

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

*Katedra interních oborů*

JAKOST A BEZPEČNOST TRANSFUZNÍCH PŘÍPRAVKŮ -  
STUDIUM KRITICKÝCH ASPEKTŮ JAKOSTI A  
VÝZNAMNÝCH PRVKŮ ŘÍZENÍ JAKOSTI

MUDR. Renata Zimová



Doktorský studijní obor: Vnitřní nemoci

Hradec Králové, 2010

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu vnitřní nemoci na Oddělení klinické hematologie při II. interní klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

UCHAZEČ: MUDr. Renata ZIMOVÁ

Senior Manager Quality Assurance

ICON Clinical Research s.r.o.

ŠKOLITEL: Prof. MUDr. Milan BLÁHA, CSc.

II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie

Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

## Čestné prohlášení

Prohlašuji, že předložená disertační práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Literaturu a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, v práci řádně cituji.

---

MUDr. Renata Zimová

## Poděkování

V úvodu této práce bych ráda poděkovala všem, kteří mi byli nápomocni při jejím zpracování. Poděkování patří především mému školiteli prof. MUDr. Milanu Bláhovi, CSc., jehož cenné rady, připomínky a odborné vedení byly velkým přínosem během vypracovávání této disertační doktorské práce. Také děkuji Mgr. Adamu Svobodníkovi ze společnosti ADDS, s jehož pomocí bylo provedeno statistické zpracování nashromážděných dat.

## Obsah

1. Úvod.....	12
1.1. Transfuzní lékařství v rámci Evropské Unie .....	13
1.2. Transfuzní lékařství v České republice .....	17
1.2.1. Produkce.....	17
1.2.2. Dárci .....	<u>2120</u>
1.2.3. Organizace transfuzního lékařství v ČR.....	<u>2221</u>
1.2.4. Rozvoj transfuzního lékařství a legislativa .....	<u>2423</u>
1.2.5. Správná výrobní praxe a systém zabezpečování jakosti .....	<u>2625</u>
1.2.6. Kontroly SVP .....	<u>2827</u>
1.2.7. Hemovigilance .....	<u>2928</u>
1.2.8. Úhrada, financování .....	<u>3130</u>
1.3. Transfuzní lékařství v dalších nových členských státech EU.....	<u>3332</u>
1.3.1. Slovenská republika .....	<u>3332</u>
1.3.2. Polsko .....	<u>3332</u>
1.3.3. Maďarsko .....	<u>3433</u>
2. Cíl práce a hypotézy .....	<u>3534</u>
2.1. Východiska práce doktoranda .....	<u>3534</u>
2.2. Vlastní výzkum.....	<u>3635</u>
2.3. Cíle provedené studie .....	<u>3635</u>
2.4. Hypotézy.....	<u>3635</u>
3. Soubor a metodika.....	<u>3837</u>
3.1. Soubor.....	<u>3837</u>

3.2.	Metodika.....	<a href="#">3837</a>
3.3.	Statistické zpracování dat .....	<a href="#">4342</a>
4.	Výsledky.....	<a href="#">4443</a>
4.1.	Výsledky z roku 2005 .....	<a href="#">4443</a>
4.2.	Výsledky z roku 2006.....	<a href="#">4746</a>
4.3.	Výsledky z roku 2007.....	<a href="#">5049</a>
4.3.1.	Přehled kritických nedostatků .....	<a href="#">5251</a>
4.3.2.	Analýza nedostatků v časovém sledu.....	<a href="#">5352</a>
4.3.3.	Analýza časového trendu celkového počtu zjištěných nedostatků.....	<a href="#">5352</a>
4.3.4.	Analýza časového trendu v relativním zastoupení jednotlivých typů nedostatků v činnosti ZTS dle závažnosti .....	<a href="#">5655</a>
4.3.5.	Analýza vztahu mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a velikostí zařízení <a href="#">5857</a>	
4.3.6.	Analýza vztahu mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a typem zařízení (kompletní ZTS versus ZTS s rozsahem výroby odběr krve).....	60
	Analýza rozdílu v celkovém počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS při opakovaných inspekcích.....	<a href="#">6463</a>
5.	Diskuze.....	<a href="#">6665</a>
5.1.	Procentuální zastoupení hodnocených parametrů na všech odhalených nedostatečích .....	<a href="#">6665</a>
5.1.1.	Dokumentace.....	<a href="#">6766</a>
5.1.2.	Pracovníci.....	<a href="#">6867</a>
5.1.3.	Prostory a zařízení.....	<a href="#">6867</a>
5.1.4.	Výroba a kontrola jakosti .....	<a href="#">6968</a>
5.1.5.	Reklamacce a stahování, Počítačové systémy a Zabezpečování jakosti.....	<a href="#">7069</a>
5.2.	Výskyt nedostatků u jednotlivých parametrů v přepočtu na 1 inspekci .....	70

5.2.1. Parametry klíčové důležitosti .....	<a href="#">7372</a>
5.2.2. Parametry s nejnižším výskytem nedostatků v přepočtu na 1 inspekci .....	<a href="#">7372</a>
5.3. Procentuální zastoupení jednotlivých nedostatků dle závažnosti.....	<a href="#">7372</a>
5.3.1. Výskyt kritických nedostatků.....	<a href="#">7473</a>
5.4. Analýza časového trendu jednotlivých typů nedostatků .....	<a href="#">7776</a>
5.5. Vliv opakovaných inspekcí .....	<a href="#">7776</a>
5.6. Velikost ZTS.....	<a href="#">7877</a>
5.7. Rozdíl mezi typy zařízení transfuzního lékařství .....	<a href="#">7877</a>
5.8. Krevní banky .....	<a href="#">7978</a>
5.9. Závěr diskuse .....	<a href="#">8079</a>
6. Závěr.....	<a href="#">8180</a>
7. Použitá literatura .....	<a href="#">8382</a>

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Vývoj základních ukazatelů činnosti oddělení a pracovišť transfuzního lékařství v letech 2002 až 2008.....	<a href="#">1918</a>
Tabulka 2: Výsledky kontrol v roce 2005 .....	<a href="#">4443</a>
Tabulka 3: Výsledky kontrol v roce 2006.....	<a href="#">4746</a>
Tabulka 4: Výsledky kontrol v roce 2007 .....	<a href="#">5049</a>
Tabulka 5: Výskyt kritických nedostatků u všech hodnocených parametrů v letech 2005 - 2008.....	<a href="#">5352</a>
Tabulka 6: Počet zjištěných nedostatků (v přepočtu na 1 inspekci) dle závažnosti.....	<a href="#">5756</a>
Tabulka 7: Výskyt kritických nedostatků v letech 2005-2008 v závislosti na velikosti/typu zařízení.....	<a href="#">6362</a>
Tabulka 8: Počty zjištěných nedostatků při první a druhé kontrole.....	<a href="#">6564</a>
Tabulka 9: Procentuální zastoupení hodnocených parametrů na všech odhalených nedostatecích v letech 2005 -2007 .....	<a href="#">6766</a>
Tabulka 10: Zastoupení všech nedostatků v rámci hodnocených parametrů v přepočtu na jednu inspekci v letech 2005 - 2007.....	<a href="#">7170</a>
Tabulka 11: Výskyt kritických nedostatků u všech hodnocených parametrů v letech 2005 - 2008.....	<a href="#">7473</a>
Tabulka 12: Výskyt všech druhů nedostatků u hodnoceného parametru Zabezpečování jakosti .....	<a href="#">7574</a>
Tabulka 13: Výskyt všech druhů nedostatků u hodnoceného parametru Počítačové systémy .....	<a href="#">7675</a>



## Seznam grafů

Graf 1: Vývoj základních ukazatelů činnosti oddělení a pracovišť transfuzního lékařství v letech 2002 až 2008.....	1948
Graf 2: Produkce plazmy v letech 1995 – 2004, podíl plazmy získané z plné krve a podíl plazmy získané plazmaferézou.....	2049
Graf 3: Procentuální zastoupení nedostatků dle závažnosti – v roce 2005 .....	4544
Graf 4: Zastoupení (podíl) jednotlivých hodnocených parametrů (v procentech) na celkovém množství všech nedostatků v roce 2005 .....	4544
Graf 5: Počet všech typů nedostatků u všech hodnocených parametrů v roce 2005.....	4645
Graf 6: Procentuální zastoupení nedostatků dle závažnosti – v roce 2006 .....	4847
Graf 7: Zastoupení (podíl) jednotlivých hodnocených parametrů (v procentech) na celkovém množství všech nedostatků v roce 2006 .....	4847
Graf 8: Počet všech typů nedostatků u všech hodnocených parametrů v roce 2006.....	4948
Graf 9: Procentuální zastoupení nedostatků dle závažnosti – v roce 2007 .....	5150
Graf 10: Zastoupení (podíl) jednotlivých hodnocených parametrů (v procentech) na celkovém množství všech nedostatků v roce 2007 .....	5150
Graf 11: Počet všech typů nedostatků u všech hodnocených parametrů v roce 2007 .....	5251
Graf 12: Celkový počet zjištěných nedostatků v letech 2005 – 2007 (přepočteno na 1 inspekci) .....	5453
Graf 13: Vývoj počtu (medián) zjištěných nedostatků dle hodnocených parametrů v letech 2005 - 2007.....	5453
Graf 14: Vývoj počtu zjištěných nedostatků dle hodnocených parametrů v letech 2005 - 2007 .....	5554
Graf 15: Počet zjištěných nedostatků (v přepočtu na 1 inspekci) dle závažnosti v letech 2005 - 2007.....	5756
Graf 16: Vztah mezi počtem zaměstnanců a celkovým počtem nedostatků v roce 2005 - statisticky nevýznamná hodnota korelačního koeficientu .....	5857
Graf 17: Vztah mezi počtem odběrů a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2005 .....	5958
Graf 18: Vztah mezi počtem odběrů a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2006 .....	5958

Graf 19: Vztah mezi počtem odběrů a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2007 .....	<u>6059</u>
Graf 20: Celkový počet zjištěných nedostatků v letech 2005 – 2007 podle typu zařízení... ..	<u>6160</u>
Graf 21: Celkový počet zjištěných nedostatků v roce 2005 podle typu zařízení .....	<u>6261</u>
Graf 22: Celkový počet zjištěných nedostatků v roce 2006 podle typu zařízení .....	<u>6261</u>
Graf 23: Celkový počet zjištěných nedostatků v roce 2007 podle typu zařízení .....	<u>6362</u>
Graf 24: Výskyt kritických nedostatků v jednotlivých typech zařízení (vyjádřeno v %) v letech 2005-2008. ....	<u>6463</u>
Graf 25: Počty zjištěných nedostatků při první a druhé kontrole.....	<u>6564</u>
Graf 26: Výskyt všech typů nedostatku v rámci všech hodnocených parametrů v letech 2005 – 2007.....	<u>7271</u>
Graf 27: Procentuální zastoupení jednotlivých druhů nedostatků u hodnoceného parametru Zabezpečování jakosti (celkem, tj. ve všech sledovaných letech) .....	<u>7675</u>
Graf 28: Procentuální zastoupení jednotlivých druhů nedostatků u hodnoceného parametru Počítačové systémy (celkem, tj. ve všech sledovaných letech) .....	<u>7776</u>

## Seznam uvedených zkratek

<b>ČLS JEP</b>	- Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
<b>ČR</b>	- Česká republika
<b>EHN</b>	- The European Haemovigilance Network
<b>ES</b>	- Evropské společenství
<b>EU</b>	- Evropská Unie
<b>EU GMP</b>	- Správná výrobní praxe dle požadavků EU
<b>GMP</b>	- Good manufacturing practice (Správná výrobní praxe)
<b>HBV</b>	- Hepatitida B
<b>HCV</b>	- Hepatitida C
<b>HNBTS</b>	- Hungarian National Blood Transfusion Service (Maďarská národní transfuzní služba)
<b>KB</b>	- Krevní banka
<b>KD</b>	- Krevní deriváty
<b>LP</b>	- Léčivé přípravky
<b>MZ ČR</b>	- Ministerstvo zdravotnictví České republiky
<b>NTK</b>	- Národní transfuzní komise
<b>NTS</b>	- Národní transfuzní služba
<b>SOP</b>	- Standardní operační postup
<b>STL</b>	- Společnost pro transfuzní lékařství
<b>SÚKL</b>	- Státní ústav pro kontrolu léčiv
<b>SVP</b>	- Správná výrobní praxe
<b>TP</b>	- Transfuzní přípravky
<b>ÚZIS ČR</b>	- Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
<b>WHO</b>	- World Health Organisation, Světová zdravotnická organizace
<b>ZTS</b>	- Zařízení transfuzní služby
<b>ZZ</b>	- Zdravotnické zařízení

## 1. ÚVOD

Léčba krví a přípravky z ní vyrobenými se všeobecně považuje za součást zdravotní péče.

Přípravky vyrobené z krve se dělí do dvou skupin:

- jako *transfuzní přípravky* se označují přípravky vyrobené jednoduchými postupy přímo v zařízeních, kde byla krev odebrána – v zařízeních transfuzní služby. Jsou určeny pro podání člověku za účelem léčby nebo předcházení nemoci. Jedná se o koncentráty erytrocytů, koncentráty trombocytů a plazmu nebo její složky určené k přímému klinickému použití.
- *Krevními deriváty* se rozumějí průmyslově vyráběné léčivé přípravky vyrobené obvykle z plazmy složitějšími farmaceutickými postupy. Krevní deriváty zahrnují zejména albumin, koagulační faktory a imunoglobuliny lidského původu.

Obě skupiny, transfuzní přípravky i krevní deriváty se v současnosti ve většině zemí považují za léčiva, krevní deriváty navíc podléhají registraci.

To, že se jedná o zvláštní skupinu léčivých přípravků, vyrobenou z lidské krve, přináší určitá specifika. Vzhledem k biologické povaze krve jako vstupní suroviny pro jejich přípravu existuje omezená možnost standardizace jejich výroby. Problémem jsou i imunologické reakce. I přesto, že se neustále zpřísňují požadavky na jejich kvalitu od samotného počátku výrobního procesu, stále existuje nebezpečí přenosu infekcí při jejich aplikaci. Po neblahých zkušenostech s přenosem infekčních onemocnění v 80. letech minulého století je kvalitě a bezpečnosti přípravků z krve věnována maximální možná pozornost (Olatunji et al., 2010). Velký důraz se klade na bezpečnost „vstupní suroviny“ a tedy na zdravotní stav samotného dárce krve (Newman, 2001). Prosazuje se dobrovolné bezplatné dárcovství krve.

Vysoké nároky jsou kladeny nejen na výběr dárců a práci s nimi, ale i na výrobní procesy, laboratorní vyšetřování, skladování, problematiku bezpečné aplikace a v neposlední řadě i na řešení vedlejších příhod (Mayer, 2004; Valeri and Ragno, 2010).

Proto je velmi důležité *vytipovat kritické body procesu* z hlediska zajištění přípravy bezpečných a kvalitních transfuzních přípravků na úrovni posledních poznatků medicíny.

Dochází ke sjednocování požadavků v rámci zemí Evropské unie i celosvětově a zavádí se ucelený „systém zabezpečení jakosti“, jenž má zajistit dodržování zásad správné výrobní praxe.

### **1.1. Transfuzní lékařství v rámci Evropské Unie**

Rozšíření Evropské Unie vedlo k potřebě sjednotit zdravotní péči v rámci členských zemí ve všech oblastech. Oblast transfuzní medicíny není výjimkou.

Požadavky na jakost, bezpečnost a účinnost průmyslově vyráběných léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy byly zajištěny směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Evropského společenství (ES), týkajícím se humánních léčivých přípravků (Směrnice 2001, citace č. 61). Výslovné vyloučení plné krve, plazmy a krevních buněk lidského původu z uvedené směrnice však vedlo k situaci, kdy jejich jakost a bezpečnost nebyla předmětem úpravy žádného závazného právního předpisu ES, pokud jsou určeny k transfuzi a nejsou dále zpracovávány jako takové. Pokud jde o krev a krevní složky použité jako výchozí materiály pro výrobu hromadně vyráběných léčivých přípravků, směrnice 2001/83/ES odkazuje na opatření, která musí být přijata členskými státy k předcházení přenosu infekčních onemocnění. Jde zejména o výběr a vyšetření dárců krve a plazmy. Kromě toho by členské státy měly přijmout opatření na podporu soběstačnosti ES, pokud jde o krev a krevní složky, a na podporu dobrovolných neplacených odběrů krve a krevních složek.

Zásadním krokem ke sjednocení požadavků v oblasti transfuzního lékařství byla směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, zkoušení, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek (Směrnice 2002, citace č. 62). Tato Směrnice je závazná a povinností všech členských států bylo ji transformovat do své platné legislativy nejpozději do 8. února 2005.

Hlavním cílem bylo vytvoření mezinárodních standardů jakosti a bezpečnosti s přihlédnutím na různou organizaci transfuzního lékařství v jednotlivých členských státech. Bylo nezbytné, aby předpisy Společenství zajistily, aby krev a její složky, ať je jejich zamýšlený účel

jakýkoliv, měly srovnatelnou jakost a bezpečnost v celém transfuzním řetězci ve všech členských státech s ohledem na volný pohyb občanů na území Společenství. Stanovení vysokých standardů jakosti a bezpečnosti má pomoci přesvědčit veřejnost o tom, že lidská krev a krevní složky, i když pocházejí z odběrů v jiném členském státě, splňují stejné požadavky jako odběry ve vlastní zemi. To je důležité i proto, že dostupnost krve a krevních složek používaných pro léčebné účely závisí hlavně na tom, zda jsou občané Společenství ochotni je darovat. Proto je nutné, aby se chránilo zdraví veřejnosti a předcházelo přenosu infekčních onemocnění, přijmout veškerá preventivní opatření během odběru, zpracování, distribuce a použití krve a krevních složek a současně odpovídajícím způsobem využít vědeckých poznatků při průkazu, inaktivaci a odstranění patogenních agens přenosných transfuzí.

Oblastí působnosti této směrnice je oblast odběrů krve, její vyšetřování, zpracování, uchovávání a distribuce.

Směrnice je adresována jednotlivým členským zemím a formuluje právní předpisy pro potřeby kompetentních státních autorit a pracovníků v dané oblasti (zejména v oblasti produkce - pro zařízení transfuzní služby a v menší míře i krevní banky).

Tato směrnice reguluje činnost zařízení transfuzního lékařství (ve většině jejich aktivit), částečně i krevních bank, ale neovlivňuje klinickou část transfuzního lékařství (použití krve a transfuzních přípravků v léčebně preventivní péči).

Poznámka autorky: V dalším je používáno pokud možno termínu „transfúzní lékařství“. Označení „transfúzní služba“ je použito tam, kde takto hovoří směrnice, nařízení aj. dokumenty. Při inspekcích v ČR i v zahraničí jsem se setkávala s názory specialistů, že v současné době je transfúzní medicína již rozsáhlým a samostatným odvětvím a mělo by být používáno vhodnějšího termínu „transfúzní lékařství (či medicína) a ne „transfúzní služba“.

U zařízení transfuzní služby se směrnice 2002/98/ES zabývá zejména těmito body:

- inspekce – inspekce a kontrolní opatření
- pracovníci – odpovědná osoba, zaměstnanci
- řízení jakosti - systém jakosti pro transfuzní zařízení, dokumentace, vedení záznamů
- hemovigilance – sledovatelnost, oznamování závažných nežádoucích účinků a reakcí

- dárci, dárcovství, krev a krevní složky – informace poskytované dárčům a požadované od dárců, způsobilost dárců, vyšetření dárců, dobrovolné a bezplatné dárcovství krve; vyšetření odběrů, podmínky skladování, přepravy a distribuce, požadavky na jakost a bezpečnost krve a krevních složek
- ochrana a důvěrnost údajů

Nemocničním krevním bankám se ve srovnání se zařízeními transfuzní služby věnuje podstatně méně článků Směrnice 2002/98/ES. Důvodem je, že krevní banky oproti ZTS provádějí omezený počet činností, jako je skladování, distribuce a zkoušky slučitelnosti. Požadavky na krevní banky se týkají zaměstnanců, systému jakosti, dokumentace, sledovatelnosti, oznamování závažných nežádoucích účinků a reakcí, skladování, přepravy a distribuce krve a transfuzních přípravků a ochrany a důvěrnosti údajů.

Je důležité zdůraznit zejména fakt, že požadavky na jmenování, povolení, schválení nebo licencování transfuzních zařízení se nevztahují na krevní banky.

Součástí směrnice 2002/98/ES jsou též 4 přílohy:

- Příloha I - Informace, které musí poskytnout transfuzní zařízení příslušnému orgánu za účelem jmenování, povolení, schválení nebo licencování.
- Příloha II - Zpráva o činnosti transfuzního zařízení za uplynulý rok.
- Příloha III - Požadavky na označení.
- Příloha IV - Základní požadavky na vyšetření odběrů plné krve a plazmy. V případě odběrů plné krve a aferéz, včetně autologních, předem uložených odběrů, musí být provedena tato vyšetření: AB0 skupina (není požadováno u plazmy určené pouze pro frakcionaci), RhD skupina (není požadováno u plazmy určené pouze pro frakcionaci), vyšetření na infekce u dárců (hepatitida B, hepatitida C, HIV 1, 2).

Je třeba zdůraznit, že v některých aspektech je směrnice 2002/98/ES rámcová a bylo třeba doplnit další detaily a konkrétní požadavky. Některá témata jsou pokryta ve směrnici Komise 2004/33/ES ze dne 22. března 2004, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o určité technické požadavky na krev a krevní složky (Směrnice 2004, citace č. 63).

V této směrnici jsou definovány požadavky na:

- informace poskytované potenciálním dárčům krve nebo krevních složek

- informace, které musí dárce poskytnout transfuznímu zařízení při každém odběru
- kritéria způsobilosti dárců plné krve a krevních složek
- podmínky skladování, přepravy a distribuce krve a krevních složek
- požadavky na jakost a bezpečnost krve a krevních složek

Poznámka: specifika existují u dárců periferních kmenových buněk nebo kostní dřeně (Mountford et al., 2010). Podléhají jak biologickým zvláštnostem (Hoff et al., 2010; Karasis et al., 2010; Mayer et al., 1999; Mayer et al., 2003), tak speciálním požadavkům na dárce (Filip et al., 2009; Mayer 2004; Tran et al., 2010) a budou v České republice konkrétně řešena kontrolami SÚKL od roku 2010 podle zákona č. 296/2008 Sb. o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), ve znění pozdějších předpisů (Zákon 2008, citace č. 56).

Další důležité požadavky upravují směrnice Komise 2005/61/ES ze dne 30. září 2005, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí (Směrnice 2005, citace č. 64) a směrnice Komise 2005/62/ES ze dne 30. září 2005, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o standardy a specifikace Společenství vztahující se k systému jakosti pro transfuzní zařízení (Směrnice 2005, citace č. 65).

Stále však existují velké rozdíly v organizaci transfuzního lékařství v rámci zemí EU a také v úrovni jednotlivých článků transfuzního řetězce. V některých členských státech stále panují nejasnosti ohledně kompetence státních regulačních autorit. V jiných jsou patrné nedostatky v oblasti udělování povolení k činnosti transfuzních zařízení nebo v oblasti hemovigilance. Je ovšem nutné si uvědomit, že aplikace požadavků do praxe neprobíhá za jednotných vstupních podmínek (například rozdílné ekonomické podmínky, odlišné priority státních autorit atd.).

Odlišnosti v struktuře a organizaci transfuzního lékařství lze dokumentovat: například ve Velké Británii funguje 5 zpracovatelských center, jejichž kapacita se pohybuje ve statisících zpracovaných jednotek, a krev je odebrána převážně výjezdovými odběrovými týmy. Transfuzní lékařství je samostatné a pracuje nezávisle na nemocnicích. V Rakousku zase organizuje odběry Červený kříž a odebraná krev je pak odvážena k dalšímu zpracování



do velkých center. Velká zpracovatelská centra pracují v několikasměnném provozu. V těchto zemích (i některých dalších, například ve Francii, Belgii, Nizozemí) funguje tzv. národní centralizovaná organizace transfuzního lékařství – organizovaná buď vládou, nebo Červeným křížem. Oproti tomu v některých členských zemích existuje tzv. decentralizované transfuzní lékařství, kde jsou zařízení transfuzní služby většinou součástí nemocnic (Itálie, Dánsko, Švédsko). Například v Portugalsku, Německu je organizace transfuzního lékařství kombinovaná – tj. jak národní organizovaná Červeným křížem, tak na úrovni nemocnic (Rouger et al., 2005).

V rámci EU proto existují mezi jednotlivými zařízeními transfuzní služby velké rozdíly – například v množství zpracovaných jednotek za rok. Je jasné, že u velkých zpracovatelských center, ve kterých již byly dodržovány zásady správné výrobní praxe (SVP) a probíhaly pravidelné inspekce, není dopad směrnice tak zásadní, jak u malých center, ve kterých neprobíhaly tak přísné kontroly. V těchto menších centrech bylo nutné pro splnění požadavků směrnice provést významnější změny, což zákonitě vyžaduje více času.

## **1.2. Transfuzní medicína v České republice**

Česká republika se stala členem EU v roce 2004. Transfuzní lékařství v České republice je decentralizované a lokalizované v nemocnicích. Provozovatelem nemocnic je obvykle stát nebo samosprávné celky (např. kraje), existují ovšem i privátní nemocnice.

### **1.2.1. Produkce**

V produkci krve, krevních složek a plazmy pro frakcionaci je Česká republika plně soběstačná. Ročně se odebírá přes 400 000 jednotek plné krve, toto číslo je v posledních letech stabilní. Prakticky celé množství odebrané plné krve je rozděleno na její složky.

Podle Ústavu zdravotních informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR, 2009) se počet odběrů plné krve v přepočtu na 10 tisíc obyvatel mezi roky 2002 až 2008 příliš neměnil a pohyboval se kolem 400 odběrů na 10 000 obyvatel.

V roce 2008 bylo provedeno 718 498 odběrů (ÚZIS ČR, 2009) od 239 701 dárců, z toho bylo:

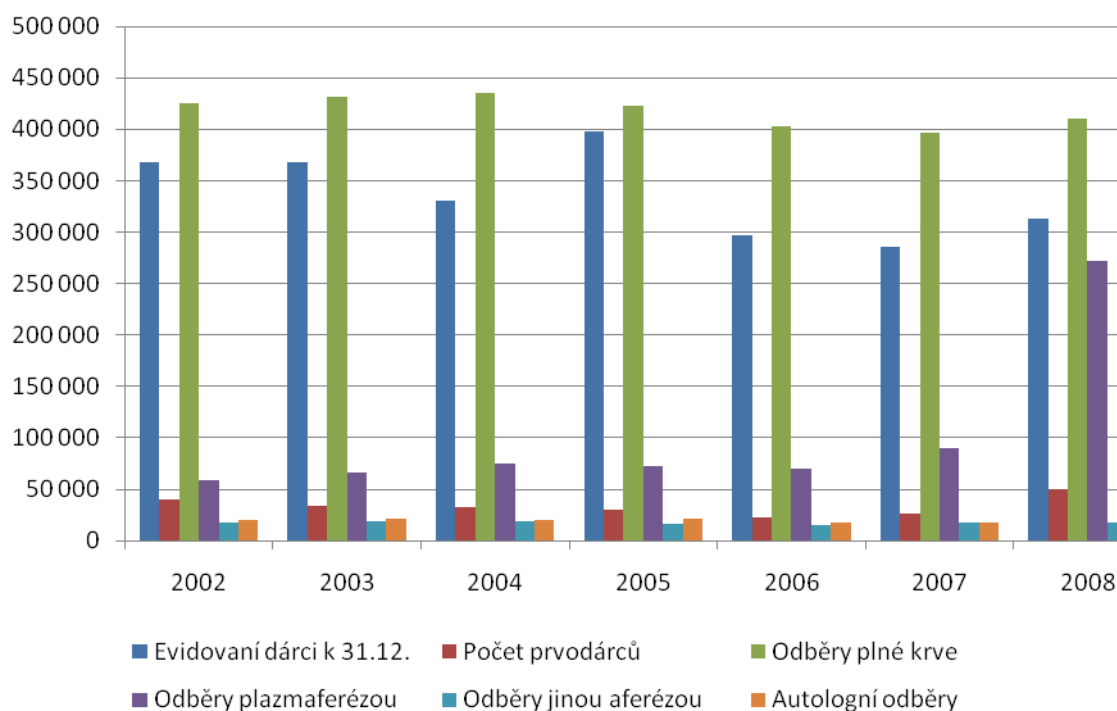
- 410 594 odběrů plné krve

– 272 217 odběrů krevní plazmy

Tabulka 1 a graf 1 vyjadřují vývoj základních ukazatelů činnosti oddělení a pracovišť transfuzní služby v letech 2002 až 2008.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Evidovaní dárči k 31.12.	367 899	368 519	330 816	397 433	296 517	286 231	313 553
Počet prvodárců	40 540	33 442	32 884	30 347	22 961	26 304	49 644
Odběry plné krve	425 697	431 685	435 196	423 115	402 988	396 732	410 594
Odběry plazmaferézou	59 048	65 696	74 849	71 931	70 130	90 285	272 217
Odběry jinou aferézou	18 000	18 816	18 602	16 820	15 350	18 076	18 074
Autologní odběry	20 134	20 854	20 246	21 554	17 743	17 543	17 613

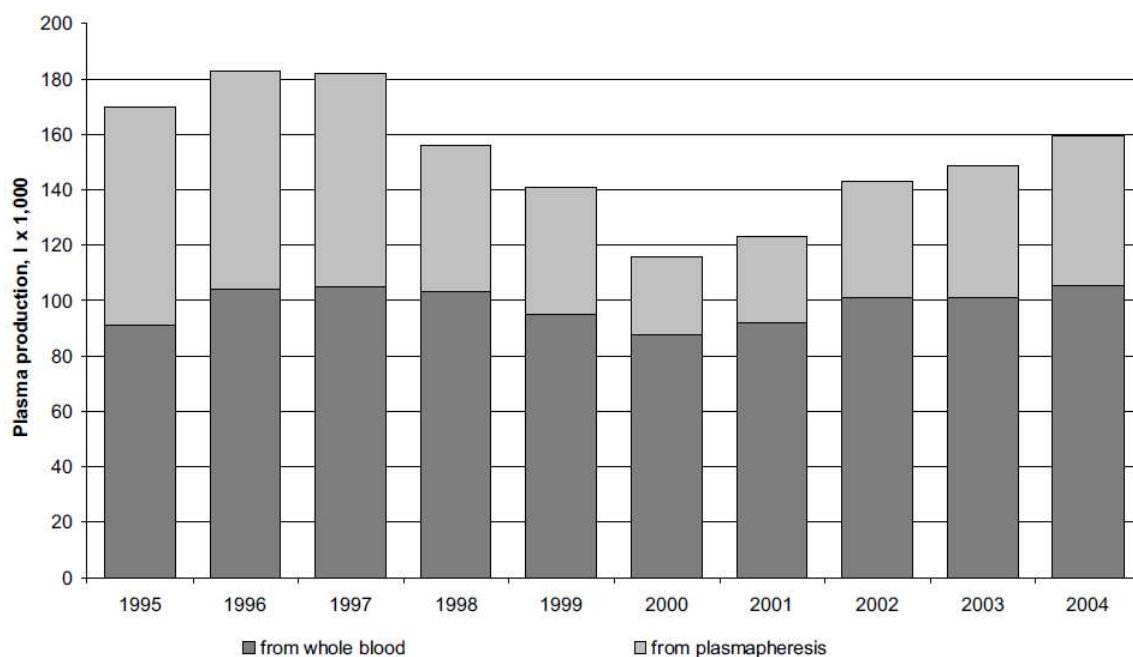
Tabulka 1: Vývoj základních ukazatelů činnosti oddělení a pracovišť transfuzní služby v letech 2002 až 2008.



Graf 1: Vývoj základních ukazatelů činnosti oddělení a pracovišť transfuzní služby v letech 2002 až 2008.

Graf číslo 2 ukazuje produkci plazmy v letech 1995 – 2004, podíl plazmy získané z plné krve a podíl plazmy získané plazmaferézou (Zimová et al., 2006). V těchto letech bylo ročně získáno přes 100 000 litrů plazmy z plné krve a přes 50 000 litrů plazmy aferézou. Darování

krevní plazmy plazmaferézou bylo populární v polovině 90. let, poté došlo k poklesu a koncem sledovaného období bylo opět na vzestupu. V průměru 80 000 – 90 000 litrů čerstvé zmražené plazmy se ročně posílalo do zahraničí na zpracování frakcionací. V roce 2008 již ovšem bylo předáno k průmyslovému zpracování 242 431 litrů plazmy (poslední zpráva ÚZIS ČR, 2009). Při frakcionaci se plazma ve frakcionačním závodě dělí na jednotlivé složky a výsledkem jsou hromadně vyrobená léčiva, nahrazující pacientům např. chybějící koagulační faktory u vrozených nebo získaných poruch srážení krve. V České republice v současné době stále neexistuje žádné zařízení, které by se zabývalo průmyslovým zpracováním plazmy frakcionací, proto se plazma k frakcionaci zasílá do několika zahraničních frakcionačních zařízení, z nichž největší jsou Baxter (frakcionační zařízení v Rakousku) a španělský Grifols. Počet odběrů plazmaferézou poprvé výrazněji vzrostl v roce 2007 (viz. tabulka 1, graf 1), a to o 28 %. V roce 2008 byl nárůst výrazný, a to trojnásobný proti roku 2007. Počet odběrů jinou aferézou se mezi roky 2002 až 2008 neměnil. Kromě těchto odběrů bylo u téměř 10 tisíc autologních dárců provedeno více než 17 tisíc odběrů za účelem autotransfuze, což bylo téměř stejně jako v roce 2007, ale počet autologních dárců se snížil o téměř 7 % (ÚZIS ČR, 2009).



Graf 2: Produkce plazmy v letech 1995 – 2004, podíl plazmy získané z plné krve a podíl plazmy získané plazmaferézou.

### 1.2.2. Dárci

Dárcovská populace, skládající se převážně z dobrovolných bezplatných (bezpříspěvkových) dárců, byla považována v druhé polovině minulého století za stabilní a relativně bezpečnou. V roce 2008 bylo (ÚZIS ČR, 2009) evidovaných 30 dárců na 1 000 obyvatel, to je o téměř 9 % více než v roce 2007. Prvodárci tvořili v roce 2008 téměř 21 % z celkového počtu odebraných dárců a jejich počet proti roku 2007 stoupl o 89 %. Nárůst je pravděpodobně dán vznikem 11 nových zařízení komerční plazmaferézy a navíc byl sběr dat zatížen systematickou chybou (v zařízeních, která převzala ke zpracování krev odebranou jinde, považují často „jinde pravidelného dárce“ za „pro ně nového dárce“ a tím je číslo nadhodnoceno). Nadprůměrný počet prvodárců v přepočtu na 1 000 obyvatel byl zaznamenán v krajích s novými zařízeními. Po odečtení údajů ze zařízení komerční plazmaferézy je prokazatelný pokles počtu prvodárců v ostatních zařízeních proti roku 2007 o 10%.

Do roku 2004 bylo v ČR detekováno 19 HIV pozitivních dárců krve, v roce 2004 byla incidence HBV a HCV u dárců krve pod 0.25‰ (Zimová et al., 2006), v roce 2008 bylo (ÚZIS ČR, 2009) prokázáno 35 dárců s hepatitidou typu B, 80 dárců s hepatitidou typu C, 2 dárce s infekcí HIV a 20 dárců se syfilidou (o 80 % více než v roce 2007). K největšímu nárůstu potvrzených infekcí došlo u hepatitidy typu C, a to téměř 2,5krát a u syfilidy o téměř 82 % (ÚZIS ČR, 2009). Přenos HIV/AIDS transfuzním přípravkem nebyl v České republice do roku 2005 zaznamenán. Vzhledem k povinné karanténizaci plazmy po dobu nejméně 6 měsíců nebyl zaznamenán přenos testovaných virů ani plazmatickými transfuzními přípravky (Tesařová et al., 2005). Ani v literatuře do konce r. 2009 jsme nenašli zprávy o přenosu HIV/AIDS.

Prosazuje se bezplatné dárcovství krve (Nguyen et al., 2008; France et al., 2010). Podpora bezplatného dárcovství je celosvětovým trendem. Také směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2002/98/ES z 27.1.2003 ukládá všem členským státům EU (tedy i ČR) přijímat opatření k podpoře bezplatného dárcovství krve a morálnímu oceňování bezplatných dárců a zajištění toho, aby potřebná krev byla získávána bezplatně. Důvodem je především zájem o zajištění bezpečnosti transfuzního přípravku a tím i zajištění bezpečnosti příjemce (Glynn, 2003; Middelburg et al., 2010; Neuman, 2004).

Všeobecně je přijímán názor, že finanční motiv, tedy vidina přímé platby za konkrétní odběr, přivádí do řad dárců jedince, který je z tohoto důvodu ochoten zatajit důležité údaje o sobě,

svém chování a zdravotním stavu (Kalibatas, 2007). Nejen proto WHO i další organizace jednoznačně podporují bezplatné dárcovství krve (Nillson-Sojka et al., 2003; Gabra, 2009).

I přesto, že dárcovství v ČR je bezplatné, náleží dárčům malá nefinanční odměna. Darování krve je obecně prospěšná činnost a tak každému dárci náleží podle zákoníku práce pracovní volno na dobu cesty k odběru, odběru, cesty zpět a zotavení po odběru. Pracovní volno se poskytuje s plnou náhradou mzdy. Pokud je dárce v transfuzní stanici odmítnut, není mu poskytnuto placené volno na celou pracovní dobu, ale pouze na dobu nutnou pro návrat do zaměstnání. Bezpríspevkový dárce má navíc možnost snížení základu daně z příjmu při ročním zúčtování o 2000 Kč za každý odběr krve.

Další odměnou bývá příspěvek na stravu anebo občerstvení v místě odběru. Zdravotní pojišťovny také odměňují dárce různými dárky a příspěvky (multivitamíny, příspěvek na lázně, bezplatné cestovní pojištění apod.).

### 1.2.3. Organizace transfuzního lékařství v ČR

Odpovědnost za zajištění zdravotní péče v ČR, včetně transfuzního lékařství, má Ministerstvo zdravotnictví české republiky (MZ ČR).

V roce 1996 připravilo MZ ČR koncepční dokument, zabývající se transfuzní službou. Jako hlavní priorita v něm bylo stanoveno zajištění bezpečnosti (kvality) a celkové dostupnosti. Cílem bylo zabezpečit úplnou soběstačnost ČR s transfuzním lékařstvím založeným na dobrovolném bezplatném dárcovství. Odpovědnost za kontrolu kvality byla převedena na SÚKL. Od roku 1991 (s malými přestávkami) funguje na MZ ČR jako poradní orgán tzv. Národní transfuzní komise (NTK). Členy NTK jsou odborníci z České lékařské společnosti JEP (Společnost pro transfuzní lékařství, zástupci majoritních uživatelů transfuzních přípravků - Chirurgická společnost, Společnost akutní medicíny, Hematologická společnost), Státního ústavu pro kontrolu léčiv, zdravotních pojišťoven, ministerstva (odborníky farmacie, hygieny a epidemiologie, zdravotní péče) (Věstník MZ ČR 13-2003, citace č. 81). Speciální pracovní skupina MZ ČR navíc připravuje nouzový plán pro případ mimořádných okolností (živelná katastrofa, teroristický útok).

Transfuzní službu v České republice zajišťují dva typy zařízení – zařízení transfuzní služby (ZTS) a krevní banky (KB).

Zařízení transfuzní služby (Zákon 2007, citace č. 55) je definováno jako zdravotnické zařízení, ve kterém se provádí odběr a vyšetření lidské krve nebo jejích složek, pokud jsou určeny pro transfuzi nebo zpracování za jakýmkoliv účelem, a ve kterém se dále provádí zpracování lidské krve nebo jejích složek za účelem získání transfuzních přípravků nebo surovin pro další výrobu léčivých přípravků, včetně kontroly a propouštění, dále jejich skladování a distribuce. Podle vyhlášky 411/2004 Sb., je zařízení transfuzní služby držitelem povolení k výrobě transfuzních přípravků a surovin z krve a krevních složek pro další výrobu (Vyhláška 2004, citace č. 54). Mezi ZTS patří kromě tzv. kompletních ZTS, které provádí činnosti v plném rozsahu, i ZTS, jejichž činnost je většinou redukována na odběr krve, její skladování, eventuálně kontrolu jakosti (dále: ZTS s rozsahem výroby odběr krve). Neprovádějí tedy zpracování krve na transfuzní přípravky a propouštění konečných přípravků.

V roce 2006 jsme publikovali přehlednou práci (Zimová et al., 2006). Tehdy bylo v České republice 82 zařízení transfuzní služby (ZTS), z toho 55 provádělo výrobní činnosti v plném rozsahu – to jest vyšetřování dárců, odběry, zpracování a testování (8 zařízení provádělo také odběry na výjezdech), 16 zařízení provádělo pouze vyšetřování dárců a vlastní odběr a 11 zařízení pouze odběry autologní krve pro autotransfuzi. Objem výroby v zařízeních provádějících výrobní činnosti v plném rozsahu se pohyboval od 3000 jednotek za rok do 40000 jednotek za rok (rozumí se zpracované jednotky plné krve z jednoho odběru). Od té doby nedošlo k podstatným změnám. V roce 2010 je držitelem povolení k výrobě transfuzních přípravků a surovin k další výrobě 93 ZTS (SÚKL 2010, citace č. 69).

S výjimkou dvou byla všechna zařízení součástí nemocnic.

Vzhledem k dané struktuře pracují zařízení transfuzní služby nezávisle na sobě a jejich vzájemná spolupráce je značně omezená a obtížná. Pokusy o centralizaci a standardizaci práce v posledních deseti letech nebyly příliš úspěšné.

Zákon o léčivech dále definuje krevní banku (KB) jako organizační jednotku zdravotnického zařízení, ve které se skladují a vydávají transfuzní přípravky, a to výlučně pro použití ve zdravotnickém zařízení, popřípadě ve které se provádí předtransfuzní imunohematologické vyšetření (Zákon 2007, citace č. 55). V nemocnicích, ve kterých se nachází rovněž ZTS, bývá krevní banka připojena k ZTS. V menších nemocnicích bývá krevní banka často součástí Oddělení biochemie, hematologie nebo transfuzní medicíny.

Provozovatel zdravotnického zařízení, jehož součástí je krevní banka, je povinen tuto skutečnost oznámit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (Zákon 2007, citace 55).

Zatímco k 1.12.2007 bylo potvrzeno 55 zdravotnických zařízení (ZZ) provozujících krevní banku, ke 3.3.2010 SÚKL eviduje již 60 ZZ zajišťujících činnost krevní banky (SÚKL 2010, citace č. 70).

#### 1.2.4. Rozvoj transfuzního lékařství a legislativa

Po druhé světové válce začíná být v bývalém Československu systematicky budována národní transfuzní služba. Od začátku 60. let minulého století bylo transfuzní lékařství považována za součást zdravotní péče. Zákon č. 20/1966 sb. o péči o zdraví lidu stanovil požadavek připravovat a používat krevní složky 'lege artis'. V 60. a 70. letech minulého století vytvořily expertní skupiny pod dohledem Ministerstva zdravotnictví několik nezávazných doporučení týkajících se výběru dárců, odběru krve, přípravy produktů, uchovávání a jejich použití (Turek, 2007).

První, v České republice právně závazný dokument, upravující správnou výrobní praxi byla Vyhláška č. 284/1990 Sb., o správné výrobní praxi z roku 1990. Tato vyhláška byla závazná pro všechny výrobce léčivých přípravků a léčivých (farmaceutických) látek a pro všechny distributory léčivých přípravků.

Nový zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech ve znění pozdějších předpisů zavedl nutnost získat povolení k činnosti pro ZTS a také představil povinné požadavky správné výrobní praxe pro ZTS. Novela Zákona o léčivech z roku 2000 klasifikovala činnosti ZTS jako výrobu léčiv, předtím byla činnost ZTS klasifikována jako "příprava" – tedy činnost, která nepodléhala povolení k výrobě.

Vyhláška č. 296/2000 Sb., o správné výrobní a správné distribuční praxi poprvé obsahuje specifické požadavky Správné výrobní praxe pro zařízení transfuzní služby (na prostory, dokumentaci, výrobu, propuštění transfuzních přípravků k léčebnému použití nebo jako surovinu pro další výrobu, příjem a výdej transfuzních přípravků a krevních derivátů).

Velké změny přinesl vstup České republiky do Evropské unie v roce 2004. Cílem snah je harmonizovat českou legislativu s legislativou Evropské unie.



Vyhláška č. 411/2004 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv byla již plně v souladu s platnou legislativou Evropské unie, mimo jiné se směrnicí 2002/98/ES, která stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, zkoušení, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek. Do této verze vyhlášky byly přidány požadavky na správnou distribuční praxi, detailní podmínky pro poskytování povolení pro výrobce, distributora a kontrolní laboratoře.

Do poslední verze zákona o léčivech (č. 378/2007) byly také implementovány požadavky relevantních směrnic EU (kromě již zmiňované směrnice 2002/98/ES i další více „technické“ směrnice 2004/33/ES, 2005/61/ES a 2005/62/ES). Právně je činnost zařízení transfuzního lékařství klasifikována jako výroba zákonem 378/2007 Sb.

Kromě dodržování relevantních zákonů a vyhlášek je požadováno, aby zařízení transfuzní služby, krevní banky a lékaři brali v úvahu též všechna doporučení Rady Evropského parlamentu, Evropské komise, Světové zdravotnické organizace, opatření Ministerstva zdravotnictví a Státního ústavu pro kontrolu léčiv, a doporučení/standardy připravené expertními skupinami České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (například Společnosti pro transfuzní lékařství). Nepřímou, ale také velmi důležitou regulační roli hrají standardy pro podmínky úhrad individuálně vyráběných transfuzních přípravků.

Aktuálně upravuje oblast SVP v transfuzním lékařství vyhláška č. 143/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi), která nahrazuje vyhlášku č. 411/2004 Sb. Do této vyhlášky jsou zapracovány i příslušné předpisy Evropských společenství. Jsou zde stanoveny bližší požadavky na:

- odběr a postupy prováděné v souvislosti s odběrem, vyšetření, zpracování, skladování, distribuci lidské krve a jejích složek, transfuzních přípravků a surovin z lidské krve a jejích složek pro výrobu léčiv, výdej transfuzních přípravků, dovoz transfuzních přípravků a suroviny pro další výrobu ze země, která není členským státem Evropských společenství a jejich vývoz do země, která není členským státem Evropských společenství
- systém jakosti a správnou výrobní praxi
- posouzení způsobilosti dárce krve a jejích složek a výběr dárce,
- jakost a bezpečnost transfuzních přípravků a surovin pro další výrobu,
- povolení výroby transfuzních přípravků a suroviny pro další výrobu,

- hemovigilanci a sledovatelnost.

### 1.2.5. Správná výrobní praxe a systém zabezpečení jakosti

Správnou výrobní praxí (SVP) se rozumí soubor pravidel, která zajišťují, aby se výroba a kontrola léčiv, popřípadě výroba pomocných látek, uskutečňovaly v souladu s požadavky na jejich jakost, se zamýšleným použitím a s příslušnou dokumentací (Zákon 2007, citace č. 55).

Správná výrobní praxe v zařízení transfuzního lékařství tedy stanoví požadavky pro výrobu transfuzních přípravků a surovin pro další výrobu, zvláště požadavky na odběr krve a krevních složek, zpracování, označování, kontrolu, skladování, balení, přepravu, výdej a vedení dokumentace. Požadavky na systém jakosti v zařízení transfuzní služby a v krevní bance, včetně požadavků na správnou výrobní praxi, jsou stanoveny v příloze č. 1 vyhlášky o lidské krvi (Vyhláška 2008, citace č. 57). Tyto požadavky jsou uplatněny v rozsahu, který odpovídá činností zařízení transfuzní služby nebo krevní banky.

Zařízení transfuzní služby je povinno mít jako výrobce léčiv zaveden systém jakosti, který zajistí odpovídající kvalitu, bezpečnost a účinnost vyráběných transfuzních přípravků. Systém jakosti zahrnuje všechny činnosti, které mohou ovlivnit kvalitu přípravku.

Ze Zákona 378/2007 a Vyhlášky 143/2008 plynou níže uvedené principy jakosti:

- ZTS používá materiály, vybavení a přístroje, které vyhovují požadavkům systému jakosti a které nemohou negativně ovlivnit kvalitu přípravků a surovin pro další výrobu a jsou používány v souladu s pokyny výrobce.
- Před zahájením výdeje nového transfuzního přípravku nebo suroviny pro další výrobu, před zahájením nové činnosti nebo při změně činnosti, která může ovlivnit jakost přípravku nebo suroviny, ZTS validuje, jako součást zkušebního provozu, navrhované postupy nebo změny, ověřuje shodu se specifikací uvedenou v dokumentaci a dokládá, že přípravek uvolněný pro klinické užití nebo jako suroviny pro další zpracování vyhovuje požadavkům na jakost.

#### Zabezpečování jakosti

Systém zabezpečování jakosti zajistí, že všechny kritické procesy, jako například výběr dárců, odběry krve, zpracování odběrů, skladování, testování, výdej, kontrola jakosti jsou popsány

v předpisové dokumentaci a jsou prováděny v souladu s principy správné výrobní praxe. Systém musí být v pravidelných intervalech auditován za účelem prověření jeho účinnosti a v případě potřeby provedení nápravných opatření.

#### Nápravná a preventivní opatření

Systém nápravných a preventivních opatření by měl zajistit, že případná závada v jakosti výrobku je odstraněna a že jsou učiněna opatření, aby se zamezilo opětovnému výskytu problému. Informace o kvalitě musí být pravidelně vyhodnocovány, aby mohla být co nejdříve přijata nápravná opatření v případě nedostatečné kvality a aby mohly být co nejdříve zachyceny nežádoucí trendy.

#### Kontrola změn

Zařízení transfuzní služby má mít zaveden systém kontroly změn za účelem vyhodnocení a dokumentace všech změn, které mohou ovlivnit odběr, zpracování, skladování, výdej, kontrolu a zabezpečování jakosti krve a krevních složek. Potenciální dopad navrhované změny na kvalitu transfuzních přípravků musí být vyhodnocen a dále musí být posouzeno, jaké další testování a validace je třeba provést.

#### Vnitřní inspekce

Zařízení musí mít zaveden systém vnitřních inspekcí. Za provádění těchto inspekcí je odpovědný útvar zabezpečování jakosti a jejich účelem je ověřit soulad s principy správné výrobní praxe a s legislativními požadavky. Vnitřní inspekce musí zahrnovat všechny oblasti činnosti, musí být prováděny pravidelně a dokumentovány. Dále se provádí kontrola přijatých nápravných opatření a dodržení uložených lhůt.

Naplňování výše uvedených požadavků přináší nemalé organizační a finanční nároky. Tato skutečnost zřejmě přispěla v řadě zemí k centralizaci výroby transfuzních přípravků a transfuzní služby jako celku. Posouzení otázky, do jaké míry je možno dostát náročným povinnostem při stávající struktuře transfuzního lékařství v ČR a vymezení ukazatelů, které mají pro zabezpečení kvality význam je prvořadým úkolem. *Předkládaná disertační práce byla proto také na tyto otázky zaměřena.*

### 1.2.6. **Kontroly SVP**

V souladu s platnou legislativou provádí Státní ústav pro kontrolu léčiv dozor nad subjekty, které jsou držitelem povolení k výrobě léčiv. Prováděné kontroly lze rozdělit na kontroly *úvodní*, které se provádějí v souvislosti s žádostí o povolení k činnosti na základě § 63 odst. 4 zákona č. 378/2007 Sb., dále *následné kontroly*, které se u ZTS provádí v intervalech stanovených vyhláškou č. 143/2008 Sb. a *kontroly související se změnou*, které se provádí tehdy, jestliže došlo ke změnám podmínek, za nichž byla činnost povolena. *Cílená kontrola* je určena k prověření určitého výseku činností (např. kontrola související se závadou v jakosti léčivého přípravku).

Pravidelný dozor SÚKL je u zařízení transfuzní služby zajištěn formou následných kontrol, které probíhají v intervalu dva roky, v případě potřeby častěji. Kontrolu provádějí inspektoři oddělení klinických praxí a dohledu nad zpracováním biologických materiálů (oddělení KPB). Oddělení KPB je součástí inspekční sekce. Inspektoři po provedení inspekce vyhodnocují nápravná opatření ke kontrolním zjištěním, v případě potřeby provádějí kontrolu nápravných opatření na místě. Inspektoři poskytují i konzultace subjektům na jejich žádost – například k plánům rekonstrukce, k rozšíření výroby a podobně.

Správná výrobní praxe je již více než 10 let pevně zakotvena v činnosti výrobců transfuzních přípravků – zařízení transfuzní služby. Krevním bankám se až do roku 2004, kdy vstoupila v platnost vyhláška č. 411/2004 Sb., kontroly SVP vyhýbaly (Zimová et al., 2008). V současné době se kontroly krevních bank, jejichž činnost sice nevyžaduje povolení k výrobě, ale které jsou také povinny dodržovat zásady správné výrobní praxe, provádějí též.

Výsledky všech kontrol správné výrobní praxe prováděných u ZTS i KB jsou následně zveřejňovány ve výroční zprávě SÚKL, kde je možné zjistit nejenom počet provedených inspekcí v konkrétním roce, ale i jejich hodnocení. Od druhého čtvrtletí roku 2008 došlo ke změně v systému hodnocení úrovně SVP u výrobců léčivých přípravků, léčivých látek a kontrolních laboratoří (z původního hodnocení dobré, uspokojivé, neuspokojivé, na splňuje a nesplňuje). Momentálně je k dispozici Výroční zpráva SÚKL za rok 2008.

Je třeba upozornit na fakt, že ačkoliv inspekce ZTS a KB jsou považovány za klíčový nástroj při implementaci SVP dle platných směrnic EU, probíhají tyto inspekce v jednotlivých zemích dle národních standardů a kritérií, přičemž tato kritéria a standardy se v různých členských zemích EU mohou lišit. Z toho by ovšem vyplývalo, že ani zavedení směrnic EU

nemusí samo o sobě zajišťovat standardizaci a bezpečnost v oblasti transfuzní medicíny. K odstranění tohoto nedostatku je vyvíjen Inspekční manuál, který kromě toho, že umožní standardní průběh inspekcí v souladu s požadavky evropské legislativy, také pomůže jednotlivým zařízením se na inspekce SVP připravit (Seidl et al., 2008). Komise expertů EuBIS (European Blood Inspection System) publikovala k tomuto cíli řadu dokumentů (EuBIS, 2007; Faber, 2008; Seidl et al., 2007), na dalších dokladech se pracuje - viz výsledky posledního, tj. 3. zasedání EuBIS v Paříži z 1.9.2009 (závěry jsou dostupné na internetu pod heslem EuBIS). Prací se zúčastňují odborníci z 19 evropských zemí.

### 1.2.7. Hemovigilance

Hemovigilanci se pro účely správné výrobní praxe v ZTS rozumí soubor systematických postupů pro dohled nad transfuzními přípravky a surovinami z krve a jejích složek pro další výrobu týkající se závažných nežádoucích nebo neočekávaných událostí nebo reakcí u dárců nebo příjemců, a epidemiologické sledování dárců (Zákon 2007, citace č. 55). Primárním cílem hemovigilance je snížit výskyt všech komplikací (případně jejich závažnost) spojených s podáním krevní transfuze (Faber, 2004; Sorensen et al., 2008).

Závažnou nežádoucí reakcí je nezamýšlená odezva dárce nebo pacienta související s odběrem krve nebo její složky nebo transfuzí transfuzního přípravku, která má za následek smrt, ohrožení života, poškození zdraví nebo omezení schopností nebo která zapříčiní hospitalizaci či onemocnění nebo jejich prodloužení (Zákon 2007, citace č. 55).

Závažnou nežádoucí událostí se rozumí nepříznivá skutečnost související s odběrem, vyšetřením, zpracováním, skladováním, distribucí nebo výdejem transfuzního přípravku a distribucí suroviny pro další výrobu, která by mohla vést k smrti, ohrožení života nebo poškození zdraví či omezení schopností pacienta nebo která zapříčiní hospitalizaci či onemocnění nebo jejich prodloužení (Zákon 2007, citace č. 55).

*Údaje o nežádoucích reakcích* na krevní transfuze a epidemiologická data se v České republice sbíraly již od 70. let minulého století. Všechny druhy nežádoucích reakcí a účinků, nejenom ty závažné, bez ohledu na původ (reakce vázané jak na produkt, tak na pacienta, ale také chyby pracovníků) byly hlášeny lokálním a/nebo centrálním autoritám. Závažné (severe) nežádoucí reakce byly hlášeny Ministerstvu zdravotnictví a zhodnoceny expertní komisí. Poté byla doporučena a provedena nápravná opatření. Sledování těžkých reakcí a účinků se

pokládá za významné a věnuje se jim velká pozornost i celosvětově; popsány jsou nebezpečné, a to i vzácnější případy (Aravinthan et al., 2009; Bassil Eter et al., 2009; Bueter et al., 2006; Elenga et al., 2008; Fölsch et al., 2009; Kaplan et al., 2002; Tsalis et al., 2005; Sapatnekar et al., 2005; Vamkasas et al., 2006).

Zákonem o léčivech z roku 1997 (č. 97/1997) byly krevní složky a přípravky z plazmy klasifikovány jako léčiva a informace o závažných nežádoucích účincích byly oznamovány podle pravidel farmakovigilance. To ovšem znamenalo, že oznamovací povinnost byla omezena pouze na závady jakosti produktů (včetně přenosu infekce). Nebylo právně závazné hlásit jiné reakce než ty, které jsou vázány na produkt (například reakce vázané na pacienta, chyby ve správné klinické praxi, události způsobené chybou lidského faktoru). Sběr dat o těchto závažných nežádoucích účincích přešel na SÚKL. Některá další data sbírala Společnost pro transfuzní lékařství, ale podávání informací bylo dobrovolné.

Hlavním problémem se ovšem zdá být nízká frekvence hlášení nežádoucích reakcí. Česká republika ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi vykazuje výrazně nižší výskyt závažných nežádoucích reakcí na krevní transfuze, což zákonitě vyvolává podezření, že ne všechny takové události jsou hlášeny (Zimová et al., 2006, 2008).

Od roku 2005 byl zahájen sběr dat o závažných nežádoucích nebo neočekávaných reakcích u dárců i příjemců a o závažných nežádoucích událostech spojených s odběrem, vyšetřením, zpracováním, skladováním, distribucí nebo výdejem transfuzních přípravků nebo surovin pro další výrobu (Zimová et al., 2006). Tato hlášení však neměla podporu v platné legislativě.

V novém zákonu č. 378/2007 Sb., o léčivech je již v souladu s legislativou EU zakotvena povinnost oznámit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv veškeré závažné nežádoucí reakce a události nebo podezření na ně. Tato hlášení zajistí kvalifikovaná osoba zařízení transfuzní služby.

Většina evropských zemí má vytvořený svůj národní systém hemovigilance a komunikace mezi těmito národními systémy je zajišťována prostřednictvím The European Haemovigilance Network (EHN) (Faber, 2004; de Vries, 2009).

### 1.2.8. Úhrada, financování

Transfuzní přípravky používané k léčbě jsou hrazeny ze zdravotního pojištění. Stejně jako další léčivé přípravky, které jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, jsou transfuzní přípravky také předmětem cenové regulace. Zásady a podmínky cenové regulace (nejen pro léčivé přípravky) stanoví zákon č. 526/1990 Sb., o cenách v platném znění (Zákon 1990, citace č. 50).

Oblast cenové regulace doznala poměrně zásadních změn od 1.1.2008, kdy zákonem č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění (ve znění novely č. 261/2007 Sb. s účinností od 1.1.2008), byly kompetence regulačního cenového orgánu přeneseny v prvním stupni na SÚKL a byla stanovena poměrně podrobná pravidla pro uplatňování cenové regulace (např. rozhodování o maximálních cenách léčivých přípravků) (Pace, 2008, citace č. 43). Státní ústav pro kontrolu léčiv rozhoduje nejen o výši maximálních cen podle právních předpisů o regulaci cen vyhlášených ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví („cenový předpis“), ale také o výši úhrad léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely. Na SÚKL přešly od 1. ledna 2008 kompetence v oblasti cenové a úhradové regulace, které dosud příslušely do gesce Ministerstva financí ČR a Ministerstva zdravotnictví ČR (SÚKL, 2009, citace č. 68). SÚKL začal v individuálních správních řízeních stanovovat maximální, tj. nejvyšší možné ceny výrobce léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a následně provádí také cenovou kontrolu.

Státní ústav pro kontrolu léčiv na základě §15, odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění v platném znění (SÚKL, 2009, citace č. 68) vydává tzv. opatření obecné povahy, kterým stanovuje výši a podmínky úhrady individuálně vyráběných transfuzních přípravků ze zdravotního pojištění.

Připravované léčivé přípravky (LP), připravovaná radiofarmaka a transfuzní přípravky vyráběné v zařízeních transfuzní služby jsou regulovány tzv. věcným usměrňováním ceny – je stanoven způsob kalkulace ceny (tj. stanoveno, jaké suroviny, obaly a technologické materiály lze do ceny zahrnout a dále je stanovena sazba taxy laborum a sazba za další speciální práce, které lze do ceny zahrnout) a stanoven maximální rozsah možného zvýšení této ceny ve vymezeném období (v průběhu kalendářního roku lze cenu zvýšit nejvýše tak, aby nepřekročila v kalendářním roce o více než 3% cenu platnou k 31. prosinci roku předcházejícího) (Pace, 2008, citace č. 43).

Do cen transfuzních přípravků vyráběných v zařízeních transfuzní služby lze zahrnout vynaložené náklady:

- režijní, spojené se zajištěním registru dárců krve, s nábořem a získáním dárce, předepsaným personálním a výrobním vybavením pracoviště zařízení transfuzní služby dle platných předpisů,
- na odběr krve nebo krevní složky dárce,
- na vyšetření dárce a vyšetření odebrané krve,
- na zpracování odebrané krve včetně povinných kontrol a ztrát ze zpracování,
- na skladování.



### 1.3. Transfuzní lékařství v dalších nových členských státech EU

I v sousedních zemích, které se stejně jako ČR staly v roce 2004 členy EU, probíhají v rámci národních transfuzních služeb zásadní změny (Gassner, 2006). Tyto změny souvisejí mimo jiné s implementací evropské legislativy do legislativy národní. Zejména ve Slovenské republice a v Maďarsku je patrná snaha o centralizaci transfuzního lékařství s cílem snížit náklady a zefektivnit její činnost. V dalším je uveden stručný přehled – nejnovější údaje však často chybí, dosud nebyly publikovány.

#### 1.3.1. Slovenská republika

K zásadním změnám došlo po roce 2004, kdy byla založena Národní transfuzní služba (NTS) SR. NTS pracuje pod dohledem Ministerstva zdravotnictví a je nezávislá na nemocnicích (Rouger et al., 2005). Před založením NTS existovala na Slovensku transfuzní centra, která byla součástí transfuzních oddělení nemocnic. Nyní se zařízení (centra) dělí na odběrová centra NTS, kterých je v současné době 12 a odkud je plná krev transportována do tzv. zpracovatelských center k dalšímu zpracování (NTS SR, 2009, citace č. 36).

#### 1.3.2. Polsko

Aktivita polského transfuzního lékařství se řídí speciálním zákonem o transfuzní službě. V roce 2006 zde existovalo 21 regionálních zařízení transfuzní služby, jedno armádní zařízení transfuzní služby a dále také jedno zařízení transfuzní služby zřizované Ministerstvem vnitra. Směrnice a pokyny pro oblast transfuzního lékařství jsou vydávány Institutem pro hematologii a transfuzní lékařství. Všechna zařízení transfuzní služby musí mít akreditaci od Ministerstva zdravotnictví. V Polsku též existuje národní systém hemovigilance. Zařízení jsou povinna hlásit všechny post-transfuzní komplikace a také podezření ze zanedbání. Jednou z priorit polské transfuzní služby je zlepšení v oblasti kvalifikace a vzdělávání personálu (Antoniewicz-Papis et al., 2006).

### 1.3.3. Maďarsko

Transfuzní službu v Maďarsku zajišťuje Maďarská národní transfuzní služba (The Hungarian National Blood Service, HNBTS), která v posledních letech prošla zásadní reorganizací. Ještě v roce 1998 zde existovalo 64 zařízení transfuzní služby, jejichž zřizovateli (až na jednu výjimku) byly nemocnice. Reorganizace spočívala především v centralizaci a zajištění nezávislosti zařízení transfuzní služby na nemocnicích. V současné době existuje v Maďarsku 6 regionálních krevních center a 17 lokálních krevních bank, které zastávají různé funkce. Dále existuje i 25 nemocničních krevních bank, které mají s HNBTS podepsaný kontrakt na odběr plné krve, ale nemohou provádět klinická vyšetření krve. Tyto nemocniční krevní banky fungují jako klinická transfuzní oddělení konkrétní nemocnice. V roce 2001 byly v rámci HNBTS implementovány zásady správné výrobní praxe. V důsledku dodržování přísných pravidel a také používání speciálního softwaru, je množství prošlých transfuzních přípravků nižší než 3%. Vedení HNBTS řídí a koordinuje zásobování krví, distribuci a transport krevních přípravků, spojení mezi krevními bankami a nemocnicemi, stejně jako kontrolu kvality, vzdělávání a financování. I v budoucnosti by se mělo v rámci HNBTS pokračovat ve slučování s cílem snížit náklady a zefektivnit využití prostor a speciálního vybavení (Barotine-Toth et al., 2006; Rouger et al., 2005).

## 2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY

### 2.1. Východiska práce doktoranda

Východiskem práce byla jednak literární rešerše o situaci ve světě a Eurozóně uvedená výše v kapitole 1, včetně kapitoly o situaci v ČR (viz. 1.2. Transfuzní medicína v České republice), jednak vlastní zkušenosti z národních i mezinárodních inspekcí. Ve studovaném období začala probíhat a řešila se důležitá problematika sjednocení zdravotní péče v rámci členských zemí EU ve všech oblastech, transfuzní medicínu nevyjímaje a přechod na normy Evropské unie. Šlo o klíčové nebo kvalitativní změny a adaptace v českém transfuzním lékařství.

Konkrétní podmínky pro přechod v českých poměrech nebyly známy nebo nebyly stanoveny. Kromě studia literatury bylo třeba vytvořit si vlastní komplexní názor na konkrétní možnosti českých ZTS a na jejich vyspělost v porovnání s ostatními zeměmi a tím i možnosti jak nejrychleji a dokonale unifikovat podmínky podle norem obvyklých ve vyspělých zemích Eurozóny, což je nutné i k pochopení příčin nedostatků, ke kterým v ZTS dochází. Studium autorky a komparace s vyspělými evropskými zeměmi proto zahrnovaly:

- Analýzu stávajících **výrobních postupů v ZTS u nás i v zahraničí a uplatňovaných požadavků na zabezpečení jakosti** počínaje požadavky na dárce, přes postupy uplatňované při odběru krve pro transfuzní účely, zpracování a laboratorní vyšetření krve až po kontrolní činnost a systém zabezpečení jakosti a to včetně rizik transfúze a možných nežádoucích událostí a nežádoucích reakcí.
- Studium stávajících **systémů zabezpečení jakosti** (ISO normy, správná výrobní praxe aj.) a jejich kontrolních mechanismů doplněné vytvořením přehledu legislativních požadavků na výrobu transfuzních přípravků a to nejen z pohledu postupů uplatňovaných v ČR, ale i z hlediska mezinárodního (s využitím vlastních zkušeností s inspekcemi v zahraničí).
- Analýzu **organizačních schémat** jednotlivých zařízení transfuzní služby a transfuzní služby jako celku v ČR i v zahraničí.

## 2.2. Vlastní výzkum

Těžištěm výzkumu byla analýza výsledků inspekcí, kontrolních nálezů a zjištěných závad v souvislosti s výše uvedenými faktory přispívajícími k zabezpečení jakosti transfuzních přípravků. (Výsledky byly dříve využívány jen k závěrečnému posouzení daného ZTS, ale bez bližší analýzy detailů, neboť bylo třeba předně splnit základní úkoly unifikace.) K tomuto účelu autorka systematicky shromažďovala a pak analyzovala vlastní poznatky získané v průběhu inspekcí SVP u zařízení transfuzní služby v ČR a při absolvovaných studijních a inspekčních pobytech v zahraničí. Pozornost byla věnována také analýze souvislostí jakosti transfuzních přípravků a objemu produkce (což je dosud nevyjasněným a v současné době žhavým problémem v diskusích o restrukturalizaci transfuzního lékařství).

## 2.3. Cíle provedené studie

Cílem provedené studie bylo vytipovat věcné, personální a organizační faktory, jejichž význam je v našich podmínkách z hlediska zabezpečení jakosti a bezpečnosti transfuzních přípravků **klíčový** (tj. jejich výskyt je nejčastější a ovlivňuje výroby kritickým nebo závažným způsobem).

Sekundárním cílem provedené studie bylo analyzovat, zda inspekce SÚKLu, zpřísnění požadavků a implementace legislativy EU mají vliv na kvalitu práce ZTS, např. na počet nedostatků v jejich činnosti zjištěných při inspekcích. Pro zajištění správné interpretace výsledků bylo rovněž ověřováno, zda existuje vztah mezi vybranými charakteristikami ZTS (velikost a typ zařízení) a kvalitou práce.

## 2.4. Hypotézy

Ke splnění cíle práce byly ověřovány tyto hypotézy:

- existují faktory, jež jsou rozhodující či klíčové pro zabezpečení jakosti a bezpečnosti transfuzních přípravků
- existuje časový trend celkového počtu zjištěných nedostatků nebo časový trend v relativním zastoupení jednotlivých typů nedostatků v činnosti ZTS a/nebo počtu

těchto nedostatků dle hodnocených parametrů (např. pracovníci, prostory a zařízení, dokumentace apod.)

- existuje vztah mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a velikostí zařízení
- existuje vztah mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a typem zařízení (kompletní ZTS versus ZTS s rozsahem výroby odběr krve)
- existuje rozdíl v celkovém počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS při opakovaných inspekcích

### **3. SOUBOR A METODIKA**

#### **3.1. Soubor**

Posuzovaným souborem je soubor Zařízení transfuzní služby (ZTS), která v rámci ČR disponují povolením k výrobě a vyrábějí transfuzní přípravky eventuálně plazmu pro další farmaceutické využití a také ZTS s rozsahem výroby odběr krve.

#### **3.2. Metodika**

ZTS procházejí pravidelnými inspekcemi prováděnými Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Výsledky inspekcí hodnotil globálně SÚKL z hlediska povolení další činnosti ZTS. Autorka analyzovala a testovala výsledky zjištěné SÚKL, ale i další prvky a detaily, které nebyly hodnoceny, aby bylo možno ověřit výše uvedené hypotézy. Detailní hodnocení bylo provedeno za tři roky, tj. od roku 2005 do roku 2007. Ve čtvrtém roce, tj. roku 2008 byly hodnoceny vybrané ukazatele, získané z dostupných materiálů SÚKL, ale autorka již nepokračovala ve sběru a vyhodnocování některých detailů z kontrol vzhledem k přechodu k jiné pracovní činnosti. Za rok 2008 tak byly zpracovány údaje o celkovém počtu provedených kontrol a výskytu kritických nedostatků ve vztahu k velikosti kontrolovaných zařízení a také ve vztahu k jednotlivým hodnoceným parametrům. (Do roku 2005 nebylo vhodné posuzovat situaci – šlo o stadium probíhajících změn jak v oblasti ZTS, tak kontrolní činnosti, situace nebyla plně standardní, takže obvyklé vědecké srovnávání by nebylo objektivní.)

Autorka analyzovala celkem 10 následujících parametrů: pracovníci, prostory a zařízení, dokumentace, vlastní výroba, příjem a výdej TP a KD, počítačové systémy, kontrola jakosti, smluvní výroba a kontrola jakosti, reklamace a stahování a zabezpečování jakosti.

Zjištěné nedostatky byly rozděleny do následujících kategorií: kritické, významné a ostatní. Klasifikace nedostatků SVP je v souladu s klasifikací doporučenou Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, 2007, citace č. 11):

a) Kritický nedostatek – vzniká v případě, že by mohlo být poškozeno či ohroženo zdraví člověka. U transfuzních přípravků se jedná o takový nedostatek, který vedl k výrobě transfuzního přípravku, který je škodlivý pro člověka, nebo nedostatek, který vede k významnému riziku výroby takového transfuzního přípravku. Pokud se vyskytuje taková kombinace významných nedostatků, která může naznačovat závažné selhání systému, mohou být tyto označeny jako jeden kritický nedostatek.

b) Nedostatek může být klasifikován jako významný z následujících důvodů:

- nedostatek jiný než kritický, který vedl nebo může vést k výrobě přípravku, který není v souladu se schválenou specifikací
- nedostatek jiný než kritický, který svědčí o významné odchylce od SVP (či EU GMP)
- nedostatek jiný než kritický, který svědčí o významné odchylce z hlediska povolení k výrobě
- nedostatek jiný než kritický, který svědčí o selhání při provádění postupu propouštění transfuzních přípravků
- nedostatek jiný než kritický, který svědčí o selhání kvalifikované osoby při výkonu zákonných povinností
- několik menších nedostatků týkajících se jedné věci, z nichž žádný by samostatně nebyl klasifikován jako významný, může dohromady znamenat významný nedostatek a jako takový by měl být zaznamenán.

c) Nedostatek, který nemůže být klasifikován jako kritický nebo významný, ale který svědčí o odchylce od požadavků správné výrobní praxe, byl klasifikován jako „ostatní“.

Poznámka: Tyto nedostatky nemohou být ovšem automaticky považovány za „malé“.

V rámci jednotlivých hodnocených parametrů autorka hodnotila následující oblasti:

Pracovníci

- organizační struktura a pracovní náplně, včetně stanovení odpovědností za zabezpečování jakosti
- je zpracován, realizován a dokumentován systém školení pracovníků, včetně systému na ověřování účinnosti školení
- hygienické a zdravotní požadavky na pracovníky podle platných norem
- úvodní kontroly prověření kvalifikace a praxe kvalifikovaných osob
- dostatečný počet kompetentních pracovníků

### Prostory a zařízení

- prostory pro vlastní výrobu a kontrolu jakosti - vhodnost (obecně) pro provozované (zamýšlené) činnosti - konstrukce, uspořádání a stav výrobních prostor, zda umožňují minimalizaci záměn a kontaminace (vstupy, logický tok, oddělení činností, značení prostor, ochrana před vnikáním hmyzu a jiných živočichů, čistitelnost, údržba)
- oddělení prostor pro jednotlivé činnosti dle §30 vyhlášky č. 411/2004 Sb., od roku 2008 dle Vyhlášky 143/2008 Sb.
- zda prostory omezují možnost záměny a kontaminace a umožňují snadný úklid a údržbu
- zda výrobní zařízení a analytické přístroje odpovídají účelu použití
- zda je zpracován, realizován a dokumentován systém čištění, údržby, kalibrací a ověřování zařízení (kvalifikace)

### Dokumentace

- je zpracován a udržován systém řízené dokumentace (výrobní předpisy, instrukce, specifikace, kontrolní postupy, SOP a záznamy o opakovaných činnostech)
- předpisová dokumentace je zpracována v souladu s legislativou a pokyny SÚKL a dostatečně popisuje všechny postupy. Je srozumitelná a je průběžně aktualizována
- jsou vedeny potřebné záznamy způsobem umožňujícím rekonstrukci činností
- záznamy nejsou upravovány, jsou uchovávány stanovenou dobu a chráněny.

### Vlastní výroba



- dodržování postupů podle předem zpracované předpisové dokumentace (od nákupu výchozích a obalových materiálů až po skladování hotových přípravků)
- dodržování podmínek povolení k výrobě léčiv
- posuzování způsobilosti dárce včetně vedení příslušných záznamů
- používání propuštěných materiálů odpovídajících předem zpracované specifikaci
- správné a důsledné značení materiálů, odběrů, vzorků, meziproductů, produktů a záznamů
- dohledatelnost dárců v odběrech, v transfuzních přípravcích, surovinách pro výrobu a v dokumentaci
- minimalizace kontaminace, sraženiny, záměny
- bezprostřední a řádné vedení záznamů o opakovaných činnostech
- plánovány, prováděny a dokumentovány validace a revalidace postupů odpovídající druhu a rozsahu vyráběných transfuzních přípravků
- sledování, dodržování a zaznamenávání skladovacích podmínek

#### Příjem a výdej transfuzních přípravků a krevních derivátů

- je popsána, prováděna a dokumentována kontrola při příjmu
- je prováděn výdej podle interního předpisu, včetně vedení záznamů
- opětovný výdej vráceného přípravku probíhá podle interního předpisu včetně vedení záznamů

#### Počítačové systémy

- písemný popis systému a návod k použití
- validace systému, pokud je propouštěno pomocí tohoto systému, bez manuální kontroly, či systém řídí výrobní postupy
- používání systému (kontrola změn, přístupová práva, vkládání dat, zálohování, restartování programu, údržba, ochrana dat)

#### Kontrola jakosti, vyšetřování a propouštění

- postupy vzorkování zajišťují podmínky pro objektivní hodnocení kvality materiálu, přípravku
- prostory a přístroje odpovídají druhu a rozsahu prováděných kontrol
- vyšetření kontroly jakosti jsou prováděny dle specifikací, vyhlášky, jsou dokumentovány a správně vyhodnocovány
- používání propuštěných diagnostik, odpovídajících předem zpracované specifikaci
- uchovávání referenčních vzorků každého odběru
- je prokazována jakost transfuzního přípravku po celou dobu použitelnosti
- je zpracován, realizován a dokumentován systém propouštění přípravků, surovin a meziproductů
- propouštění transfuzního přípravku je opatřeno podpisem kvalifikované osoby

#### Smluvní činnosti při výrobě

- písemná smlouva definující závazky obou stran, včetně dohody o technických otázkách a její dodržování
- audity smluvních stran

#### Reklamáce a stahování

- zpracován, realizován a dokumentován systém evidence, šetření a řešení stížností, reklamací, závad v jakosti, nežádoucích reakcí, podezření na kontaminaci
- zpracován, realizován a dokumentován systém stahování
- zpracován, realizován a dokumentován systém hlášení údajů na SÚKL

#### Zabezpečování jakosti

- stanoveny odpovědnosti a pravomoci pro zabezpečování jakosti
- plán vnitřních inspekcí
- prováděny a dokumentovány inspekce včetně následné kontroly realizace nápravných opatření

Výsledky byly zpracovány standardními statistickými postupy (viz níže).

### 3.3. Statistické zpracování dat

Pro základní prezentaci a vizualizaci dat byly použity metody deskriptivní statistiky. Pro binární a kategoriální data byly vypočteny absolutní a relativní četnosti, pro vizualizaci dat byly použity kategorizované sloupcové a koláčové grafy, pro zobrazení spojitých hodnot potom box-whisker grafy. V hodnoceném souboru se nevyskytovala neúplná nebo chybějící data, nebylo tedy nutné používat imputační techniky a relativní četnosti vždy představují podíl z celkového počtu hodnot.

Pro statistické testování vztahů mezi binárními a kategoriálními proměnnými byl použit chi-square test nebo M-V chi-square test. Pro hodnocení vztahů mezi spojitými proměnnými byla použita neparametrická korelační analýza (Spearmanův korelační koeficient). Analýza vztahů mezi spojitými a binárním nebo kategoriálními daty byla založena na neparametrickém Mann-Whitney U testu.

Všechny použité statistické testy byly oboustranné a hodnoceny na hladině významnosti  $\alpha=5\%$ .

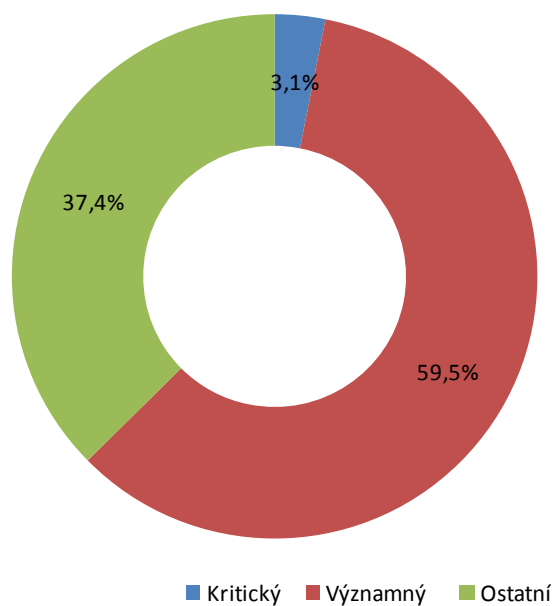
## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Výsledky z roku 2005

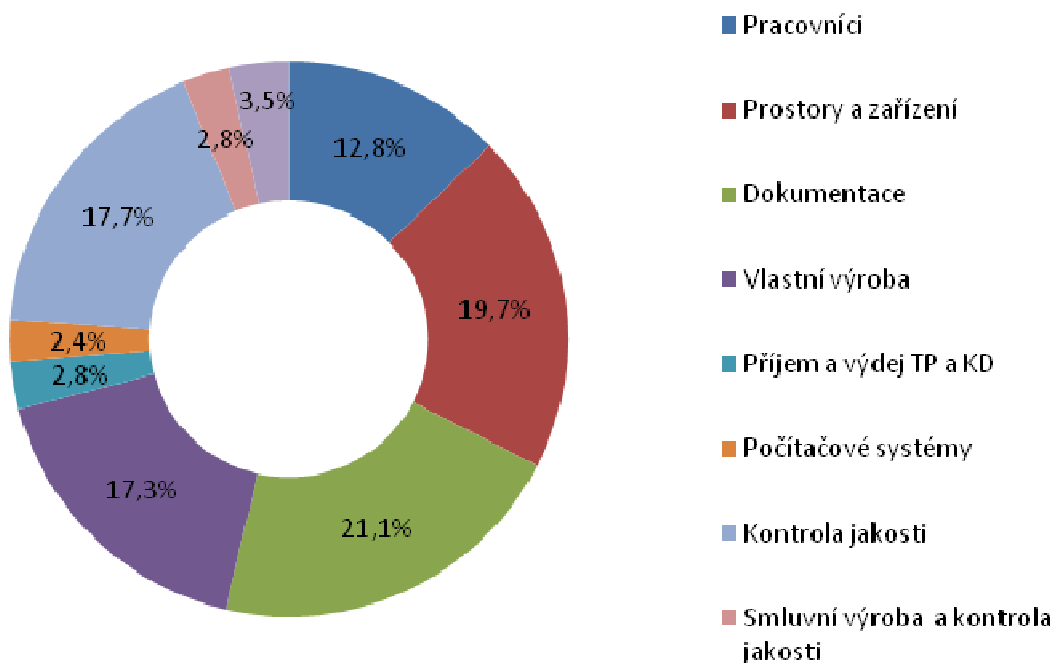
V roce 2005 bylo kontrolováno celkem 35 zařízení. Tabulka 2 znázorňuje hodnocené parametry, počet odhalených nedostatků (jednotlivých druhů i celkem), vyjádření jejich zastoupení v % a v přepočtu na 1 inspekci.

Hodnocené parametry	Druh odhalených nedostatků			Celkem nedostatků	v %	Přepočet na 1 inspekci
	Kritický	Významný	Ostatní			
Pracovníci	2	26	9	37	12,8	1,06
Prostory a zařízení	0	39	18	57	19,7	1,63
Dokumentace	0	23	38	61	21,1	1,74
Vlastní výroba	0	30	20	50	17,3	1,43
Příjem a výdej TP a KD	0	3	5	8	2,8	0,23
Počítačové systémy	1	4	2	7	2,4	0,20
Kontrola jakosti	4	34	13	51	17,7	1,46
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	6	2	8	2,8	0,23
Reklamace a stahování	0	0	0	0	0	0,00
Zabezpečování jakosti	2	7	1	10	3,5	0,29
<b>Celkem</b>	<b>9</b>	<b>172</b>	<b>108</b>	<b>289</b>	<b>100</b>	<b>8,26</b>
<b>%</b>	<b>3,1</b>	<b>59,5</b>	<b>37,4</b>	<b>100,0</b>		
<b>Průměrný výskyt (na 1 inspekci)</b>	<b>0,26</b>	<b>4,91</b>	<b>3,09</b>	<b>8,26</b>		

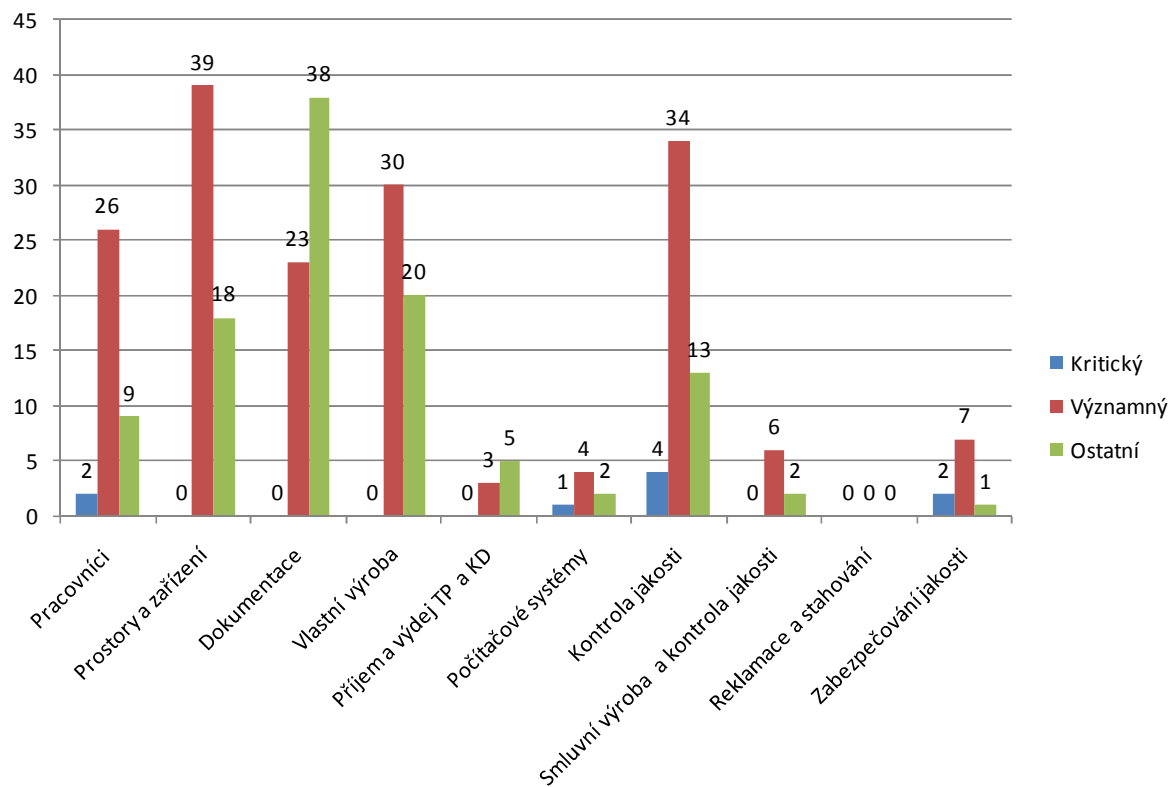
Tabulka 2: Výsledky kontrol v roce 2005



Graf 3: Procentuální zastoupení nedostatků dle závažnosti – v roce 2005



Graf 4: Zastoupení (podíl) jednotlivých hodnocených parametrů (v procentech) na celkovém množství všech nedostatků v roce 2005



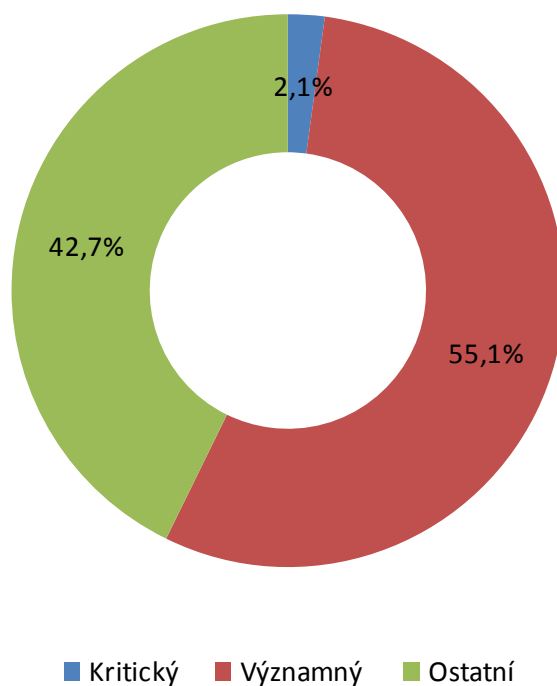
Graf 5: Počet všech typů nedostatků u všech hodnocených parametrů v roce 2005

#### 4.2. Výsledky z roku 2006

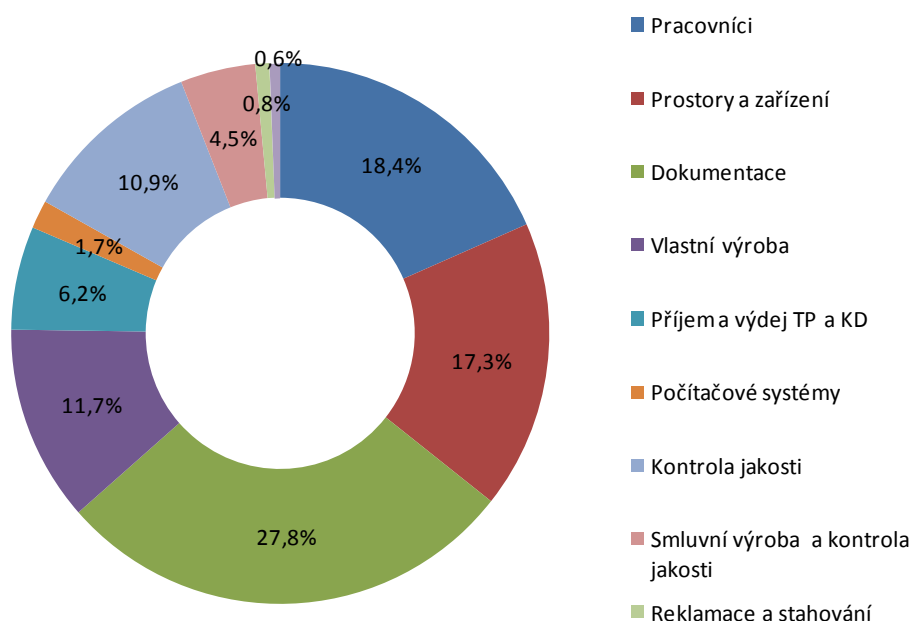
V roce 2006 bylo kontrolováno 50 zařízení. Tabulka 3 znázorňuje hodnocené parametry, počet odhalených nedostatků (jednotlivých druhů i celkem), vyjádření jejich zastoupení v % a v přepočtu na 1 inspekci.

Hodnocené parametry	Druh odhalených nedostatků			Celkem nedostatků	%	Přepočet na 1 inspekci
	Kritický	Významný	Ostatní			
Pracovníci	2	58	26	86	18,4	1,72
Prostory a zařízení	1	31	49	81	17,3	1,62
Dokumentace	5	57	68	130	27,8	2,60
Vlastní výroba	0	39	16	55	11,8	1,10
Příjem a výdej TP a KD	0	16	13	29	6,2	0,58
Počítačové systémy	2	5	1	8	1,7	0,16
Kontrola jakosti	0	32	19	51	10,9	1,02
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	16	5	21	4,5	0,42
Reklamace a stahování	0	1	3	4	0,9	0,08
Zabezpečování jakosti	0	3	0	3	0,6	0,06
<b>Celkem</b>	<b>10</b>	<b>258</b>	<b>200</b>	<b>468</b>	<b>100,0</b>	<b>9,36</b>
<b>%</b>	<b>2,1%</b>	<b>55,1%</b>	<b>42,7%</b>	<b>100,0%</b>		
<b>Průměrný výskyt (na 1 inspekci)</b>	<b>0,20</b>	<b>5,16</b>	<b>4,00</b>	<b>9,36</b>		

Tabulka 3: Výsledky kontrol v roce 2006

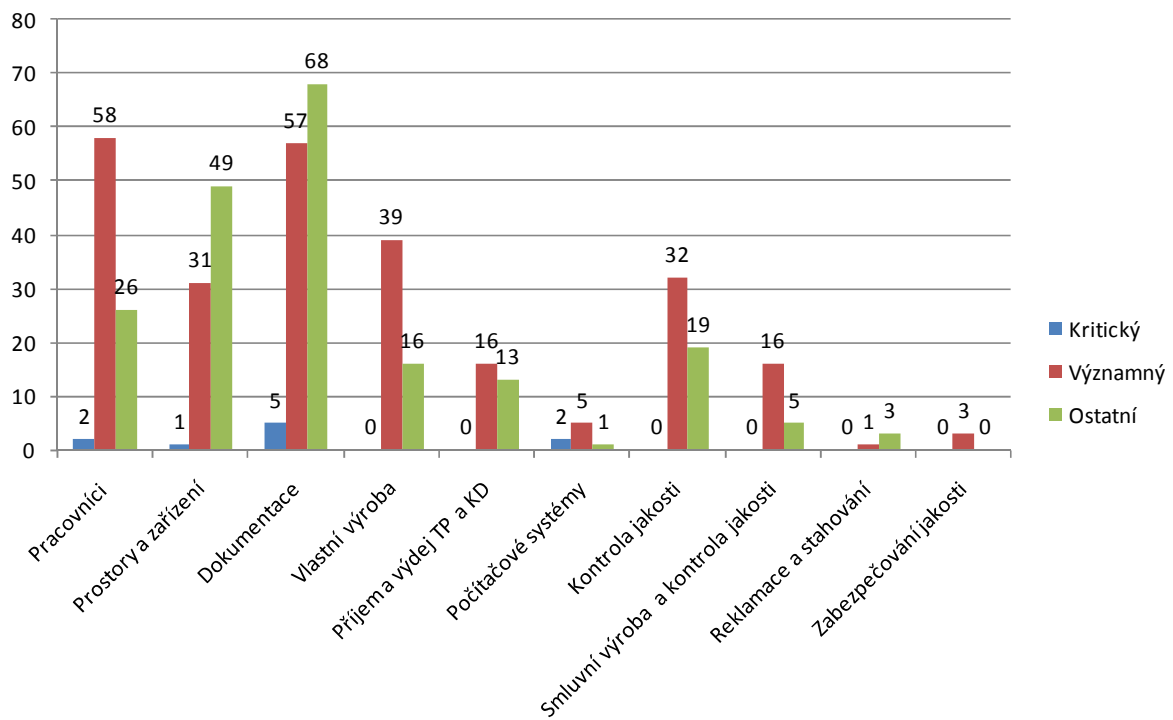


Graf 6: Procentuální zastoupení nedostatků dle závažnosti – v roce 2006



Graf 7: Zastoupení (podíl) jednotlivých hodnocených parametrů (v procentech) na celkovém množství všech nedostatků v roce 2006





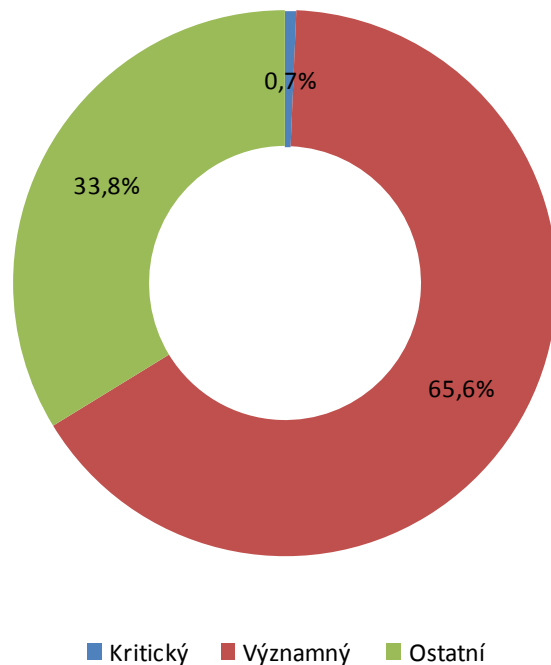
Graf 8: Počet všech typů nedostatků u všech hodnocených parametrů v roce 2006

### 4.3. Výsledky z roku 2007

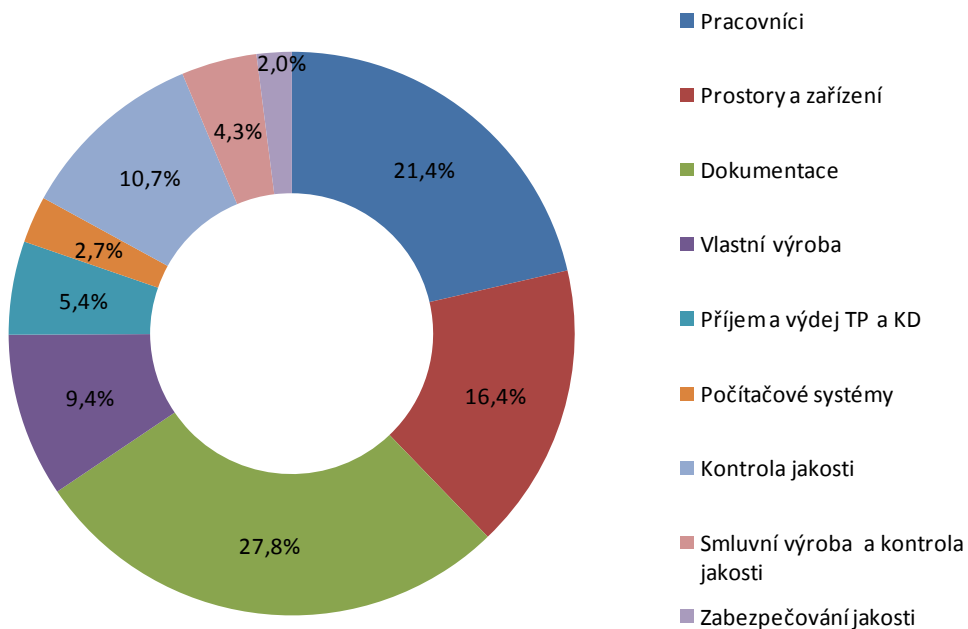
V roce 2007 bylo kontrolováno 41 zařízení. Tabulka 4 znázorňuje výsledky kontrol v roce 2007 - hodnocené parametry, počet odhalených nedostatků (jednotlivých druhů i celkem), vyjádření jejich zastoupení v % a v přepočtu na 1 inspekci.

Hodnocené parametry	Druh odhalených nedostatků			Celkem nedostatků	%	Přepočet na 1 inspekci
	Kritický	Významný	Ostatní			
Pracovníci	1	55	8	64	21,4	1,56
Prostory a zařízení	1	29	19	49	16,4	1,20
Dokumentace	0	44	39	83	27,8	2,02
Vlastní výroba	0	16	12	28	9,4	0,68
Příjem a výdej TP a KD	0	10	6	16	5,4	0,39
Počítačové systémy	0	6	2	8	2,7	0,20
Kontrola jakosti	0	23	9	32	10,7	0,78
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	8	5	13	4,3	0,32
Reklamace a stahování	0	0	0	0	0,0	0,00
Zabezpečování jakosti	0	5	1	6	2,0	0,15
<b>Celkem</b>	<b>2</b>	<b>196</b>	<b>101</b>	<b>299</b>	<b>100,0</b>	<b>7,29</b>
<b>%</b>	<b>0,7</b>	<b>65,6</b>	<b>33,8</b>	<b>100</b>		
<b>Průměrný výskyt (na 1 inspekci)</b>	<b>0,05</b>	<b>4,78</b>	<b>2,46</b>	<b>7,29</b>		

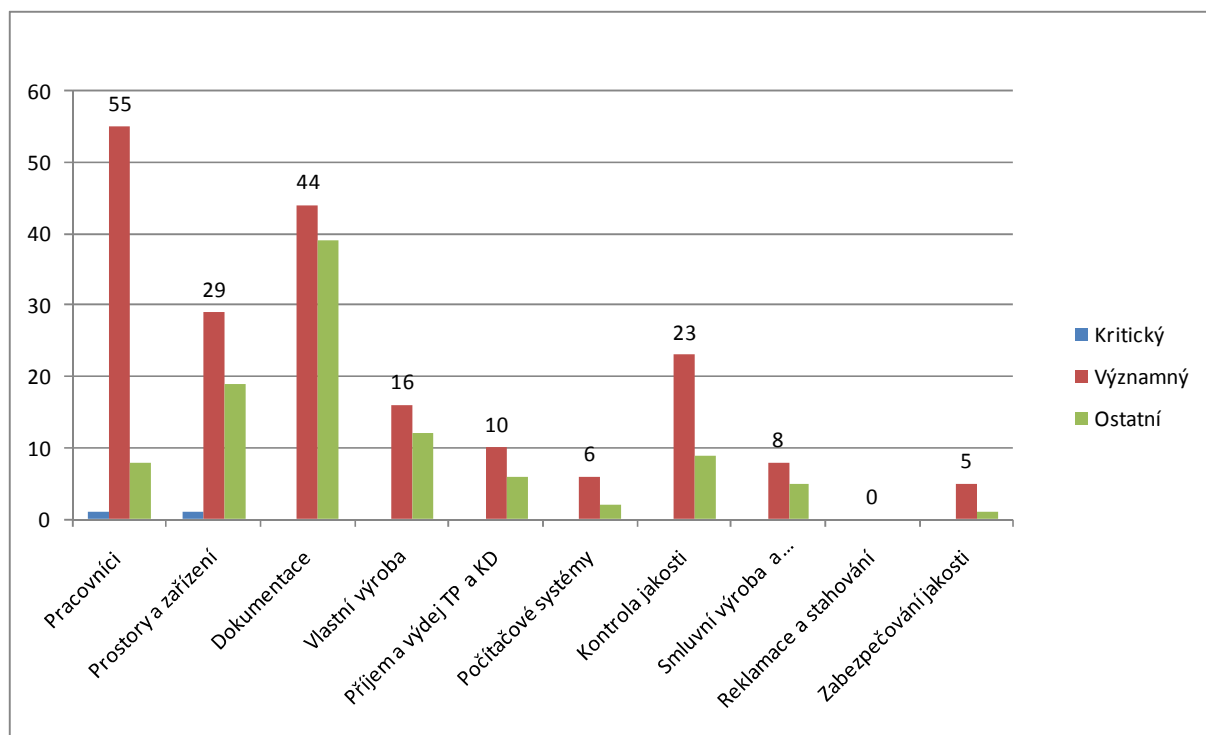
Tabulka 4: Výsledky kontrol v roce 2007



Graf 9: Procentuální zastoupení nedostatků dle závažnosti – v roce 2007



Graf 10: Zastoupení (podíl) jednotlivých hodnocených parametrů (v procentech) na celkovém množství všech nedostatků v roce 2007



Graf 11: Počet všech typů nedostatků u všech hodnocených parametrů v roce 2007

#### 4.3.1. Přehled kritických nedostatků

Pro úspěšnou činnost ZTS je třeba zabránit především výskytu kritických nedostatků. Pro vytipování oblastí kritických pro zabezpečení kvality a bezpečnosti transfuzních přípravků byl proto dále souhrnně hodnocen výskyt kritických nedostatků u všech hodnocených parametrů v letech 2005 – 2008 (viz tab. č. 5). Podrobnosti jsou rozebrány níže v kapitole 5.3.1.

Hodnocený parametr	Počet kritických nedostatků v rámci jednotlivých hodnocených parametrů				Celkem (168 inspekcí)  2005 - 2008	Přepočet na 1 inspekci	%
	2005	2006	2007	2008			
Pracovníci	2	2	1	0	5	0,03	22,7
Prostory a zařízení	0	1	1	0	2	0,01	9,1
Dokumentace	0	5	0	0	5	0,03	22,7
Vlastní výroba	0	0	0	0	0	0	0
Příjem a výdej TP a KD	0	0	0	0	0	0	0
Počítačové systémy	1	2	0	1	4	0,02	18,2
Kontrola jakosti	4	0	0	0	4	0,02	18,2
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	0	0	0	0	0	0
Reklamace a stahování	0	0	0	0	0	0	0
Zabezpečování jakosti	2	0	0	0	2	0,01	9,1
<b>Celkem</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>22</b>	<b>0,13</b>	<b>100,0</b>

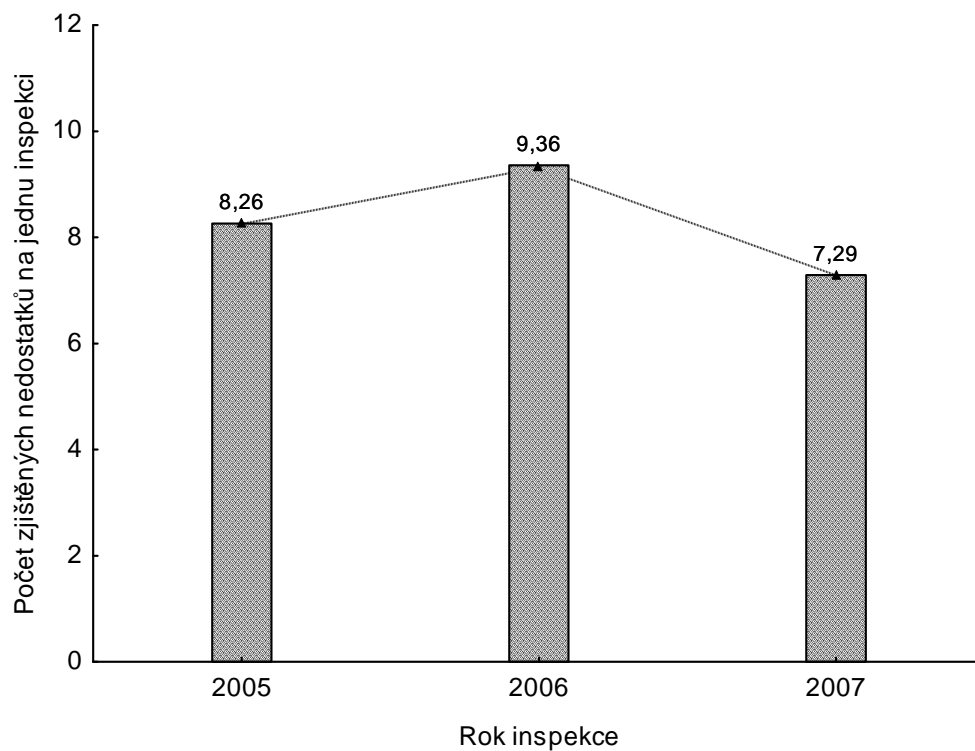
Tabulka 5: Výskyt kritických nedostatků u všech hodnocených parametrů v letech 2005 - 2008

#### 4.3.2. Analýza nedostatků v časovém sledu

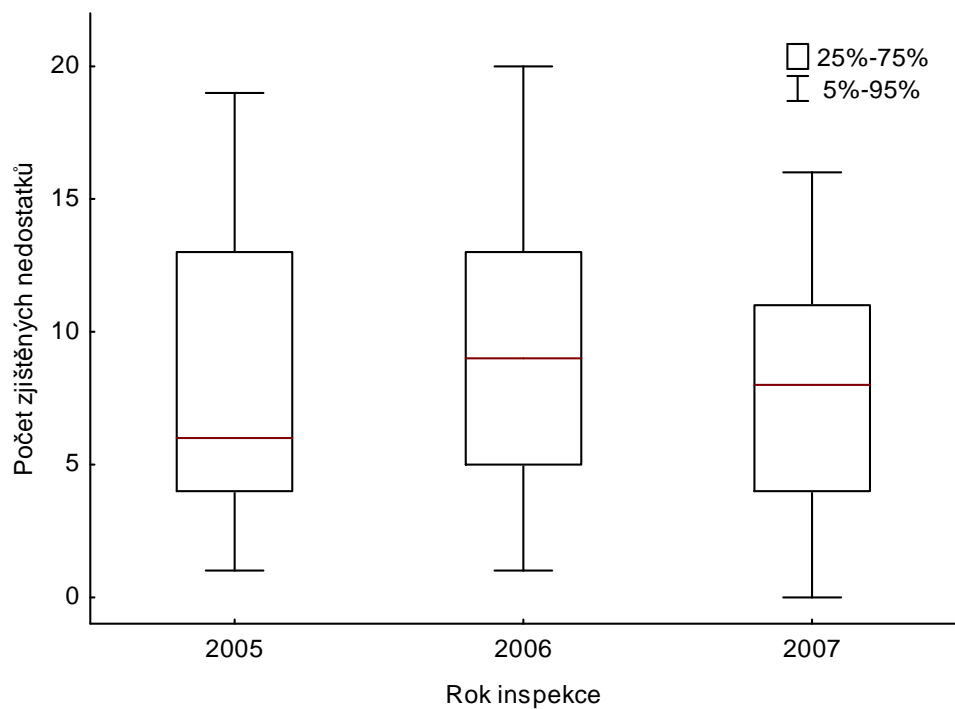
Autorka měla možnost analýzy údajů z tříletého období, u části údajů ze čtyř let (ještě rok 2008 – pokud jde o celkové počty provedených kontrol, výskyt kritických nedostatků a jejich vztah k velikosti kontrolovaných zařízení a také vztah k jednotlivým hodnoceným parametrům). Toto období (2005-2008) je relativně krátké pro exaktní určení vývoje parametrů činnosti českých ZTS. Jde však o období prvních let relativní stabilizace po implifikaci jednotných pravidel Evropské unie do činnosti ZTS a také již důsledné kontroly ze strany SÚKL. Z tříletého eventuálně čtyřletého období lze proto již odvodit alespoň některé základní trendy vývoje.

#### 4.3.3. Analýza časového trendu celkového počtu zjištěných nedostatků

Analýza časového trendu celkového počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS a/nebo počtu těchto nedostatků dle hodnocených parametrů ukázala tyto výsledky:



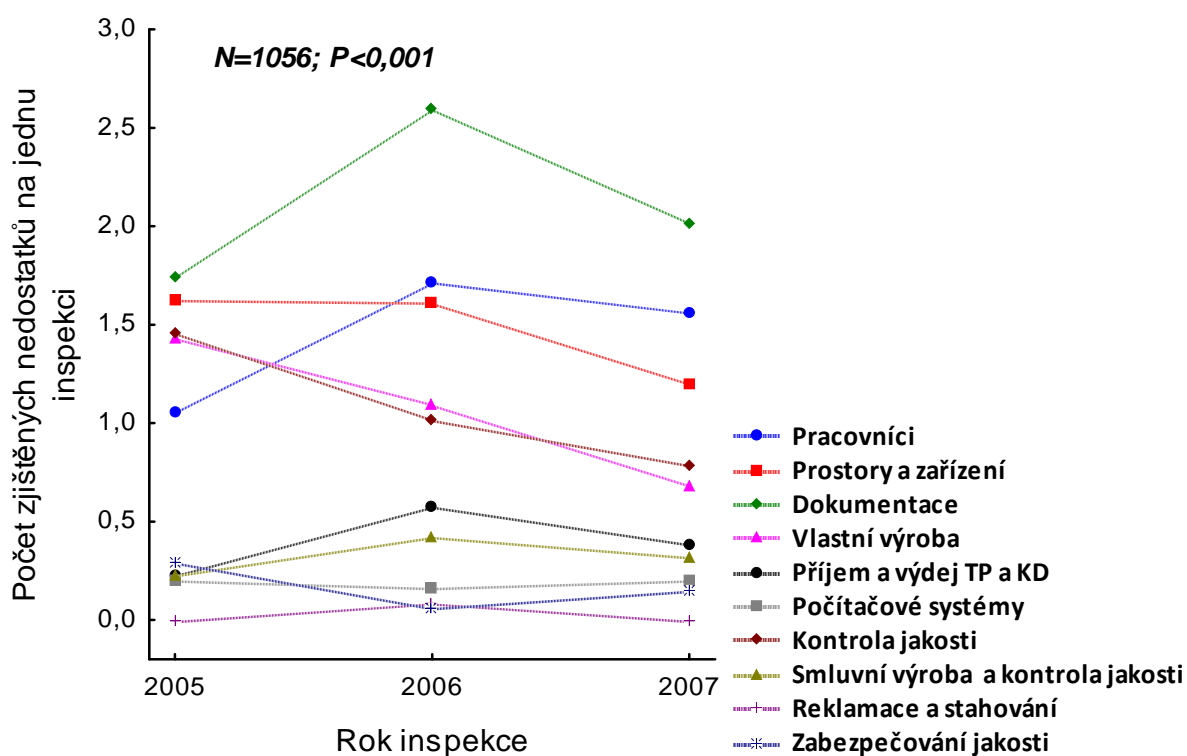
Graf 12: Celkový počet zjištěných nedostatků v letech 2005 – 2007 (přepočteno na 1 inspekci)



Graf 13: Vývoj počtu (medián) zjištěných nedostatků dle hodnocených parametrů v letech 2005 - 2007

V grafu č. 12 jsou zobrazeny celkové počty zjištěných nedostatků v letech 2005-2007. V jednotlivých letech byly provedeny odlišné počty inspekcí, proto je pro možnost srovnání jednotlivých let počet zjištěných nedostatků vztažen na jednu provedenou inspekci. Z grafu je zřejmý mírný nárůst počtu nedostatků v roce 2006 (9,36) oproti roku 2005 (8,26) (bez statistické významnosti;  $p=0,296$ ) a následný pokles na hodnotu 7,29 v roce 2007 ( $p=0,119$ ).

Rovněž medián při zjišťování nedostatků dle hodnocených parametrů v letech 2005 – 2007 se významně nelišil (graf č. 13).



Graf 14: Vývoj počtu zjištěných nedostatků dle hodnocených parametrů v letech 2005 - 2007

Vývoj počtu zjištěných nedostatků podle jednotlivých hodnocených kategorií je zobrazen v grafu č. 14. Z tohoto grafu je zřejmé, že hodnocené parametry je možné rozdělit do dvou odlišných skupin.

Jednak je to skupina parametrů kopírujících trend vývoje celkového počtu zjištěných nedostatků, tedy mírný (statisticky nevýznamný) nárůst v roce 2006 a následný pokles v roce

2007: *Dokumentace, Pracovníci, Příjem a výdej TP a KD, Smluvní výroba a kontrola jakosti, Reklamace a stahování.*

Druhou skupinu tvoří hodnocené kategorie, u kterých byl zjištěn v období 2005-2007 systematický pokles počtu zjištěných nedostatků (tedy bez přechodného nárůstu v roce 2006): *Prostory a zařízení, Vlastní výroba, Kontrola jakosti.* V počtech zjištěných nedostatků v těchto jednotlivých hodnocených kategoriích v analyzovaných letech byl zjištěn statisticky významný rozdíl ( $N=1056$ ;  $P<0,001$ ). Existuje tedy rozdíl mezi časovým vývojem počtu nedostatků mezi jednotlivými hodnocenými kategoriemi, např. u Prostor a zařízení je vývoj jiný, nežli u Dokumentace apod.

Bylo tedy prokázáno, že vývoj počtu nedostatků v jednotlivých hodnocených kategoriích byl odlišný.

Dále bylo provedeno hodnocení u každého jednotlivého parametru s cílem zjistit, zda se tento konkrétní parametr vyvíjí v čase nebo ne. Výsledky statistického hodnocení prokázaly, že statisticky významný rozdíl je pouze u kategorie *Prostory a zařízení* ( $N=187$ ;  $P=0,007$ ). U kategorií *Pracovníci* ( $N=187$ ;  $P=0,084$ ), *Dokumentace* ( $N=274$ ;  $P=0,060$ ) a *Kontrola jakosti* ( $N=134$ ;  $P=0,092$ ) byly výsledky na hranici statistické významnosti nebo s výrazným trendem. U ostatních kategorií výrazné rozdíly zjištěny nebyly: *Vlastní výroba* ( $N=133$ ;  $P=0,358$ ), *Příjem a výdej TP a KD* ( $N=53$ ;  $P=0,509$ ), *Počítačové systémy* ( $N=23$ ;  $P=0,622$ ), *Smluvní výroba a kontrola jakosti* ( $N=42$ ;  $P=0,636$ ) a *Zabezpečování jakosti* ( $N=19$ ;  $P=0,624$ ). U parametru *Reklamace a stahování* nebylo možno provést statistické testování z důvodu malého počtu zjištěných nedostatků v jednotlivých letech.

#### **4.3.4. Analýza časového trendu v relativním zastoupení jednotlivých typů nedostatků v činnosti ZTS dle závažnosti**

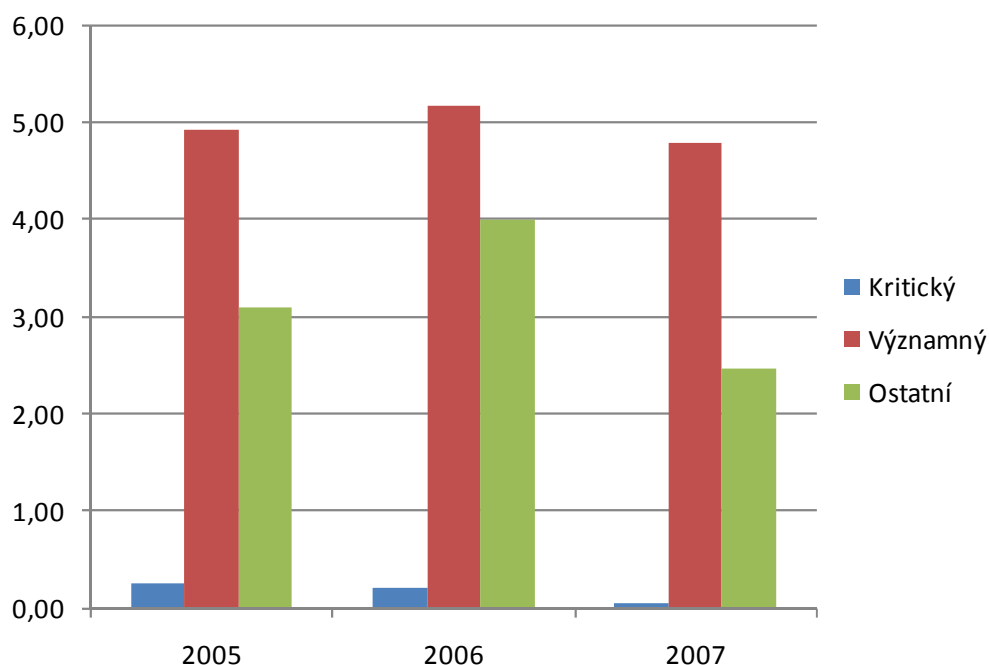
Cílem této analýzy bylo zjistit, zda se v jednotlivých letech změnilo zastoupení zjištěných nedostatků dle jejich závažnosti (kategorie *Kritický, Významný a Ostatní*). V tabulce 6 je zaznamenán počet zjištěných nedostatků na jednu inspekci podle kategorie závažnosti v jednotlivých letech. Z tabulky je vidět, že se výrazně snížil především počet kritických nedostatků ( $p = 0.019$ , M-L chi-square test), příznivý vývoj pokračoval i v roce 2008, kdy byl zjištěn jen jeden kritický nedostatek (viz tabulka č. 11). Počet významných a ostatních



nedostatků kopíroval trend celkového počtu nedostatků zjištěných v jednotlivých letech. Graficky jsou tyto trendy znázorněny v grafu 15.

Druh odhalených nedostatků	Průměrný výskyt (na 1 inspekci)		
	2005	2006	2007
Kritický	0,26	0,20	0,05
Významný	4,91	5,16	4,78
Ostatní	3,09	4,00	2,46
Celkem	8,26	9,36	7,29

Tabulka 6: Počet zjištěných nedostatků (v přepočtu na 1 inspekci) dle závažnosti

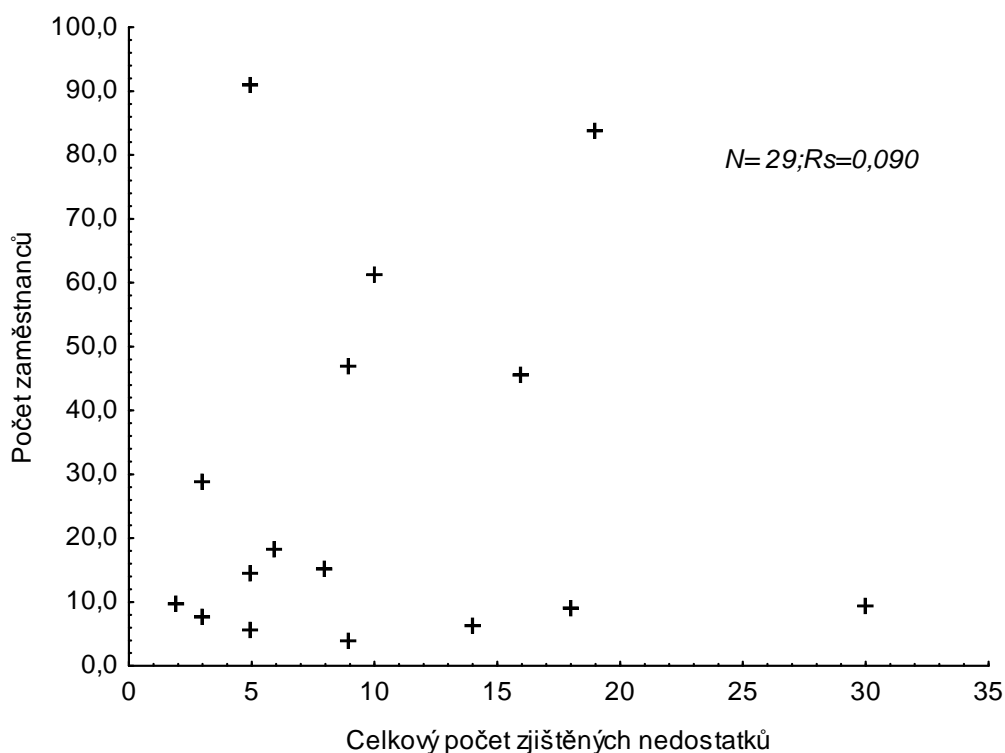


Graf 15: Počet zjištěných nedostatků (v přepočtu na 1 inspekci) dle závažnosti v letech 2005 - 2007

Výše uvedená pozorování byla potvrzena i výsledkem, který prokázal statisticky významný rozdíl v časovém vývoji počtu nedostatků dle jednotlivých kategorií závažnosti (N=1056; p=0,019). K statistickému hodnocení byl použit M-L chi-square test, který testuje celkově rozdíl mezi relativním zastoupením jednotlivých typů nedostatků v jednotlivých letech.

#### 4.3.5. Analýza vztahu mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a velikostí zařízení

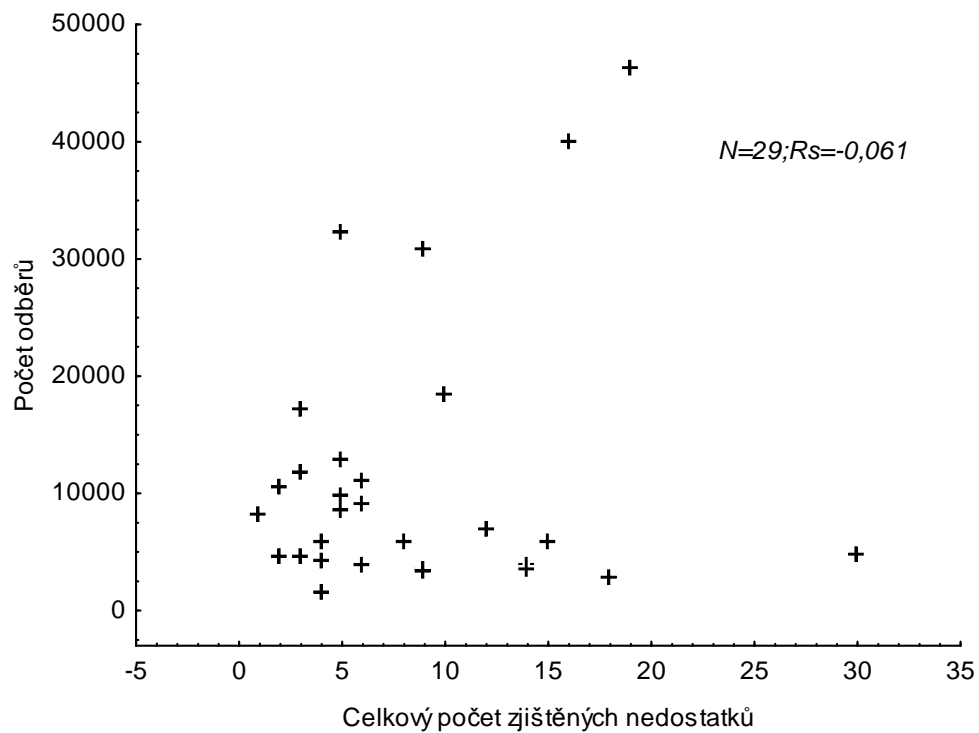
Cílem této analýzy bylo prokázat, zda existuje vztah mezi velikostí zařízení a kvalitou jeho práce. Velikost zařízení je možno posuzovat několika odlišnými parametry. *Počet zaměstnanců* byl dostupný jen za rok 2005 (výsledky: viz graf č. 16) a nebylo jej tedy možno použít jako ukazatel velikosti pracoviště pro roky 2006 a 2007. Parametry *Počet odběrů* a *Produkce* spolu vzájemně souvisejí a jsou v přímé úměře, proto byl pro analýzu použit pouze jeden z nich, parametr *Počet odběrů*.



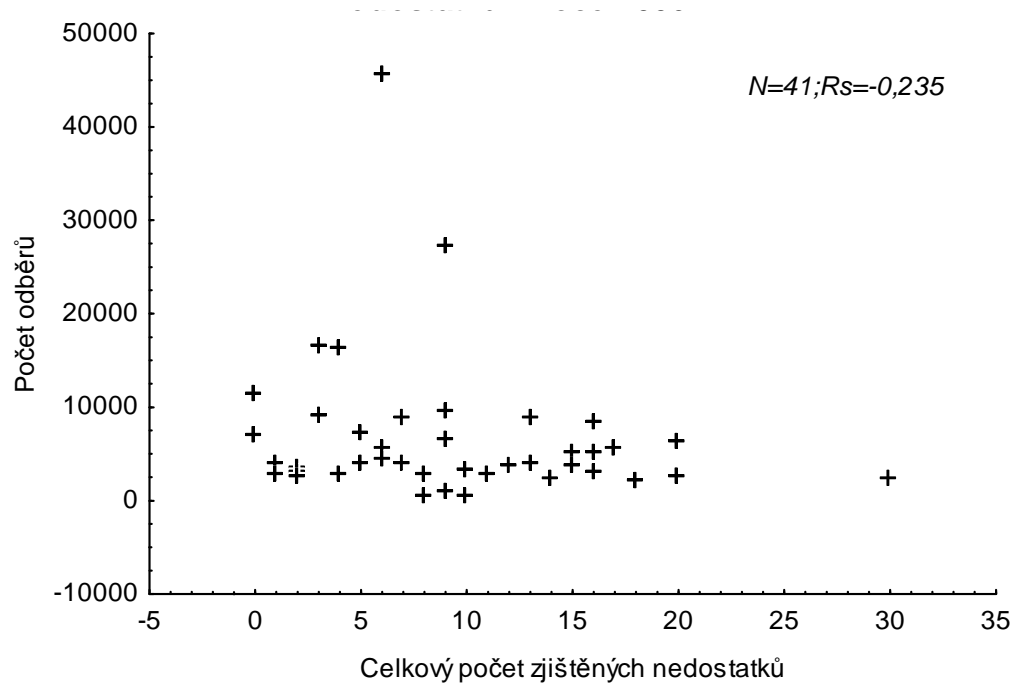
Graf 16: Vztah mezi počtem zaměstnanců a celkovým počtem nedostatků v roce 2005 - statisticky nevýznamná hodnota korelačního koeficientu vztah mezi parametry nepotvrdila.

##### 4.3.5.1. Vztah mezi počtem odběrů a celkovým počtem nedostatků v jednotlivých letech

Rok 2005 (graf č. 17) nebyl potvrzen vztah mezi počtem odběrů a celkovým počtem zjištěných nedostatků – je nevýznamná hodnota korelačního koeficientu.

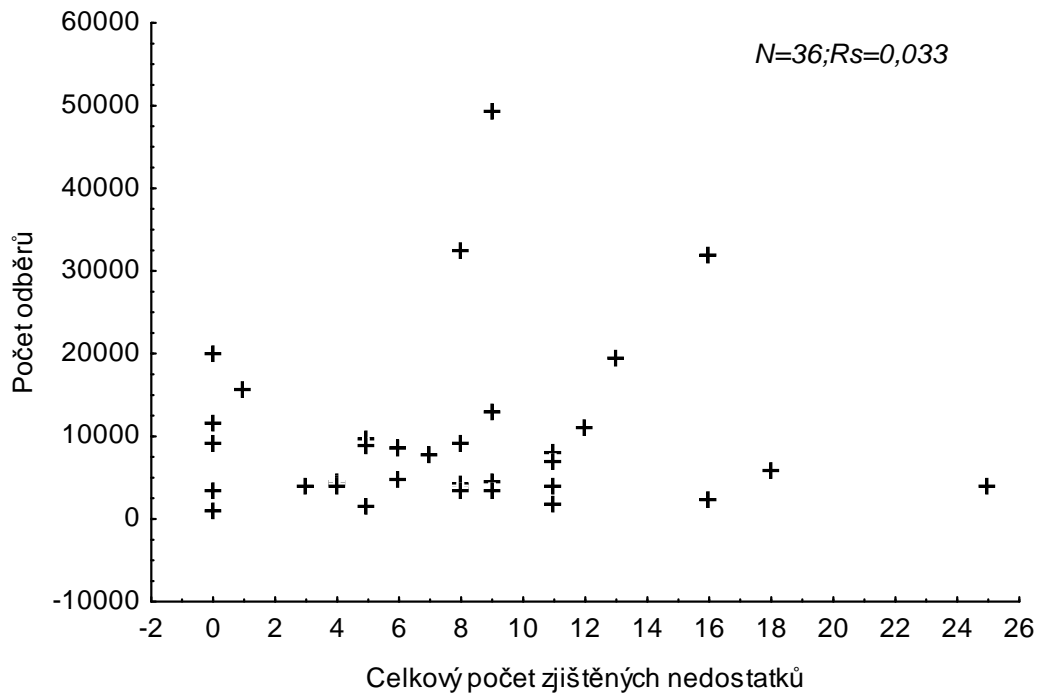


Graf 17: Vztah mezi počtem odběrů a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2005



Graf 18: Vztah mezi počtem odběrů a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2006

V grafu 18 je analyzován vztah mezi počtem odběrů daného zařízení a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2006, nebyl prokázán statisticky signifikantní vztah ( $N=41$ ;  $R_s=0,235$ ).



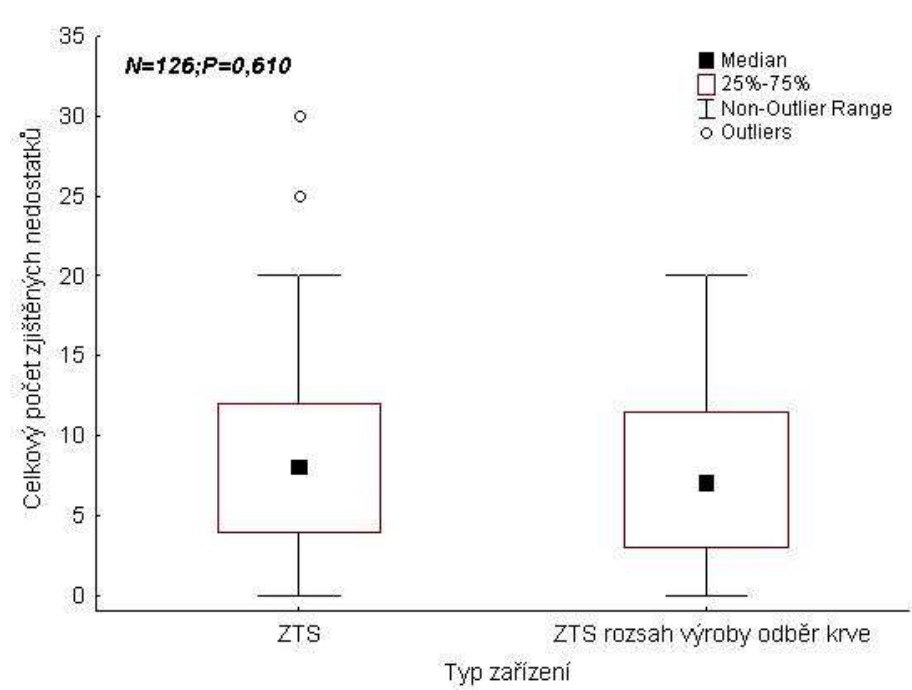
Graf 19: Vztah mezi počtem odběrů a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2007

V grafu 19 je analyzován vztah mezi počtem odběrů daného zařízení a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2007, nebyl prokázán statisticky signifikantní vztah ( $N=36$ ;  $R_s=0,033$ ).

#### 4.3.6. Analýza vztahu mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a typem zařízení (kompletní ZTS versus ZTS s rozsahem výroby odběr krve)

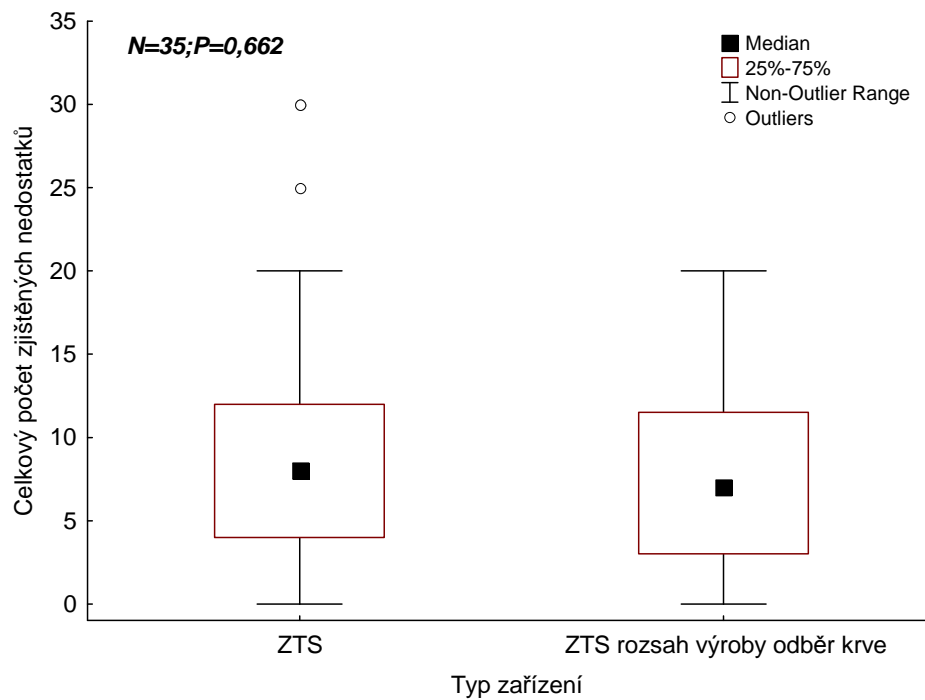
Cílem analýzy bylo zjistit, zda existuje rozdíl v kvalitě práce mezi *zařízeními transfuzní služby (ZTS)* a *ZTS s rozsahem výroby odběr krve (ZTS odběr)*. Data byla analyzována celkově, i po jednotlivých letech.

a) Celkový počet nedostatků podle typu zařízení

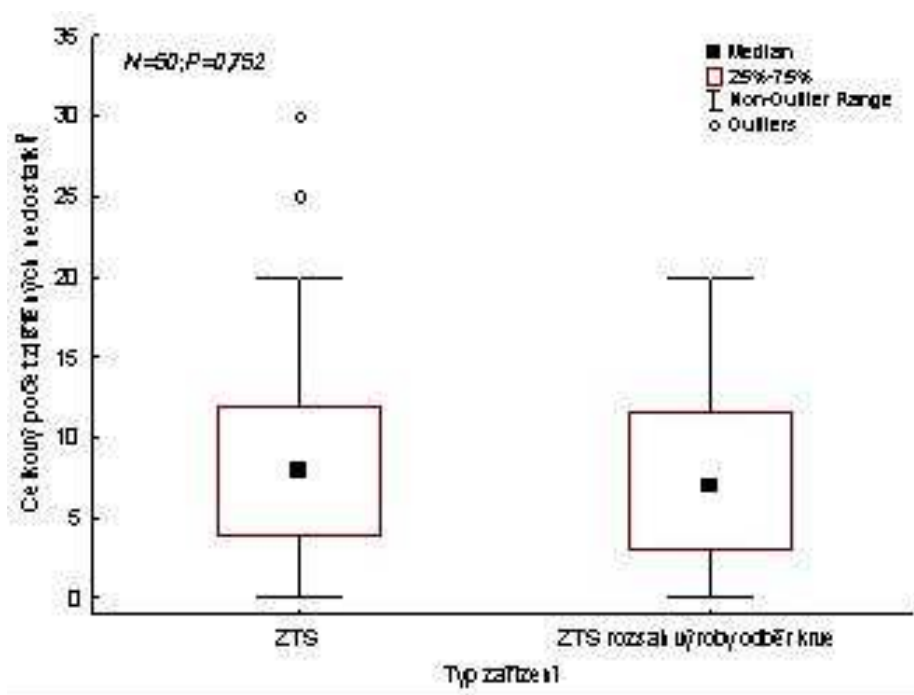


Graf 20: Celkový počet zjištěných nedostatků v letech 2005 – 2007 podle typu zařízení

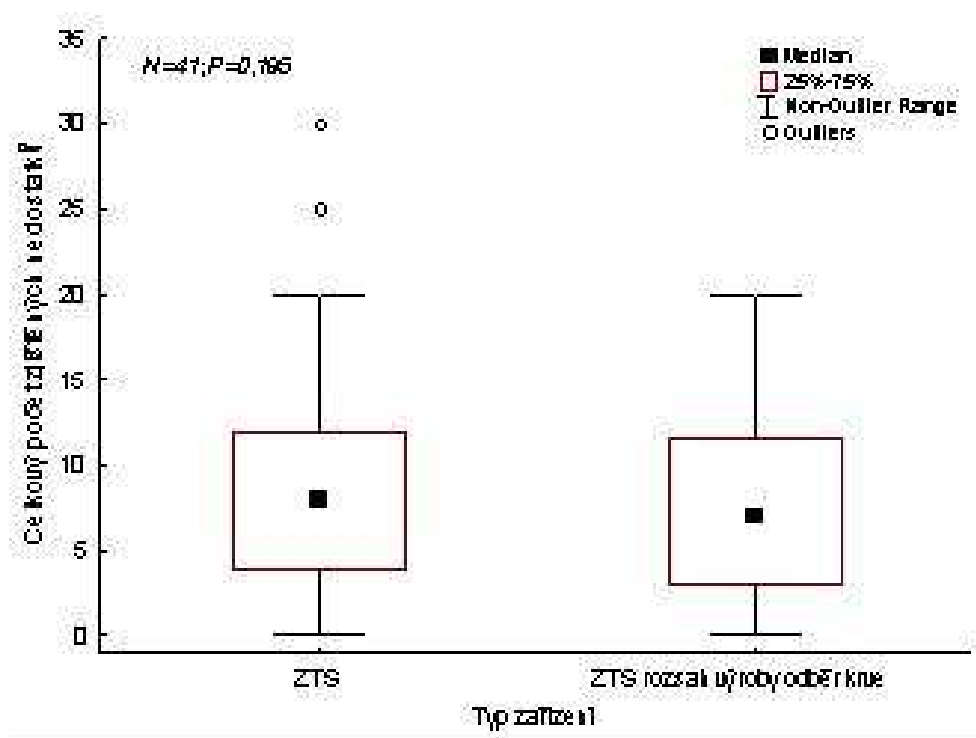
V grafu 20 je srovnán celkový počet zjištěných nedostatků v celém hodnoceném období mezi ZTS a ZTS s rozsahem výroby odběr krve. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma typy pracovišť ( $N=126; P=0,610$ ). V grafech 21 - 23 jsou hodnoceny rozdíly v jednotlivých letech, kdy v roce 2005 ( $N=35; P=0,662$ ), 2006 ( $N=50; P=0,752$ ) ani 2007 ( $N=41; P=0,195$ ) nebyl prokázán rozdíl v kvalitě práce mezi ZTS a ZTS s rozsahem výroby odběr krve.



Graf 21: Celkový počet zjištěných nedostatků v roce 2005 podle typu zařízení



Graf 22: Celkový počet zjištěných nedostatků v roce 2006 podle typu zařízení



Graf 23: Celkový počet zjištěných nedostatků v roce 2007 podle typu zařízení

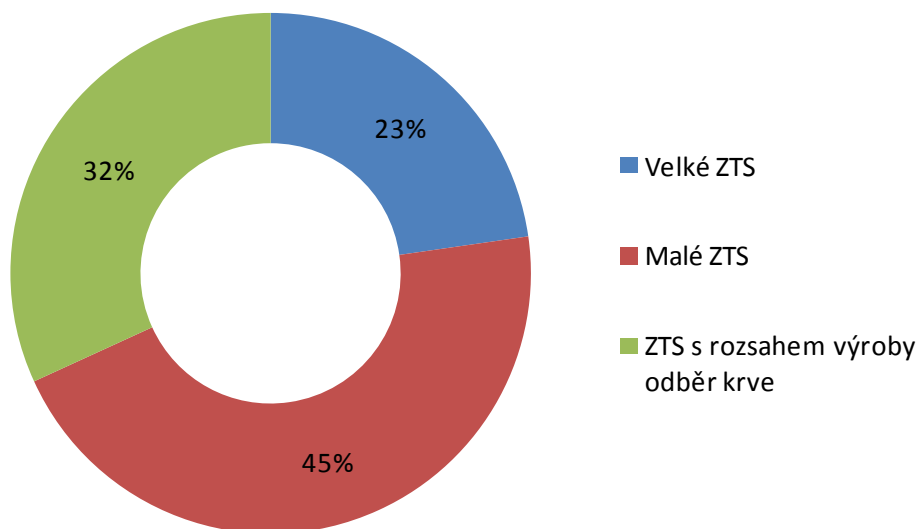
#### b) Kritické nedostatky

Kritické nedostatky, které nejvíce ohrožují kvalitu výsledných výrobků, bylo možno hodnotit i za rok 2008.

Z celkového množství 22 kritických nedostatků v letech 2005-2008 se vyskytlo 5 kritických nedostatků u velkých ZTS, 10 jich bylo v malých ZTS a zbylých 7 kritických nedostatků bylo nalezeno u ZTS s rozsahem výroby odběr krve – viz tab. 7, graf 24.

Typ zařízení	Počet critic. nedostatků v letech 2005-2008	V %	Celkový počet provedených kontrol	Přepočet na 1 inspekci
Velké ZTS	5	23%	51	0,10
Malé ZTS	10	45%	90	0,11
ZTS s rozsahem výroby odběr krve	7	32%	27	0,26
Celkem	22	100	168	0,13

Tabulka 7: Výskyt kritických nedostatků v letech 2005-2008 v závislosti na velikosti/typu zařízení



Graf 24: Výskyt kritických nedostatků v jednotlivých typech zařízení (vyjádřeno v %) v letech 2005-2008.

Srovnání počtů odhalených kritických nedostatků mezi jednotlivými typy zařízení bylo provedeno Kruskal-Wallis ANOVA testem. I když procentuálně se jeví zřetelný trend k hypotéze, že velká ZTS vykazují méně kritických nedostatků nežli ZTS s rozsahem výroby k odběru krve (což jsou rovněž menší ZTS) nebo malé ZTS - viz tabulka č. 7, je rozdíl statisticky nevýznamný ( $p = 0,313$ ). Autorka v metodické části vysvětlila, proč bylo vhodné a možné hodnotit pouze omezený časový interval a tím také omezený počet členů souboru (hodnocených zařízení). Pravděpodobně by při hodnocení delšího časového období a většího počtu hodnot došlo k posunu nebo dosažení statistické významnosti.

#### 4.3.7. Analýza rozdílu v celkovém počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS při opakovaných inspekcích

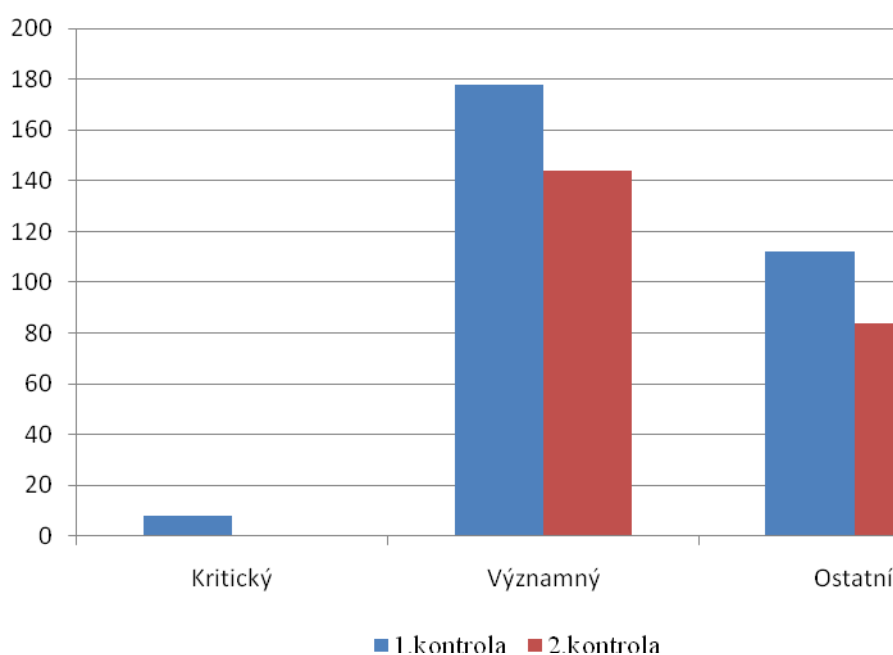
Cílem této analýzy bylo zjistit, zda opakované inspekce stejných zařízení v čase vedou ke změně zastoupení jednotlivých typů zjištěných nedostatků dle jejich závažnosti. Bylo možno hodnotit jen období tří let, kdy se v ZTS provádějí zpravidla dvě kontroly. V tabulce 8 je



sumarizován počet jednotlivých kategorií zjištěných nedostatků při první a druhé kontrole stejných pracovišť, graficky je tato informace zobrazena v grafu 25. Statistický test prokázal (N=526; P=0,041) rozdíl v zastoupení jednotlivých kategorií závažnosti nedostatků při opakovaných kontrolách. Evidentní je především výrazný pokles (eliminace) kritických nedostatků. Ten trval i v r. 2008.

	<b>1. kontrola</b>	<b>2. kontrola</b>
<b>Kritický</b>	8	0
<b>Významný</b>	178	144
<b>Ostatní</b>	112	84

Tabulka 8: Počty zjištěných nedostatků při první a druhé kontrole



Graf 25: Počty zjištěných nedostatků při první a druhé kontrole

## 5. DISKUZE

Rozbor výsledků kontrol ZTS ukazuje detaily, které dosud nebyly v ČR analyzovány a jsou významné pro výsledky práce ZTS.

### 5.1. Procentuální zastoupení hodnocených parametrů na všech odhalených nedostacích

Vzhledem k cílům této práce byly nejprve nálezy z jednotlivých let hodnoceny metodou deskriptivní statistiky (viz kapitola výsledků, subkapitola 4.1. až 4.4.).

Nejrizikovější oblastí, tedy oblastí, kde bylo (procentuálně) odhaleno nejvíce nedostatků (a to i závažných nebo kritických), je oblast Dokumentace. Podíl nedostatků spadající pod tento hodnocený parametr ve všech třech letech přesahuje 20%. Zatímco v roce 2005 se jedná o 21,1%, v letech 2006 a 2007 zabírá tento parametr již 27,8% ze všech odhalených nedostatků (viz tab. č. 9).

Dalšími parametry s procentuálně největším výskytem všech nedostatků jsou kategorie Pracovníci (zde je r. 2007 oproti roku 2005 patrný nárůst) a Prostory a zařízení (kde byl naopak zaznamenán mírný procentuální pokles).

Parametry Dokumentace, Pracovníci i Prostory a zařízení patří tedy v ČR mezi důležité a *kritické body*, kde se vyskytuje nejvíce nedostatků jak absolutně, tak při přepočtu na jednu inspekci nebo při hodnocení kritických nedostatků, jak je uvedeno v kapitole o výsledcích. Na tyto oblasti je nutno soustředit pozornost a snížit frekvenci nedostatků i v budoucnu.

Hodnocený parametr	Procentuální zastoupení hodnocených parametrů na všech odhalených nedostacích		
	2005	2006	2007
Pracovníci	12,8	18,4	21,4
Prostory a zařízení	19,7	17,3	16,4
Dokumentace	21,1	27,8	27,8
Vlastní výroba	17,3	11,8	9,4
Příjem a výdej TP a KD	2,8	6,2	5,4
Počítačové systémy	2,4	1,7	2,7
Kontrola jakosti	17,7	10,9	10,7
Smluvní výroba a kontrola jakosti	2,8	4,5	4,3
Reklamace a stahování	0	0,9	0
Zabezpečování jakosti	3,5	0,6	2

Tabulka 9: Procentuální zastoupení hodnocených parametrů na všech odhalených nedostacích v letech 2005 - 2007

#### 5.1.1. Dokumentace

Oblast Dokumentace prošla v ČR v posledních letech rychlým vývojem směrem k dokonalejším systémům. Podle vyjádření řady pracovníků ZTS byly v tomto ohledu nedostatky zejména v době do roku 1996, kdy připravilo MZ ČR koncepční dokument, zabývající se transfuzní službou. U pracovníků byl sklon k podceňování činností jako výrobní předpisy, instrukce, specifikace, kontrolní postupy, SOP, validace, vigilance-systém a záznamy o opakovaných činnostech. Tato činnost byla považována za administrativní až byrokratickou a někteří pracovníci v ní neviděli valný význam. Bývala považována za faktor povětšinou jen zdržující v další, „závažnější a důležitější“ práci, který jen odvádí personál od praktické činnosti, a který je třeba vykonávat jen pro případ kontrol. Jde o jev pozorovaný i jinými autory a nejen v České republice (Brooks, 2008). Faktem je i skutečnost, že přesné vedení dokumentace s plnou možností zpětného vyhledání vyžaduje soustavnost a každodenní činnost zabírá čas. Některá ZTS neměla dostatečné personální ani kvalifikační vybavení pro tuto činnost. Opakovaná instruktáž je nutná a praktické případy spojené s nehodami jsou varující (Courbil et al., 2010; Huntley, 2009). Případy závažných reakcí nebo závažných příhod jsou vhodné k využití při školeních personálu.

Počet kritických nedostatků v oblasti Dokumentace byl absolutně i procentuálně největší ze sledovaných deseti oblastí, a to i po přepočtu na jednu kontrolu (viz grafické podklady v kapitole 4.1. až 4.3). Při sledování v průběhu tří let se celkový počet zjištěných nedostatků významně neměnil. Počet kritických nedostatků na jednu inspekci bylo možno hodnotit za 4 roky a významným faktem je, že zde došlo k poklesu. Nejen autorka, ale i další inspektoři SÚKL jsou přesvědčeni, že vztah k významu Dokumentace u absolutní většiny kvalifikovaných osob ZTS v České republice se za posledních 5 let pozitivně změnil – tato skutečnost je však zatím těžce hodnotitelná obvyklými prostředky exaktní vědy co do dalších výsledků mimo pokles kritických nedostatků uvedený výše, protože zhodnocení a publikace výsledků kontrol z posledních let dosud chybí. Zřejmě bude třeba hodnocení delšího časového úseku a většího počtu výsledků.

### 5.1.2. Pracovníci

V oblasti Pracovníci byl zjištěn druhý nejvyšší počet nedostatků. Šlo o závady jako: chybná organizační struktura a nedostatky v oblasti pracovní náplně (včetně stanovení odpovědností za zabezpečování jakosti), nebyl vždy zpracován, realizován a dokumentován systém školení pracovníků (včetně systému na ověřování účinnosti školení). Absolutní většina pracovníků ZTS se snaží o pečlivost v práci, ale někdy nebyl ani dostatečný počet kompetentních pracovníků. Při inspekcích nebylo zjištěno nesplnění kvalifikačních předpokladů k práci kvalifikované osoby. Přístup pracovníků k plnění funkcí byl a je zřetelně lepší, nežli v případě Dokumentace, pravděpodobně také proto, že se zde sleduje individuální činnost. Profesionální čest jednotlivců je na velmi dobré úrovni. Tento fakt pravděpodobně také hraje roli při tom, že nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi malými nebo velkými ZTS či ZTS s omezeným rozsahem činnosti - viz níže. Malá zařízení mohou vyvíjet vysokou aktivitu ať jako celek nebo jako individuální pracovníci.

### 5.1.3. Prostory a zařízení

Oblast Prostory a zařízení vyžaduje nejlépe již při projektování ZTS zohlednit moderní požadavky a zvolit vhodné prostory pro vlastní výrobu a kontrolu jakosti. To však v řadě našich zařízení nepřipadalo v úvahu a využívá se stávajících budov, s rekonstrukcemi, které jsou stejně náročné technicky i ekonomicky, avšak nevyhnutelné. Musí zabezpečovat minimalizaci záměn a kontaminace (vstupy, logický tok, oddělení činností, značení prostor,

ochrana před vnikáním hmyzu a jiných živočichů, čistitelnost, údržba). S modernizací a zkvalitňováním transfuzního lékařství přišel i požadavek, aby byly odděleny prostory (dle §30 vyhlášky č. 411/2004 Sb.) a i zde byly při kontrolách zjištěny nedostatky. Samozřejmě další problémy a náklady na výrobní zařízení a analytické přístroje vedou někdy k neochotě či nemožnosti vedení ZZ dále investovat do skladovacích zařízení, software a stavebních úprav atd. Přístrojová technika se během let zdokonalila (Gašová, 2005, 2010), ale v současnosti již vyžaduje pravidelné preventivní kontroly podle metrologického řádu, opravy a obměny, což je zřetelně časově náročnější a dražší. Během sledovaného období se statisticky významně nelišil (i když procentuálně poněkud poklesnul) počet nedostatků na jednu inspekci, ale výše uvedenou skutečnost o technickém pokroku je třeba brát v úvahu: provoz ZTS je totiž stále dražší a technicky i medicínsky náročnější. Na základě výsledků této práce je obtížné exaktně hodnotit, ale všeobecně se uznává, že ZTS jsou v tomto smyslu ve srovnání s vyspělými zeměmi Evropy na velmi dobré úrovni. Exaktní srovnání počtu nedostatků v mezinárodním měřítku je obtížné, protože jednotlivé země (zejména v oblasti výskytu nedostatků) detaily nepublikují. ZTS obstály v hodnocení r. 2005 – 2008 (dokonce s procentuálně lehce nižším počtem nedostatků), z čehož plyne i logický závěr, že jsou na vyšší úrovni, nežli na začátku sledování. Přes to zůstává faktem, že pro zjištěný počet nalezených (a to i kritických) nedostatků je oblastí Prostory a zařízení nutno v budoucnu věnovat velkou pozornost. Je velmi pravděpodobné, že trend rostoucí náročnosti při rychlém rozvoji zdravotnické techniky bude trvat. Tím nepochybně porostou i požadavky na prostory (se stále vyššími prostorovými, hygienickými, ekonomickými a dalšími nároky).

#### 5.1.4. Výroba a kontrola jakosti

Z pozitivních výsledků tohoto období je nutno uvést, že u hodnocených parametrů *Vlastní výroba* a *Kontrola jakosti* dochází k výraznému poklesu v procentuálním zastoupení těchto parametrů na celkovém množství nedostatků. Během sledovaného období je tento pokles trvalý (viz graf č. 14). Statisticky se blíží významnosti v oblasti Kontroly jakosti ( $p = 0,062$ ). Nelze však zapomínat na fakt, že riziko komplikací spojených s podáním krevní transfuze je stále silně ovlivněno selháním lidského faktoru (Huntley, 2009). Z toho důvodu je třeba klást velký důraz na kontrolu jakosti, na školení a kontinuální vzdělávání všech pracovníků ZTS, aby byl výskyt chyb v důsledku selhání lidského faktoru minimalizován (Damanhour et al., 2009).

Pokud jde o kritické nedostatky, nebyly v oblasti Vlastní výroby zjištěny v hodnoceném čtyřletém období vůbec (viz tabulka č. 5) a v oblasti Kontrola jakosti byly zjištěny jen v prvním sledovaném roce. Při inspekcích bylo zjištěno, že pracovníci zpravidla nepodceňují tyto oblasti tak jako tomu bylo v oblasti Dokumentace. Oblast výroby a kontroly kvality je považována za primárně důležitou a je velmi pečlivě vykonávána. Celkově bylo možno během sledování pozorovat výrazné zdokonalení systému výroby i kontroly kvality jako komplexní činnosti - pravděpodobně se již také uplatnila implementace EU legislativy i zpřísnění požadavků a kontrol. Zbývá otázka hlášení závažných vedlejších příhod a závažných vedlejších reakcí, kde občas upozorňují pracovníci ZTS, že mají dojem o nedůslednosti v činnosti u uživatelů (klinických pracovníků). Při inspekcích během hodnoceného období tento nedostatek nebyl zjištěn. Tento problém a účelnost hlášení vůbec jsou však zdůrazňovány i v zahraniční literatuře (Usin et al., 2004; Callum et al., 2004; Tsalis et al., 2005; Sapatnekar et al., 2005).

#### 5.1.5. Reklamace a stahování, Počítačové systémy a Zabezpečování jakosti

K parametrům s naopak nejnižším procentuálním zastoupením nalezených nedostatků patří zejména *Reklamace a stahování, Počítačové systémy*, ale poněkud nečekaně též parametr *Zabezpečování jakosti*. Tyto parametry se tedy v našich podmínkách nejeví kritickými a klíčovými. Neznamena to však, že je lze opomíjet. Příznivý trend je třeba udržet a nadále dbát o pravidelné zařazování i těchto programů do systému doškolování pracovníků. Jako příklad lze uvést oblast počítačové techniky. Stojí za povšimnutí, že i když celkový počet nedostatků zde byl nízký, vyskytl se druhý nejvyšší počet kritických nedostatků. Je dostatečně známo, že počítačová technika se překotně rychle vyvíjí a její obměna je náročná, stejně jako neustálé aktualizace softwaru - i výcviku v práci s ním (Ohsaka et al., 2008). Nároky na „update“ jsou po stránce personální i ekonomické značné. Stagnace není možná, význam počítačové techniky v transfuzním lékařství je značný, jak v oblasti dárcovské, tak i terapeutické (Gašová, 2001, 2010) a nedostatky v této oblasti mohou být katastrofální (Finlay-Morreale et al., 2008).

Poznámka k systému zabezpečení jakosti: Dosáhnout kvalitního systému zabezpečení jakosti v komplexním slova smyslu znamená jeden z nejdůležitějších předpokladů vyspělé transfuzní medicíny. Výskyt nízkého počtu nedostatků v této oblasti svědčí jistě o primárně dobré úrovni našich ZTS od počátku sledovaného období. Počet kritických nedostatků byl rovněž malý a

byly zjištěny jen v prvním roce sledování. I když situace nebyla tak dobrá jako v oblasti Kontrola jakosti, jak bylo diskutováno výše v bodu 5.1.4., byl i zde počet kritických nedostatků zjištěn jen v prvním roce sledování. Zdá se, že pracovníci ZTS si uvědomovali od začátku, že jakost je velmi důležitá, a to jak celý systém jakosti, tak jeho kontrola, ale kontrola jakosti nebyla na začátku tak důsledná.

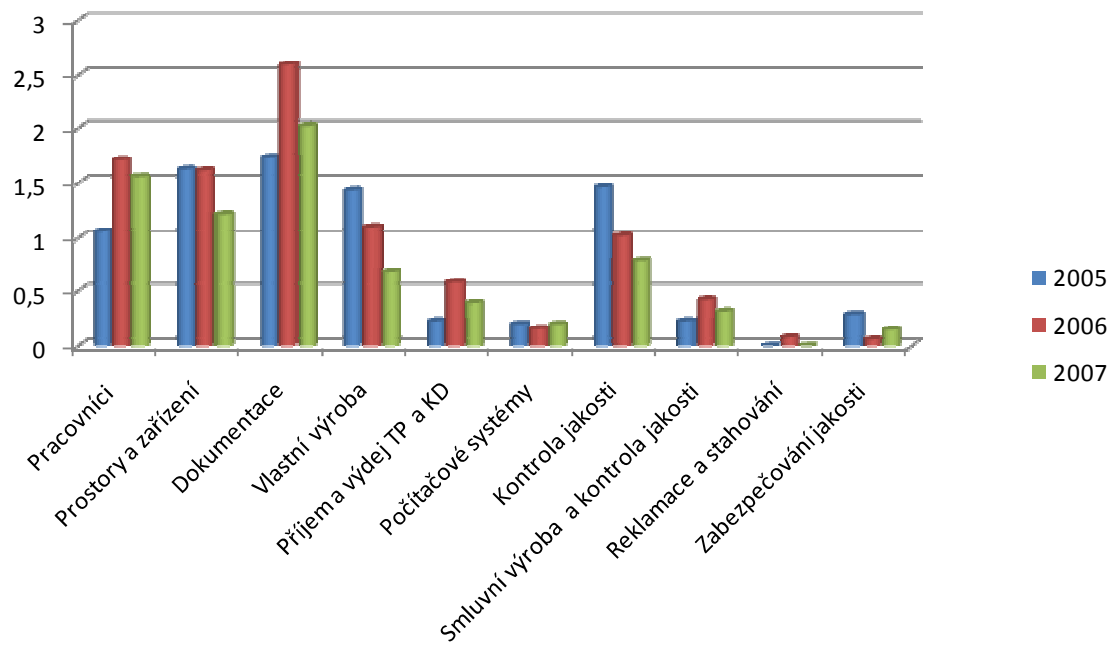
## 5.2. Výskyt nedostatků u jednotlivých parametrů v přepočtu na 1 inspekci

Absolutní počet odhalených jednotlivých typů nedostatků u každého z hodnocených parametrů v rámci jednotlivých let neumožňuje srovnání mezi jednotlivými roky, protože počet inspekcí nebyl vždy stejný. Proto byl proveden přepočet na jednu inspekci.

Výskyt všech nedostatků v rámci všech hodnocených parametrů v letech 2005 – 2007 v přepočtu na jednu kontrolu je uveden v tabulce 10 a graficky je znázorněn v grafu 26.

Hodnocený parametr	Zastoupení všech nedostatků v rámci hodnocených parametrů v přepočtu na jednu inspekci		
	2005	2006	2007
Pracovníci	1,06	1,72	1,56
Prostory a zařízení	1,63	1,62	1,2
Dokumentace	1,74	2,6	2,02
Vlastní výroba	1,43	1,1	0,68
Příjem a výdej TP a KD	0,23	0,58	0,39
Počítačové systémy	0,2	0,16	0,2
Kontrola jakosti	1,46	1,02	0,78
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0,23	0,42	0,32
Reklamace a stahování	0	0,08	0
Zabezpečování jakosti	0,29	0,06	0,15

Tabulka 10: Zastoupení všech nedostatků v rámci hodnocených parametrů v přepočtu na jednu inspekci v letech 2005 - 2007



Graf 26: Výskyt všech typů nedostatku v rámci všech hodnocených parametrů v letech 2005 – 2007



### 5.2.1. Parametry klíčové důležitosti

Parametry, u kterých bylo odhaleno nejvíce nedostatků v přepočtu na jednu kontrolu, jsou následující – *Dokumentace, Pracovníci a Prostory a zařízení*. Jde o obdobný výsledek jako při procentuálním hodnocení. U hodnocených parametrů *Pracovníci* a *Dokumentace* docházelo v průběhu let k podobnému vývoji – mírný, statisticky nevýznamný nárůst v roce 2006 a poté pokles v roce 2007. Pokud nejde o náhodný jev při relativně krátkém pozorování, mohl by být pokles nedostatků v dokumentaci r. 2007 již trendem k pochopení významu dokumentace po opakovaných kontrolách, která již není považována za pouhou formalitu (viz výše, subkapitola 5.1.1.). U parametru *Prostory a zařízení* byl pozorován během let trvalý a statisticky významný pokles výskytu nedostatků ( $N = 187$ ;  $p = 0.007$ ).

### 5.2.2. Parametry s nejnižším výskytem nedostatků v přepočtu na 1 inspekci

Parametry s nejnižším výskytem nedostatků v přepočtu na jednu inspekci jsou při procentuálním hodnocení i při hodnocení počtu na jednu inspekci, *Reklamace a stahování a Počítačové systémy*, kde v průběhu sledovaných let nedošlo k výrazným změnám a překvapivě také parametr *Zabezpečování jakosti*.

### 5.3. Procentuální zastoupení jednotlivých nedostatků dle závažnosti

Zhodnocení *procentuálního zastoupení* jednotlivých nedostatků *dle závažnosti*: při posouzení závažnosti nedostatků - kategorie kritický, významný a ostatní (graf č. 3, 6 a 9) ukázalo významné skutečnosti. Ze srovnání nálezů jednotlivých let vyplývá, že podíl kritických nedostatků (vyjádřeno v %) na celkovém množství odhalených nedostatků v daném roce v průběhu sledovaných let klesá. V roce 2005 tvořily kritické nedostatky 3,1% z celkového množství všech nedostatků odhalených při inspekcích, významné nedostatky 59,5% a ostatní nedostatky zbylých 37,4%. V dalším roce (2006) představovaly kritické nedostatky 2,1%, významné nedostatky 55,1% a ostatní nedostatky 42,7% z celkového množství nedostatků objevených při inspekcích. V roce 2007 tvořily kritické nedostatky již pouze 0,7% z celkového počtu nedostatků, významné nedostatky 65,6% a ostatní nedostatky 33,8%.

Pokles kritických nedostatků je zásadní důležitosti, neboť ty snižují kvalitu výrobku tak, že může významně ohrozit zdraví příjemce. Je to nepochybně výsledek kombinovaného úsilí několika složek – jak snahy pracovníků o nejlepší kvalitu práce, tak zavedení přísných požadavků Evropské unie i důsledných kontrol ZTS a KB.

### 5.3.1. Výskyt kritických nedostatků

Vzhledem k výše uvedené skutečnosti, že úspěšný výsledek může ovlivnit především *výskyt kritických nedostatků*, bylo zkoumáno v rámci jakých hodnocených parametrů se objevilo nejvíce kritických nedostatků (jak během jednotlivých let, tak celkem). Výskyt kritických nedostatků byl hodnocen za čtyři roky, protože bylo možno využít zpráv SUKL z roku 2008 (již umístěných na webových stránkách SUKL).

Hodnocený parametr	Počet kritických nedostatků v rámci jednotlivých hodnocených parametrů				Celkem 2005 – 2008
	2005	2006	2007	2008	
Pracovníci	2	2	1	0	5
Prostory a zařízení	0	1	1	0	2
Dokumentace	0	5	0	0	5
Vlastní výroba	0	0	0	0	0
Příjem a výdej TP a KD	0	0	0	0	0
Počítačové systémy	1	2	0	1	4
Kontrola jakosti	4	0	0	0	4
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	0	0	0	0
Reklamace a stahování	0	0	0	0	0
Zabezpečování jakosti	2	0	0	0	2
<b>Celkem</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>22</b>

Tabulka 11: Výskyt kritických nedostatků u všech hodnocených parametrů v letech 2005 - 2008

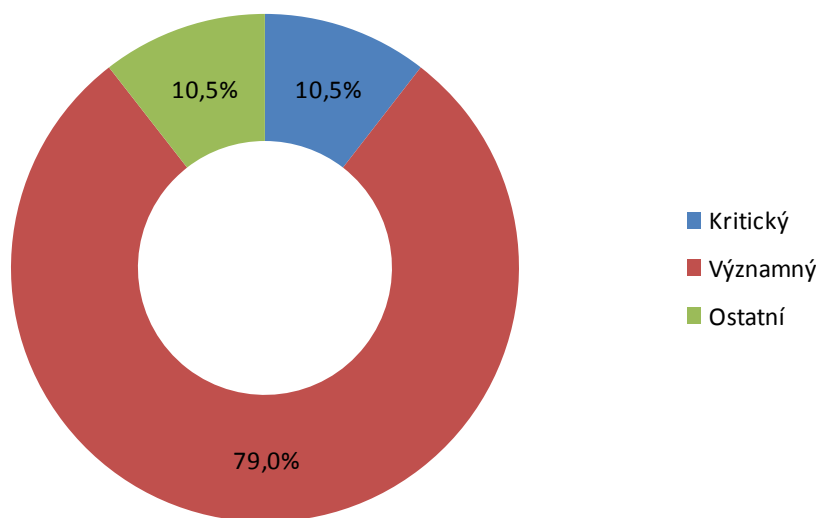
Nejvíce kritických nedostatků bylo objeveno v rámci hodnocených parametrů *Pracovníci* a *Dokumentace*, což jsou zároveň parametry, ve kterých byl současně i největší výskyt všech druhů nedostatků v přepočtu na jednu inspekci. Z výsledků jasně vyplývá, že těmto oblastem by měla být věnována vyšší pozornost, jak ze strany pracovníků (zaměstnanců ZTS), tak ze strany kontrolních orgánů. Jde o klíčové oblasti činnosti našich ZTS.

Druhý nejvyšší počet kritických nedostatků byl odhalen v rámci hodnoceného parametru *Kontrola jakosti a Počítačové systémy*. U parametru *Kontrola jakosti* byly však všechny nedostatky nalezeny během kontrol jen v prvním roce (2005). Tento výsledek je ve shodě s trendem poklesu všech nalezených nedostatků v rámci toho parametru v letech 2005 – 2007.

Zajímavý je výskyt 4 kritických nedostatků u hodnoceného parametru *Počítačové systémy* a 2 kritických nedostatků u hodnoceného parametru *Zabezpečování jakosti*, což jsou hodnocené parametry s nízkým celkovým výskytem všech nedostatků. U hodnoceného parametru *Zabezpečování jakosti* tak procentuální zastoupení kritických nedostatků tvoří 10,5% z celkového množství nedostatků nalezených v průběhu let 2005 – 2007 (tabulka 12, graf 27). U hodnoceného parametru *Počítačové systémy* představují kritické nedostatky dokonce 10,7% z celkového množství nedostatků nalezených v průběhu let 2005 – 2007 (tabulka 13, graf 28). Tato hodnota je podstatně vyšší ve srovnání s hodnotou procentuálního zastoupení kritických nedostatků v rámci všech hodnocených parametrů v jednotlivých letech (grafy 3,6,9). To vede k domněnce, že ačkoliv se v rámci těchto dvou parametrů nedostatky nevyskytují často, v případě, že se vyskytnou, jedná se i o závažné případy (například otázka validace počítačových systémů, přístupová práva nebo vedení záznamů o provedení a kontrole nápravných opatření). Jde tedy opět o výsledek, který upozorňuje na fakt, že ani nízký výskyt nedostatků nelze přehlížet, zejména když chyby v tomto směru mohou vést ke kritickým nedostatkům.

<b>Druh nedostatku</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>Celkem</b>	<b>v %</b>
Kritický	2	0	0	2	10,5
Významný	7	3	5	15	79,0
Ostatní	1	0	1	2	10,5
<b>Celkem</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>100,00</b>

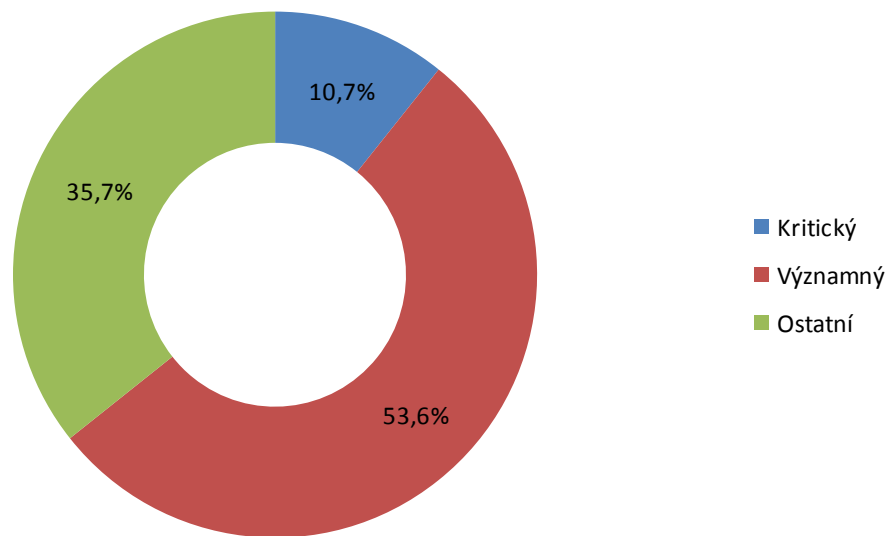
Tabulka 12: Výskyt všech druhů nedostatků u hodnoceného parametru Zabezpečování jakosti



Graf 27: Procentuální zastoupení jednotlivých druhů nedostatků u hodnoceného parametru Zabezpečování jakosti (celkem, tj. ve všech sledovaných letech)

Druh nedostatku	2005	2006	2007	Celkem	v %
Kritický	1	2	0	3	10,7
Významný	4	5	6	15	53,6
Ostatní	7	1	2	10	35,7
<b>Celkem</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>28</b>	<b>100,00</b>

Tabulka 13: Výskyt všech druhů nedostatků u hodnoceného parametru Počítačové systémy



Graf 28: Procentuální zastoupení jednotlivých druhů nedostatků u hodnoceného parametru Počítačové systémy (celkem, tj. ve všech sledovaných letech)

#### 5.4. Analýza časového trendu jednotlivých typů nedostatků

Cílem analýzy časového trendu v relativním zastoupení jednotlivých typů nedostatků v činnosti ZTS dle závažnosti (tj. klasifikace kritický, významný a ostatní) bylo zjistit, jak se v jednotlivých letech změnilo zastoupení zjištěných nedostatků. Analýza odhalila výrazný pokles počtu kritických nedostatků, zatímco počet významných a ostatních nedostatků kopíroval trend celkového počtu nedostatků zjištěných v jednotlivých letech (lehký nárůst v roce 2006 a pokles v roce 2007).

#### 5.5. Vliv opakovaných inspekcí

Vzhledem k tomu, že jednou z testovaných hypotéz práce bylo zjistit, zda opakované inspekce stejných zařízení v čase vedou ke změnám (respektive snížení) zastoupení zjištěných nedostatků dle jejich závažnosti, byla provedena analýza rozdílů v celkovém počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS při opakovaných inspekcích. M-V chi-square test prokázal (N=526; P=0,041) rozdíl v zastoupení jednotlivých kategorií závažnosti nedostatků při opakovaných kontrolách. Evidentní je především výrazný pokles (dokonce úplná eliminace)

kritických nedostatků (z 8 kritických nedostatků při první kontrole na 0 při opakované kontrole). I u dalších dvou sledovaných kategorií nedostatků (významné a ostatní) je patrný pokles počtu nedostatků při následné (opakované) kontrole (tabulka 8, graf 25). Doba sledování však není příliš dlouhá.

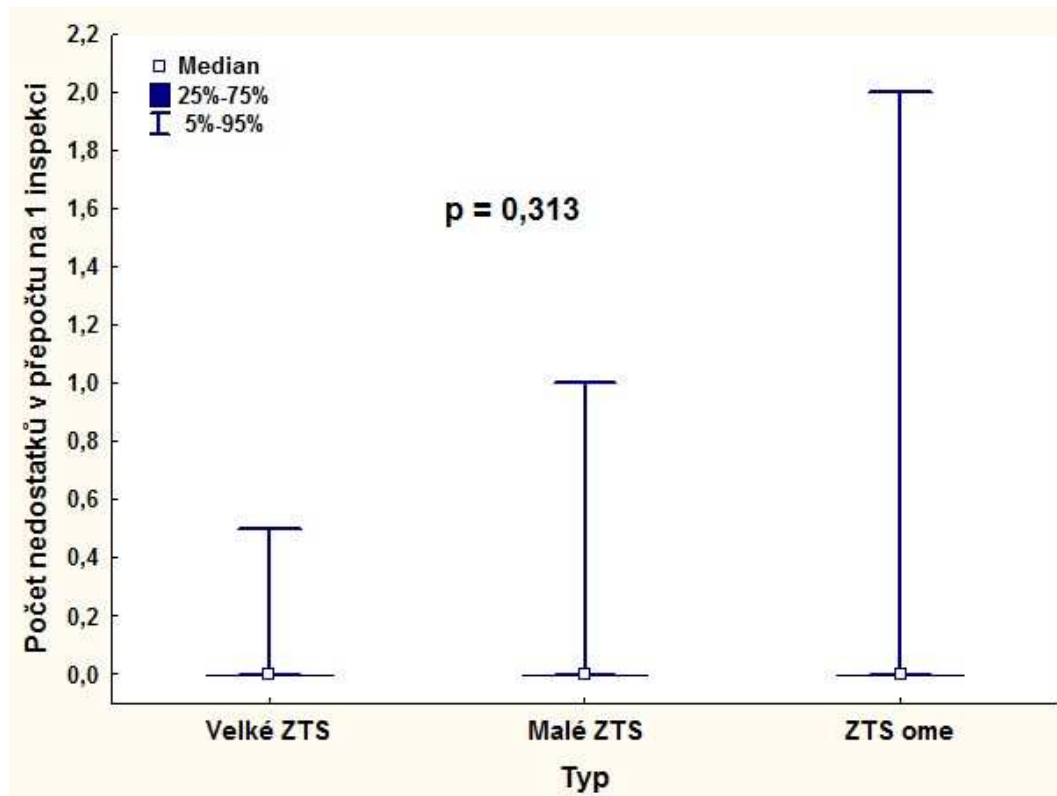
## 5.6. Velikost ZTS

Byl analyzován vztah mezi velikostí kontrolovaného zařízení (definováno počtem odběrů) a počtem zjištěných nedostatků. Ani v jednom ze sledovaných případů (rok 2005 – 2007) se statisticky významný vztah nepodařilo potvrdit.

Závěr analýzy tedy celkem překvapivě nepotvrdil předpoklad, že čím větší zařízení, tím budou výsledky kontrol lepší a bude méně odhalených nedostatků. Předpokládá se velmi obecně, že při větším objemu produkce budou všechny postupy standardizovanější a také personál zkušenější, což vyústí v menší počet chyb. To je také jeden z argumentů, který hovoří ve prospěch centralizace transfuzního lékařství. Tento trend je patrný nejen v západní Evropě, ale i u některých nových členských států EU (Slovensko, Maďarsko). Je nutné přiznat, že se nejedná o jediný argument podporující myšlenku centralizace. Důležité jsou i finanční důvody, respektive snížení nákladů, zvýšení efektivity práce a také možnost lepšího vybavení (z hlediska personálu, přístrojů) i lepší využití prostor u větších zařízení (Triulzi D. J. et al., 2002). Například v Maďarsku i díky centrálnímu řízení a koordinaci a používání speciálního softwaru došlo k poklesu množství prošlých transfuzních přípravků na méně než 3% (Barotina-Toth K. et al., 2006).

## 5.7. Rozdíl mezi typy zařízení transfuzní služby

Další analýza se zabývala hypotézou, že existuje rozdíl v kvalitě práce mezi kompletními zařízeními transfuzní služby (ZTS) a ZTS s rozsahem výroby odběr krve. Data byla analyzována celkově, i po jednotlivých letech. Ani v jednom případě nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma typy pracovišť a závěr této práce nesvědčí pro statisticky významný rozdíl mezi úrovní SVP u kompletních ZTS a ZTS s rozsahem výroby odběr krve.



Graf č. 29: Počet kritických nedostatků u velkých, malých ZTS a u ZTS s omezeným rozsahem činnosti

## 5.8. Krevní banky

Krevní banky nebyly předmětem hodnocení v této práci. Autorka však poznala, že také mezi jednotlivými krevními bankami existují výrazné rozdíly v kvalitě SVP. Důvodem může mimo jiné být i to, že krevní banky, často rozsahem své činnosti velmi malé, bývají součástí konsolidovaných laboratoří, jejichž hlavní náplní je laboratorní testování pro klinické účely. Personál obvykle není specializovaný, musí obsáhnout přednostně laboratorní činnosti z oboru biochemie a hematologie, případně dalších a je jen málo znalý SVP. Proto je nezbytná kvalitní předpisová dokumentace, propracovaný systém kontinuálního proškolení a erudovaný odpovědný vedoucí pracovník. Provozování krevní banky znamená pro vedení ZZ pečlivé zhodnocení nákladů a prospěchu z jejího eventuálního zřízení či zhodnocení dalšího směřování ZZ v oblasti léčebné či následné péče, případné dostupnosti jiného ZZ provozujícího krevní banku či ZTS.

## 5.9. Závěr diskuse

Lze tedy konstatovat, že výsledky kontrol SÚKL ukázaly, že úroveň SVP v jednotlivých ZTS je odlišná – od malé znalosti pravidel SVP a příslušných předpisů až po vysokou úroveň dodržování pravidel SVP. Příčin může být několik, jak bylo rozebráno výše. Absolutní většina však je na dobré úrovni (i pokud autorka hodnotí ve srovnání se zkušenostmi ze svých inspekcí v zahraničí).



## 6. ZÁVĚR

Byla provedena relativně podrobná analýza činnosti ZTS v České republice za 3 roky kontrolní činnosti, v některých parametrech za čtyři roky a to již při standardizovaném kontrolním systému. Bylo hodnoceno celkem 126 kontrol (respektive 168 kontrol za 4 roky) a z nich vyplývající 1056 odhalených ukazatelů (nedostatků). Cíl práce – analyzovat činnost a vytipovat věcné, personální a organizační faktory, jejichž význam je z hlediska zabezpečení jakosti a bezpečnosti transfuzních přípravků klíčový – byl splněn. Výsledky potvrzují nutnost a správnost nyní plně funkčního kontrolního systému. Sekundární cíle (analyzovat prospěšnost inspekcí a rozdíly mezi velkým i a ostatními ZTS) byly rovněž splněny.

Přehled zjištěných výsledků:

*Nejčastější a nejdůležitější nedostatky (klíčové a kritické body) při výrobě transfuzních přípravků jsou parametry zahrnuté výše do oblasti:*

- Dokumentace
- Pracovníci
- Prostory a zařízení.

Míra ohrožení kvality produktu je zde nejvýraznější, podrobnosti byly výše rozebrány

*Nejnižší počet nedostatků* byl v oblasti Reklamace a stahování a Počítačové systémy. Varující však je, že u parametrů s absolutně nejnižším výskytem nedostatků může být relativně vysoký počet kritických nedostatků, proto i tyto oblasti někdy mohou velmi nepříznivě ovlivnit výsledek, což bylo zjištěno v oblasti počítačových systémů.

*Výskyt nejvýznamnějších, tj. kritických nedostatků* významně klesal během sledovaného období čtyř let. I když je hodnocené období relativně krátké pro definitivní závěry, ukazuje se pozitivní význam implementace přísných požadavků evropských direktiv do systému zabezpečení jakosti našich ZTS.

*Systém kontrol*, který byl během sledovaného období zaveden a prováděn, je účinný a vedl k poklesu zjištěných nedostatků, zejména kritických. Výsledky jsou statisticky velmi významné, ale doba sledování je krátká pro definitivní závěry.

*Nebyl potvrzen předpoklad, že větší ZTS vykazují menší počet nedostatků* jak celkově nebo menší počet kritických nedostatků nežli menší ZTS. V procentuálním hodnocení byl sice číselný rozdíl značný ve prospěch velkých ZTS, ale rozdíl nedosahoval statistické významnosti.

Nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu nedostatků ani mezi kompletními ZTS a ZTS s rozsahem výroby odběr krve.

Analýza rozdílu v celkovém *počtu nedostatků v ZTS při opakovaných kontrolách* ukázala pokles v zastoupení jednotlivých kategorií závažnosti nedostatků po opakovaných kontrolách. Evidentní je zejména výrazný pokles (eliminace) kritických nedostatků.

Lze předpokládat, že trend zvyšování kvality bude pokračovat a další nedostatky budou při následných kontrolách SÚKL odstraněny a že zapracování dalších požadavků nové legislativy bude probíhat pružněji a odpovědněji než doposud. Přesto, že závěr této práce neprokázal podstatně lepší výsledky velkých ZTS, tlak na personální a přístrojové vybavení ovlivňující ekonomiku provozu může vést k zániku některých krevních bank a k centralizaci jejich činností, jak je běžné v řadě vyspělých zemí.

Poznámka: autorka si uvědomuje, že doba sledování ZTS je relativně krátká pro definitivní tvrzení, některé skutečnosti lze hodnotit spíše jako trendy. Vzhledem k délce studia a skutečnosti, že standardizované kontrolní systémy i pravidla Evropské unie existují až v poslední dekádě, nebyla jiná možnost.

## 7. POUŽITÁ LITERATURA

1. ANTONIEWICZ-PAPIS, J., LETOWSKA, M. Polish blood transfusion service – quality, guidelines, laws, selected topics of interest and future challenges. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 401-406.
2. ARAVINTHAN, A., SEN, S., MARCUS, N. Transfusion-related acute lung injury: a rare and life-threatening complication of a common procedure. *Clin. Med.*, 2009, roč. 9, č. 1, s. 87-89.
3. BAROTINE-TOTH, K., HOFFER, I. Hungarian national blood transfusion service. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 415-419.
4. BROOKS, J.P. Quality improvement opportunities in blood banking and transfusion medicine. *Clin. Lab. Med.*, 2008, roč. 28, č. 2, s. 321-337.
5. BUETER, M., THALHEIMER, A., SCHUSTER, F., BÖCK, M., VON ERFFA, C., MEYER, D., FEIN, M. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)-an important, severe transfusion-related complication. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2006, roč. 391, č. 5, s. 489-494.
6. CALLUM, J.L., MERKLEY, L.L., COOVADIA, A.S., LIMA, A.P., KAPLAN, H.S. Experience with the medical event reporting system for transfusion medicine (MERS-TM) at three hospitals. *Transfus. Apher. Sci.*, 2004, roč. 31, č. 2, s. 133-143.
7. COURBIL, R., ROMASZKO, J.P., ODENT-MALAURE, H., FABRIGLI, P., CHAVARIN, P., TOURNILHAC, O., BAY, J.O., FRESSY, P., ERGANI, A., BOUVET, A., BONNET, R., GARRAUD, O. Analysis of a severe septic transfusion reaction with standard platelet concentrate. *Transfus. Clin. Biol.*, 2010, roč. 17, č. 1, s. 9-13.
8. DAMANHOURI, G.A. The impact of training in transfusion medicine. *ISBT Science Series*, 2009, roč. 4, č. 1, s. 95-98.
9. ELENGA, N., MIALOU, V., KEBAILI, K., GALAMBRUN, C., BERTRAND, Y., PONDARRE, C. Severe neurologic complication after delayed hemolytic transfusion reaction in 2 children with sickle cell anemia: significant diagnosis and therapeutic challenges. *J. Pediatr. Hematom. Oncol.*, 2008, roč. 30, č. 12, s. 928-930.

10. *EUBIS: Updated-information of the SOP-Manual*. (Ed. E. Seifried and C. Seidl), 2007. PDF-Download from the Homepage of the EUBIS Consortium using [www.EUBIS-europe.eu](http://www.EUBIS-europe.eu)
11. *European Medicines Agency* [online]. 2007-01-18 [cit. 2010-03-12]. Good Manufacturing Practice: An analysis of regulatory inspection findings in the centralised procedure. Dostupné z [www](http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/2302207en.pdf): <<http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/2302207en.pdf>>. (PDF)
12. FABER, J.C. Work of the European Haemovigilance Network (EHN). *Transfus. Clin. Biol.*, 2004, roč. 11, č. 1, s. 2-10.
13. FABER, J.C. Quality management in blood establishments: with special emphasis on the European situation. *ISBT Science Series*, 2008, roč. 3, č. 1, s. 18-25.
14. FILIP, S., MOKRÝ, J., VÁVROVÁ, J., ČÍŽKOVÁ, D., SINKOROVÁ, Z., TOŠNEROVÁ, V., BLÁHA, M. Homing of lin(-)/CD117(+) hematopoietic stem cells. *Transf. Apher. Sci.*, 2009, roč. 41, č. 3, s. 183-190.
15. FINLAY-MORREALE, H.E., LOUIE, C., TOY, P. Computer-generated automatic alerts of respiratory distress after blood transfusion. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 2008, roč. 15, č. 3, s. 383-385.
16. FÖLSCH, B., CASSENS, U. Risks and side effects of blood transfusion. *Orthopade*, 2009, Sep 6. [Epub ahead of print] German.
17. FRANCE, C.R., FRANCE, J.L., KOWALSKY, J.M., CORNETT, T.L. Education in donation coping strategies encourages individuals to give blood: further evaluation of a donor recruitment brochure. *Transfusion*, 2010, roč. 50, č. 1, s. 85-91.
18. GABRA, G. Challenges in achieving 100% voluntary blood donation. *ISBT Science Series*, 2009, roč. 4, č. 1, s. 56-59.
19. GASSNER, CH. Central European Transfusion Medicine – quality, guidelines, laws, selected topics of interest and future challenges. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 361-362.
20. GAŠOVÁ, Z. Terapeutické hemaferézy. *Transfuze dnes*, 2001, roč. 7, s. 88-93.
21. GAŠOVÁ, Z. Od odběrů plné krve k multikomponentnímu dárcovství: editorial: Procházková, R.: Multikomponentní automatizované odběry: nový trend v dárcovství krve. *Vnitř. Lék.*, 2005, roč. 51, s. 274-275.

22. GAŠOVÁ, Z. Mobilizace a separace PBPC. In *Hemaferéza – vysoce účinná separační technika v terapii nemocných*. Hradec Králové: Nucleus, 2010, s. 9-10. ISBN 987-80-87009-71-0.
23. GLYNN, S.A., WILLIAMS, A.E., NASS, C.C., BETEL, J., KESSLER, D., SČOTY, E.P., FRIDEY, J., KLEINMAN, S.H., SCHREIBER, G.B. Attitudes toward blood donation incentives in the United States: implications for donor recruitment. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*, 2003, roč. 43, č. 1, s. 7-16.
24. HOFFF, N.P., BRUCH-GERHARZ, D. The role of hematopoietic stem-cell transplantation in cutaneous T-cell lymphoma. *Ital. Dermatol. Venerol.*, 2010, roč. 145, č. 3, s. 3345-3359.
25. HUNTLEY, A. Transfusion reaction. *Nursing*, 2009, roč. 39, č. 1, s. 72.
26. KALIBATAS, V. Payment for whole blood donations in Lithuania: the risk for infectious disease markers. *Vox Sang.*, 2007, roč. 94, č. 3, s. 209-215.
27. KAPLAN, H.S., CALLUM, J.L., RABIN VASRMAN, B., MERKLEY, L.L. The Medical Event Reporting System for Transfusion Medicine: will it help get the right blood to the right patient? *Transfus. Med. Rev.*, 2002, roč. 16, č. 2, s. 86-102.
28. KARUSIS, D., VAKNIN-DEMBINSKY, A. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a review of the clinical experience and a report of an international meeting. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 2010, roč. 6, č. 3, s. 347-352.
29. LISTL, S., KLOUCHE, M. The European Blood Directive (Directive 2002/98/EC) in the context of European Community legislation. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 374-383.
30. MAYER, J., KOŘÍSTEK, Z., POSPÍŠIL, Z., VÁŠOVÁ, I., ADAM, Z., HÁJEK, R., KREJČÍ, M., KRÁL, Z., NAVRÁTIL, M., VORLÍČEK, J., BOURKOVÁ, L., MATÝSKOVÁ, M., ADLER, J., VINKLÁRKOVÁ, J., KLABUSAY, M., KOUTNÁ, I., HOFFOVÁ, V., SCHMITZOVÁ, D., JANOVSÁ, E. Kinetika hematopoesy po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci periferních kmenových buněk. *Čas. Lék. čes.*, 1999, roč. 138, č. 6, s. 170-177.
31. MAYER, J., POSPÍŠIL, Z., KOŘÍSTEK, Z. Mathematical model of peripheral blood stem cell harvest kinetics. *Bone Marrow Transplant.*, 2003, roč. 32, č. 8, s. 749-757.
32. MAYER, J. Transplantace krvetvorných buněk. In *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Druhé, aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2004, s. 649-659. ISBN 80-247-0896-5.

33. MIDDELBURG, R.A., LE CELSIE, S., BRIT., E., VANDENBROUCKE, J.P., VAN DER BOM, J.G. A solution to the problem of studying blood donor-related risk factors when patients have received multiple transfusions. *Transfusion*, 2010, May 4. [Epub ahead of print].
34. MOUNTFORD, J.C., OLIVIER, E., JORDANIDES, N.E., DE SOUSA, P., TURNER, M.L. Red blood cells from pluripotent stem cells for use in transfusion. *Regen Med.*, 2010, roč. 5, č. 3, s. 411-423.
35. NARA, A., AKI, T., FUNAKOSHI, T., UCHIDA, K., NAKAYAMA, H., LEMURA, K. Death due to blood transfusion-induced anaphylactic shock: A case report. *Leg. Med. (Tokyo)*, 2010, roč. 12, č. 3, s. 148-150.
36. *Národní transfúzní služba SR* [online]. c2009 [cit. 2010-03-12]. Kde darovat' krv. Dostupné z [www: <http://www.ntsrr.sk/kde-darovat-krv/bratislava-kramare>](http://www.ntsrr.sk/kde-darovat-krv/bratislava-kramare).
37. NEWMAN, B. Blood donor suitability and allogeneic whole blood donation. *Transfus. Med. Rev.*, 2001, roč. 15, č. 3, s. 234-244.
38. NEWMAN, B.H. Whole-blood donation: blood donor suitability and adverse events. *Curr. Hematol Rep.*, 2004, roč. 3, č. 6, s. 437-443.
39. NGUYEN, D.D., DEVITA, D.A., HIRSCHLER, N.V., MURPHY, E.L. Blood donor satisfaction and intention of future donation. *Transfusion*, 2008, roč. 48, č. 4, s. 742-748.
40. NILSSON SOJKA, B., SOJKA, P. The blood-donation experience: perceived physical, psychological and social impact of blood donation on the donor. *Vox Sang.*, 2003, roč. 84, č. 2, s. 120-128.
41. OHSAKA, A., ABE, K., OHSAWA, T., MIYAKE, N., SUGITA, S., TOJIMA, I. A computer-assisted transfusion management system and changed transfusion practices contribute to appropriate management of blood components. *Transfusion*, 2008, roč. 48, č. 8, s. 1730-1738.
42. OLATUNJI, B.O., ETZEL, E.N., CIESIELSKI, B.G. Vasovagal syncope and blood donor return: examination of the role of experience and affective expectancies. *Behav. Modif.*, 2010, roč. 34, č. 2, s. 164-74.
43. *Pace.cz* [online]. 2008-06-10 [cit. 2010-03-12]. Změny v cenové regulaci u léčivých přípravků od 1.6.2008. Dostupné z [www: <http://www.pace.cz/go/aktualita0806\\_zmeny\\_v\\_cenove\\_regulaci>](http://www.pace.cz/go/aktualita0806_zmeny_v_cenove_regulaci).
44. ROUGER, P. Blood transfusion development within the next 10 years. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 437-440.

45. ROUGER, P., HOSSENLOPP, C. *Blood transfusion in Europe: The White Book 2005*. Paris: Elsevier, 2005. 333 s. ISBN 2-84299-588-0.
46. ROŽMAN, P., DOMANOVIĆ, D. Transfusion medicine in Slovenia – current status and future challenges. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 420-426.
47. SAPATNEKAR, S., SHARMA, G., DOWNES, K.A., WIERSMA, S., MCGRATH, C., YOMTOVIAN, R. Acute hemolytic transfusion reaction in a pediatric patient following transfusion of apheresis platelets. *J. Clin. Apher.*, 2005, roč. 20, č. 4, s. 225-229.
48. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 1966, částka 7, s. 74-90. Zákon č. 20/1966 sb. o péči o zdraví lidu. Dostupný též z www: >  
<<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/1966/sb07-66.pdf>>. (PDF)
49. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 1990, částka 45, s. 1023-1035. Vyhláška č. 284/1990 Sb., o správné výrobní praxi, řízení jakosti humánních léčiv a prostředků zdravotnické a obalové techniky. Dostupná též z www: > <  
<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/1990/sb045-90.pdf>>. (PDF)
50. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 1990, částka 86, s. 1946-1951. Zákon č. 526/1990 Sb., o cenách v platném znění.  
Dostupný též z www: > <<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/1990/sb086-90.pdf>>. (PDF)
51. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 1997, částka 16, s. 1185-1264. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změnách a doplnění některých souvisejících předpisů (ve znění novely č. 261/2007 Sb.). Dostupný též z www: >  
<<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/1997/sb016-97.pdf>>. (PDF)
52. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 1997, částka 26, s. 1801-1824. Zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících předpisů. Dostupný též z www: > <  
<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/1997/sb026-97.pdf>>. (PDF)
53. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 2000, částka 83, s. 4003-4014. Vyhláška č. 296/2000 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv, včetně medikovaných krmiv. Dostupná též z www: > <  
<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2000/sb083-00.pdf>>. (PDF)
54. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 2004, částka 133, s. 7962-7983. Vyhláška č. 411/2004 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a

- bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv, včetně medikovaných krmiv a veterinárních autogenních vakcín, změn vydaných povolení, jakož i bližší podmínky vydávání povolení k činnosti kontrolních laboratoří (vyhláška o výrobě a distribuci léčiv). Dostupná též z [www:> <http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2004/sb133-04.pdf>](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2004/sb133-04.pdf).(PDF)
55. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 2007, částka 115, s. 5342-5428. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Dostupný též z [www: > <http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/sb115-07.pdf>](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/sb115-07.pdf).(PDF)
56. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 2008, částka 97, s. 4441-4459. Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), ve znění pozdějších předpisů. Dostupný též z [www: > <http://www.mvcr.cz/clanek/sbirka-zakonu-stejnopisy-sbirky-zakonu.aspx>](http://www.mvcr.cz/clanek/sbirka-zakonu-stejnopisy-sbirky-zakonu.aspx).(PDF)
57. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 2008, částka 45, s. 1803-1838. Vyhláška č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi). Dostupná též z [www: > <http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2008/sb045-08.pdf>](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2008/sb045-08.pdf).(PDF)
58. SEIDL, C., BRIXNER, V., MÜLLER-KULLER, T., SIREIS, W., COSTELLO, P., CERMAKOVA, Z., DELANEY, F., DOUGLAS, A.M., NIGHTINGALE, M., VAN GALEN, J. P., O'CONNELL, M., SIEGEL, W., SOBAGA, L., DE WIT, J., SEIFRIED, E. Levels of quality management of blood transfusion services in Europe. *ISBT Science Series*, 2008, roč. 3, č. 1, s. 54-62.
59. SEIDL, C., O'CONNELL, M., DELAYNEY, F., VAN KRIMPEN, P., MCMILLAN DOUGLAS, A., GORHAM, M., LETOWSKA, M., SOBAGA, L., DE WIT, J., SEIFRIED, E. on behalf of the Project's participant. European best practice in blood transfusion: improvement of quality-related processes in blood establishments. *ISBT Science Series*, 2007, roč. 2, č. 1, s. 143-149.
60. SINCLAIR, K.S., CAMPBELL, T.S., CAREY, P.M., LANGEVIN, E., BOWSER, B., FRANCE, C.R. An adapted postdonation motivational interview enhances blood donor retention. *Transfusion*, May 4. [Epub ahead of print]
61. *Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES* o kodexu Evropského společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.



62. *Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES*, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, zkoušení, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek.
63. *Směrnice Komise 2004/33/ES*, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o určité technické požadavky na krev a krevní složky.
64. *Směrnice Komise 2005/61/ES*, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí.
65. *Směrnice Komise 2005/62/ES*, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o standardy a specifikace Společenství vztahující se k systému jakosti pro transfuzní zařízení.
66. SORENSEN, B.S., JORGENSEN, J. Donor vigilance. *ISBT Science Series*, 2008, roč. 3, č. 1, s. 48-53.
67. SPITZENBERGER, F., EDELHÄUSER, R. Accreditation of medical laboratories in Europe: statutory framework, current situation and perspectives. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 384-392.
68. *Sukl.cz* [online]. 2009-08-25 [cit. 2010-03-12]. Tisková zpráva Činnost SÚKL v roce 2008. Dostupné z [www](http://www.sukl.cz/uploads/TIO/TK_28.5.2009/TZ_vyrocní_zprava_2008_final.pdf):  
<[http://www.sukl.cz/uploads/TIO/TK\\_28.5.2009/TZ\\_vyrocní\\_zprava\\_2008\\_final.pdf](http://www.sukl.cz/uploads/TIO/TK_28.5.2009/TZ_vyrocní_zprava_2008_final.pdf)>. (PDF)
69. *Sukl.cz* [online]. 2010-03-01 [cit. 2010-03-12]. Přehled zařízení transfuzní služby. Dostupné z [www](http://www.sukl.cz/uploads/Prehledy_a_databaze/Vyrobcí_leciv/2010/ZTS_01.03.2010.pdf):  
<[http://www.sukl.cz/uploads/Prehledy\\_a\\_databaze/Vyrobcí\\_leciv/2010/ZTS\\_01.03.2010.pdf](http://www.sukl.cz/uploads/Prehledy_a_databaze/Vyrobcí_leciv/2010/ZTS_01.03.2010.pdf)>. (PDF)
70. *Sukl.cz* [online]. 2010-03-03 [cit. 2010-03-12]. Přehled krevních bank. Dostupné z [www](http://www.sukl.cz/uploads/Prehledy_a_databaze/Vyrobcí_leciv/2010/Prehled_krevnich_bank_k_03032010.pdf):  
<[http://www.sukl.cz/uploads/Prehledy\\_a\\_databaze/Vyrobcí\\_leciv/2010/Prehled\\_krevnich\\_bank\\_k\\_03032010.pdf](http://www.sukl.cz/uploads/Prehledy_a_databaze/Vyrobcí_leciv/2010/Prehled_krevnich_bank_k_03032010.pdf)>. (PDF)
71. TESAŘOVÁ, E., FABIÁNOVÁ, D., PEJCHALOVÁ, A., KUBEŠOVÁ, B. Hemoterapie a její bezpečnost. *Vnitř. Lék.*, 2005, roč. 51, s. 7-8.
72. TRAN, K.D., HO, A., JANDIAL, R. Stem cell transplantation methods. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, roč. 671, str. 41-57.

73. TSALIS, K., GANIDOU, M., BLOUHOS, K., VASILADIS, K., BETSIS, D.  
Transfusion-related acute lung injury: a life-threatening transfusion reaction. *Med. Sci. Monit.*, 2005, roč. 11, č. 5, s. 9-22.
74. TUREK, P., ZIMOVÁ, R. Blood transfusion services in countries that joined the EU in the last years: Czech Republic. *ISBT Science Series*, 2007, roč. 2, s. 128-133.
75. TRIULZI, D.J., HAHN, L. Impact of a centralized transfusion service on transfusion costs: The Hospital Transfusion Service versus the Blood Center Perspective. *Transfus. Altern. Transfus. Med.*, 2002, roč. 4, č. 5, s. 172-176.
76. USIN, M.F., RAMESH, P., POLEZ, C.G. Implementation of an event reporting system in a transfusion medicine unit: a local experience. *Malays. J. Pathol.*, 2004, roč. 26, s. 43-48.
77. ÚZIS ČR: Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky - Činnost zdravotnických zařízení v oboru transfuzní služby v České republice v roce 2008. 2009-07-21 Dostupné též z www:  
<[http://www.uzis.cz/download\\_file.php?file=3560](http://www.uzis.cz/download_file.php?file=3560)>.
78. VAMVAKAS, E.C. Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: transfusion-related immunomodulation (TRIM). Review. *Crit. Care Med.*, 2006, roč. 34 (Suppl 5), s. S151-9.
79. VALERI, C.R., RAGNO, G. An approach to prevent the severe adverse events associated with transfusion of FDA-approved blood products. *Transfus. Apher. Sci.*, 2010, Apr 12. [Epub ahead of print]
80. DE VRIES, R. R. P. Haemovigilance: recent achievements and developments in the near future. *ISBT Science Series*, 2009, roč. 4, č. 1, s. 60-62.
81. *Věstník MZ ČR* 13-2003.
82. ZIMOVÁ, R., TUREK, P. Blood transfusion service in the Czech Republic – organization, regulation and guidelines, quality and safety, perspectives and challenges. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 407-414.
83. ZIMOVÁ, R., JANSOVÁ, S., MASOPUST, J. Kontroly správné výrobní praxe v krevních bankách. *Trans. Hematol. dnes*, 2008, roč. 14, s. 86-89.

