS)

- odběr a postupy prováděné v souvislosti s odběrem krve a jejích složek
- vyšetření, zpracování, skladování, distribuce lidské krve a jejích složek, transfuzních přípravků (TP) a surovin z lidské krve a jejích složek pro další výrobu léčiv
- výdej TP a krevních derivátů (KD)
- prodej TP
- dovoz a vývoz TP a suroviny pro další výrobu



# System kvality

Zahrnuje:

- řízení kvality, zabezpečení kvality, SVP a stálé zlepšování kvality
- zaměstnance, prostory, přístroje a vybavení, materiály používané zejména při odběrech, zpracování a kontrolách jakosti
- dokumentaci, odběr, zpracování, skladování, distribuci, kontrolu jakosti, stahování krve a jejich složek, TP a suroviny pro další výrobu z oběhu
- řízení smluvních vztahů a případů neshody, vnitřní inspekce, popř. vnější a vnitřní audit

# System kvality

Zaručí:

všechny kritické procesy, které mohou přímo nebo nepřímo ovlivnit kvalitu

- jsou upřesněny ve vhodných pokynech
- jsou prováděny v souladu se standardy a specifikacemi
- v pravidelných intervalech se kontroluje a přezkoumává jejich účinnost včetně přijímání nápravných opatření, jsou-li považována za nezbytné

# Správná výrobní praxe - SVP

Je součástí systému zabezpečování kvality, zajišťujícího, že produkty jsou trvale zpracovávány a kontrolovány ve shodě se standardem kvality, odpovídajícím jejich zamýšlenému použití  
Platí jak pro výrobu tak pro kontrolu kvality

Cílem SVP:

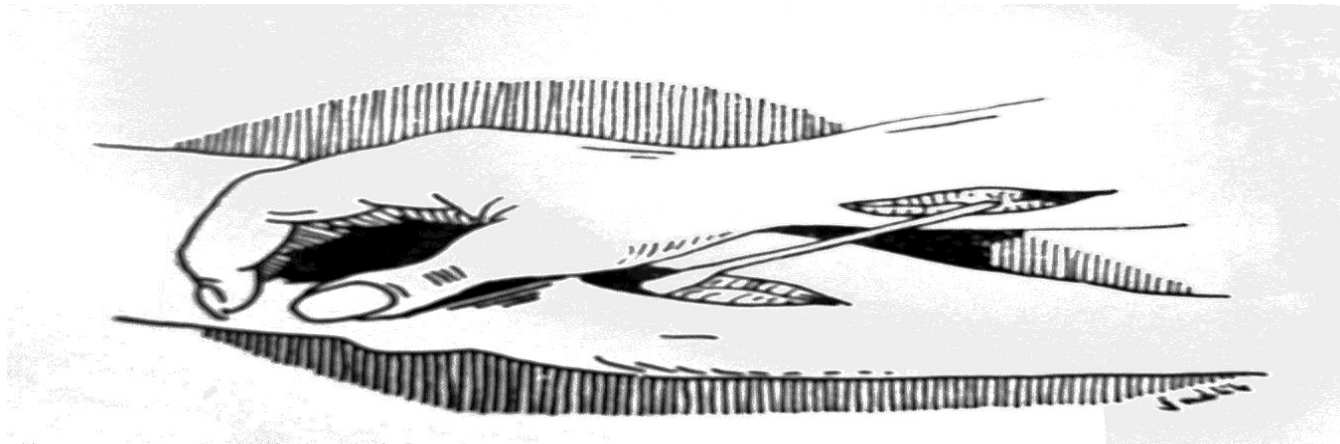
- 🔹 kvalita a bezpečnost při výrobě léčiv z lidské krve
- 🔹 odběr, zpracování, skladování, distribuce
- 🔹 ochrana lidského zdraví
- 🔹 ochrana životního prostředí

# Zařízení transfuzní služby zajišťuje

- ♦ systém kvality a správnou výrobní praxi (SVP)
- ♦ **posouzení způsobilosti dárce krve a jejích složek a výběr dárce**
- ♦ jakost a bezpečnost TP a suroviny pro další výrobu
- ♦ hemovigilanci a sledovatelnost

# Transfuze krve

Je lékařský výkon, při kterém do krevního řečiště jednoho jedince (příjemce) převádíme krevní složky druhého jedince (dárce)



# Způsobilost dárce krve

- Posuzuje lékař nebo pověřený pracovník ZTS na základě:

Získaných anamnestických údajů dárce

Posouzení aktuálního zdravotního stavu

Posouzení odpovědí a informací z Dotazníku dárce krve

Posouzení výsledků laboratorního vyšetření vzorku krve

# Regulované dárcovství TTO FN Brno

- TTO FN Brno od roku 2006
- odběry plné krve a krevních složek jsou realizovány pouze u objednaných dárců konkrétních krevních skupin v závislosti na zastoupení krevních skupin u aktuálních pacientů
- odběry dárců, kteří přichází darovat krev poprvé, jsou realizovány bez omezení

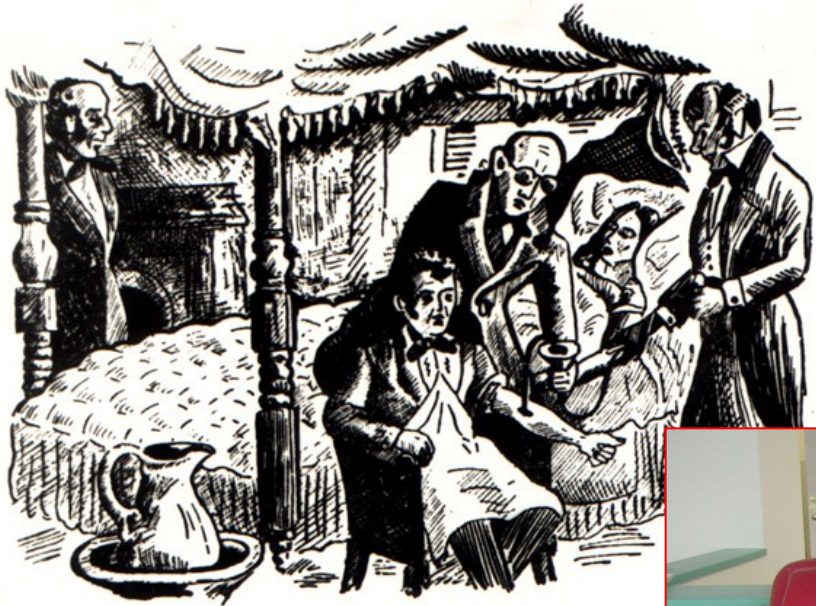
# Úseky v procesu zajištění transfuzních přípravků v ZTS

- Evidence dárců krve
- Odběrové sály/ autologní odběry
- Výroba TP - zpracování odběrů
- Laboratorní úseky - vyšetření odběrů
- Expedice transfuzních přípravků a krevních derivátů
  
- Odběrové středisko
- Krevní banka



# Odběr krve

Minulost



Současnost



# Odběrový materiál

## Minulost

- skleněné lahve

## Současnost

- vícečetné plastové vaky z PVC  
s vhodnými změkčovadly propojené hadičkami

# Odběrový materiál

Minulost



Současnost



# Odběrový materiál

Současnost



# Vlastní odběr krve nebo krevních složek

- provádí se na odběrovém sále po předchozím umytí předloktí a dezinfekci loketní jamky
- při každém odběru jsou odebrány zkumavky k předepsaným vyšetřením



# Odběr plné krve

- celkem je odebráno cca 450 ml krve během maximálně 10 minut
- Minimální interval pro dva odběry plné krve - 8 týdnů
- Maximální počet odběrů
  - muži 4x/ rok
  - ženy 3x/ rok



# Odběr aferézou

- je selektivní odběr krevní plazmy (**plazmaferéza**) nebo krevních buněk (**cytaferéza**) pomocí speciálních přístrojů
- aferetické odběry lze realizovat častěji než odběr plné krve



# Zpracování

- celý výrobní proces včetně odběru probíhá v uzavřeném (sterilním) systému vzájemně propojených odběrových vaků
- při zpracování odebrané lidské krve nebo odběrem jejích složek vznikají **transfuzní přípravky**





# Zpracování odebrané plné krve

- diferenciální centrifugace odběrového vaku s krví při 3550 otáček / minutu



# Zpracování odebrané plné krve

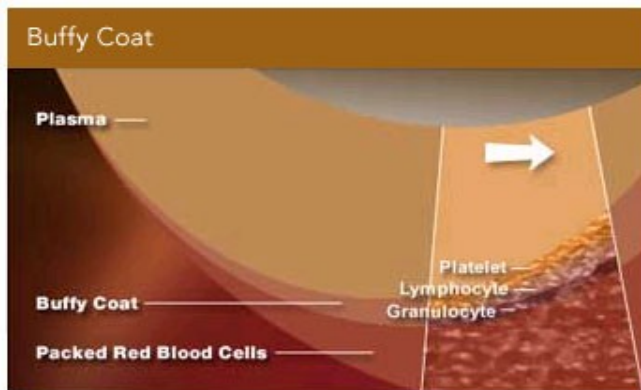
- oddělení jednotlivých složek krve a jejich přemístění do satelitních vaků
- smísení červených krvinek s konzervačním roztokem
- zpracování buffy coatu na trombocytový TP



# Zpracování odebrané plné krve

Plazma

Buffy coat  
(BC)



Erytrocytový TP

Trombocytový TP

# Zpracování - plazma

- šokové zmražení plazmy při teplotě od  $-65$  do  $-80^{\circ}\text{C}$  za účelem zachování termolabilních koagulačních faktorů plazmy (teplota v jádru vaku  $-30^{\circ}\text{C}$  do 1 hodiny)
- uložení do skladu karanténní plazmy na dobu minimálně 6 měsíců do dalšího odběru dárce - bezpečnostní opatření

# Skladování plazmy v karanténě



# Zpracování - výroba TP

- uložení ve skladu
- vyšetření
  - \* HIV, HCV, HBV, syfilis
  - \* KS, anti-ery Ab
  - \* kontrola jakosti
- uvolnění pro klinické použití  
(plazma po opakovaném vyšetření  
dárce krve po 6 měsících)



# Erytrocytové TP

- jsou červené krvinky (erytrocyty) z jednoho odběru plné krve nebo připravené aferézou (erythrocytaferéza)
- k mase erytrocytů je přidán resuspenzní roztok
- použitelnost 35 až 49 dnů (nejčastěji 42 dnů)



# Erytrocytové TP - EBR

- Indikace - úprava anémie, náhrada krevní ztráty
- Vyšetření (infekce HIV, HBV, HCV, syfilis, ABO, Rh(D), anti-erytrocytární protilátky)
- Objem 250ml - 325 ml
- Hematologické parametry
  - hemoglobin (Hb) min 43g/ jednotku
  - leukocyty méně než  $1,2 \times 10^9$  / jednotku
- Hemolýza na konci doby uchování < 0,8% ery
- Sterilita



# Erytrocytové TP - EBR

- **Skladování:** při teplotě  $+4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  po dobu maximálně 49 dní ode dne odběru.
- **Transport:** validovaná přeprava v předem vychlazených uzavřených termoboxech s chladicí vložkou, aby byla zajištěna teplota  $+4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .  
Nesmí být překročeno rozmezí  $+1^{\circ}\text{C}$  až  $+10^{\circ}\text{C}$ .
- **Upozornění:** Podání přípravku je vázáno na předtransfuzní vyšetření v laboratoři, která vyšetřuje zkoušky kompatibility!

# Erytrocytové TP - EBR

Štítek konečného produktu



# Trombocytové transfuzní přípravky

- jsou koncentráty krevních destiček
- připravují se zpracováním odběru plné krve nebo přístrojovým odběrem (trombocytaferézou)
- použitelnost 5 až 7 dnů



# Trombocytové TP - TADR

- Indikace - trombocytopenie či trombocytopatie s klinicky významným krvácením nebo s podezřením na něj.
- Vyšetření (infekce HIV, HBV, HCV, syfilis, ABO, Rh(D), anti-erytrocytární protilátky)
- Objem 150ml - 200 ml
- Obsah trombocytů více než  $2 \times 10^{11}$ / jednotku
- Obsah residuálních leukocytů  $< 1 \times 10^6$ /jedn.
- pH  $> 6,4$
- sterilita

# Trombocytové TP - TADR

- **Skladování:** na validovaných třepačkách (agitátorech) v nepřetržitém režimu agitace při teplotě od + 20°C do +24°C nejdéle po dobu 5 - 7 dní. Teplota je kontinuálně monitorována.
- **Transport:** v termoboxech, temperovaných na teplotu od +20°C do + 24°C. Přípravek se zabalí do ochranné plastové folie. Transportní teplota se validuje a pohybuje se od +20°C do + 24°C.

# Trombocytové TP



# Plazmové TP

- připravují se zpracováním odběru plné krve nebo přístrojovým odběrem (plazmaferézou)
- šokově zmražené ( $-80^{\circ}\text{C}$ ), karanténa 6 měsíců
- používají se k doplnění faktorů koagulace při krvácení nebo jako surovina při výrobě léků
- použitelnost 36 měsíců



# Plazmové TP

- Vyšetření (infekce HIV, HBV, HCV, syfilis, ABO, Rh(D), anti-erytrocytární protilátky)
- Objem stanovený objem +/- 10% (204-276 ml)
- Faktor VIIIC > 70% hodnoty čerstvé odebrané jednotky plazmy
- Obsah bílkovin minimálně 50 g/ L
- Residuální buňky :
  - ery méně než  $6 \times 10^9/L$ ,
  - leuko méně než  $0,1 \times 10^9/L$ ,
  - trombo méně než  $50 \times 10^9/L$
- Sterilita



# Plazmové TP

- 🔴 **Skladování:**

36 měsíců při teplotě méně než  $-25^{\circ}\text{C}$

3 měsíce při  $-18^{\circ}\text{C}$  až  $-25^{\circ}\text{C}$ .

- 🔴 Teplota se kontinuálně monitoruje.

- 🔴 **Transport:** ve vychlazeném uzavřeném termoboxu se suchým ledem v ochranném papírovém obalu.  
Transportní teplota se validuje.

# Plazmové TP

Štítek konečného produktu:



# Autologní TP

- APK plná krev pro autotransfuzi
- AE erythrocyty pro autotransfuzi
- AER erythrocyty resuspendované pro autotransfuzi
- AEBR erythrocyty resuspendované bez buffy coatu pro autotransfuzi
- AP zmrazená plazma pro autotransfuzi