

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:

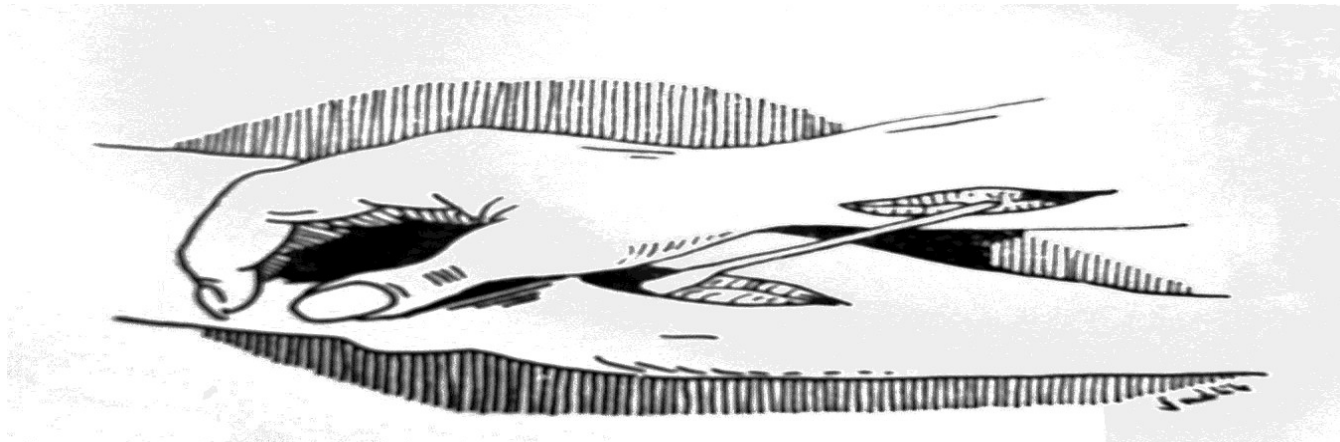
- 🔹 kvalita a bezpečnost při výrobě léčiv z lidské krve
- 🔹 odběr, zpracování, skladování, distribuce
- 🔹 ochrana lidského zdraví
- 🔹 ochrana životního prostředí

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

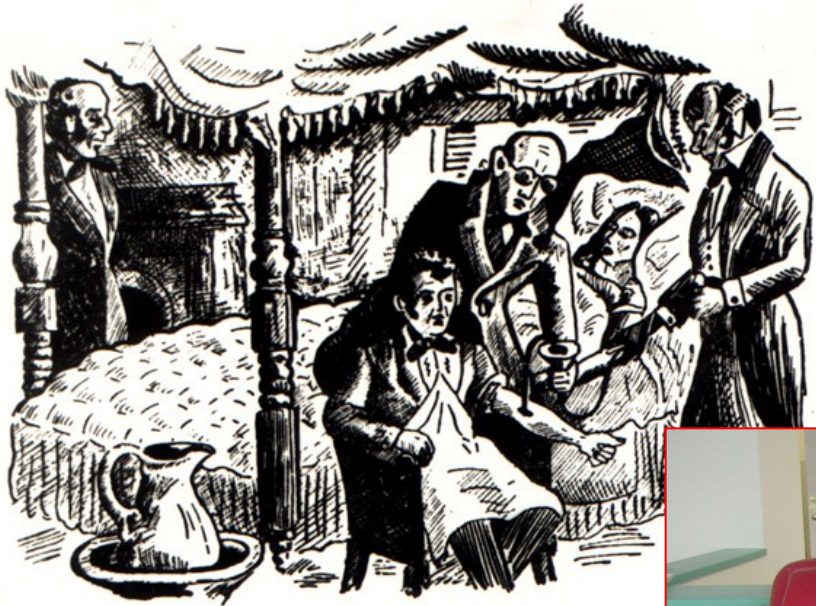
Úseky v procesu zajištění transfuzních přípravků v ZTS

- 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

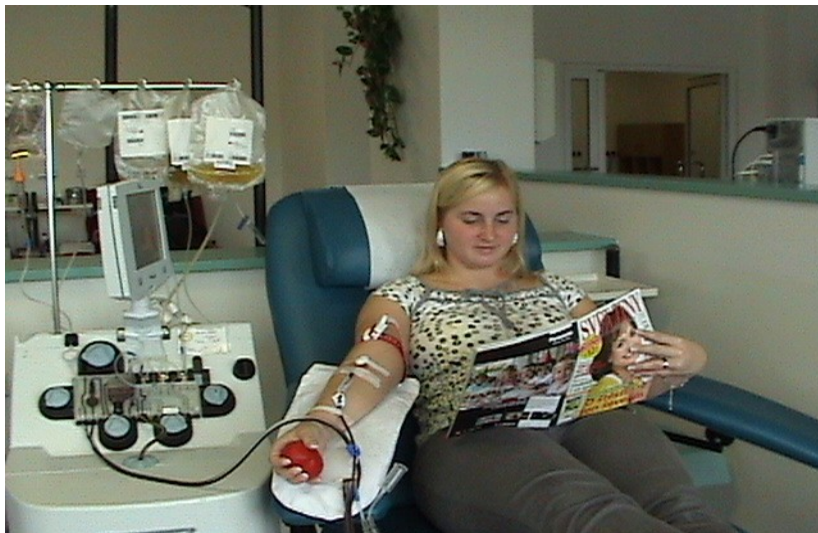


Současnost



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

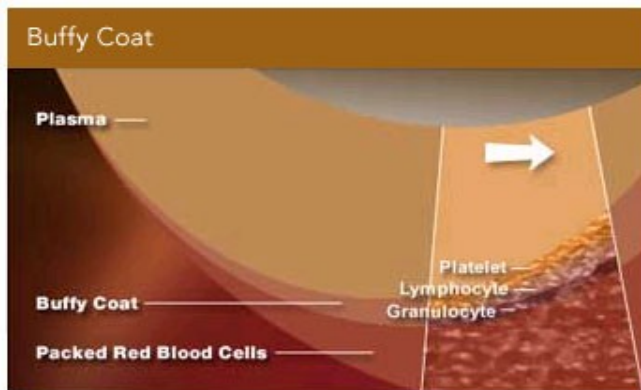
- oddělení jednotlivých složek krve a jejich přemístění do satelitních vaků
- smísení červených krvinek s konzervačním roztokem
- zpracování buffy coatu na trombocytový TP



Zpracování odebrané plné krve

Plazma

Buffy coat
(BC)



Erythrocytový TP

Trombocytový TP

Zpracování - plazma

- šokové zmražení plazmy při teplotě od -65 do -80°C za účelem zachování termolabilních koagulačních faktorů plazmy (teplota v jádru vaku -30°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 2×10^{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°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°C

3 měsíce při -18°C až -25°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