

Organizace skladování a výdeje transfuzních přípravků Sekundární výroba

SIMONA HOHLOVÁ

TRANSFUZNÍ A TKÁŇOVÉ ODDĚLENÍ

 **FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

Osnova

- ▶ Definice + obecné poznámky
- ▶ Příjem TP na sklad
- ▶ Skladování TP
- ▶ Monitorování TP
- ▶ Výdej TP
- ▶ Transport TP
- ▶ Skladování a výdej TP ve FN Brno
- ▶ Sekundární úprava TP

Organizace skladování a výdeje TP

- ▶ Vyhláška MZ ČR 143/2008 (vyhláška o lidské krvi)
- ▶ Skladovací podmínky musí zajistit optimální životnost a funkčnost skladovaných TP po celou dobu jejich skladování
- ▶ Uložení TP nesmí vést k jejich mechanickému poškození či bakteriální kontaminaci (produktu i vaku)
- ▶ Nutno zajistit celistvost balení, ochrana před znečištěním, poškozením a záměnou
- ▶ Dodržení doby použitelnosti TP a suroviny pro další výrobu
- ▶ Nutná:
 - ▶ validace postupů skladování a distribuce
 - ▶ písemné postupy a záznamy
- ▶ Systém kvality ZTS - správná výrobní praxe

Organizace skladování a výdeje TP

- ▶ Zařízení transfuzní služby (ZTS) = výrobci transfuzních přípravků
- ▶ **Transfuzní přípravky:**
 - ▶ individuálně vyráběné léčivé přípravky (IVLP), které plní výhradně substituční funkci
 - ▶ vyráběny z krve dobrovolných bezplatných dárců, vždy z krve jednoho dárce, z jednotlivého odběru nebo aferézy
 - ▶ výjimka: směsné trombocyty, kryoprotein (obvykle směs krevních složek od 4-6 různých osob-dárců krve)
 - ▶ expedovány nativní nebo zmrazené
 - ▶ baleny ve vacích (PVC-DEHP-ftaláty)
 - ▶ v ČR t.č. nejsou povinně ošetřeny metodami inaktivace patogenů

Organizace skladování a výdeje krevních derivátů

▶ **Krevní deriváty**

- ▶ hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP)
- ▶ vyráběny komerčně ve frakcionačních centrech
- ▶ ze směsí plazmy od tisíců osob nebo rekombinantními technikami (koagulační faktory VII, VIII a IX)
- ▶ jsou povinně ošetřeny metodami inaktivace patogenů minimálně dvěma způsoby (eliminace obalených a neobalených virů)
- ▶ baleny ve skle nebo PVC vacích (FLEXBUMIN)
- ▶ expedovány nativní nebo lyofilizované s nutnou rekonstitucí
- ▶ jsou považovány za mnohem bezpečnější z hlediska možného přenosu krví přenosných chorob než transfuzní přípravky
- ▶ Skladování: většina 2-6°C, při pokojové teplotě do 25°C (Willfact), při -18°C a nižší (Octaplas)



Kontrolujeme:

- ▶ vzhled a neporušenost obalu
- ▶ správnost a úplnost dokumentace
- ▶ úplnost údajů na štítku přípravku a jejich shodu s dodanou dokumentací včetně zajištění podmínek skladování během přepravy



- ▶ bezpečné a oddělené skladování TP
- ▶ autologní TP oddělené od alogenních
- ▶ **doporučené vlastnosti skladovacího zařízení:**
 - ▶ dostatečná kapacita
 - ▶ vhodné osvětlení
 - ▶ snadný přístup
 - ▶ požadavky na bezpečnost práce a snadnou údržbu
 - ▶ sanace (desinfekční prostředky - silné detergenty)
 - ▶ musí splňovat bezpečnostní a technické předpisy ČR
 - ▶ v případě selhání zařízení pro skladování nebo selhání dodání el.energie
 - ▶ zaveden náhradní režim - postupy stěhování, náhradní skladovací prostory
 - ▶ napojení na náhradní zdroj



▶ **teplota**

- ▶ teplota rovnoměrná (homogenní) v celém skladovacím prostoru
- ▶ pravidelně kontrolovaná nepřetržitým monitorováním
 - ▶ teplota se zaznamenává v intervalu nejméně 15 minut
- ▶ oznámení odchylky teploty - alarm - akustický, optický
- ▶ pravidelné testování alarmu - min. 1x týdně
- ▶ centrální monitorovací jednotka, na kterou jsou napojena teplotní čidla všech skladovacích prostor ZTS (TTO - Falcon)
- ▶ u komorových zařízení - snímače registrující otevření dveří
- ▶ v zařízení na skladování trombocytů - snímač pohybu třepačky

Skladování
TP

Erytrocytové TP

Teplota:

Od +2°C do +6°C, komorová lednice

Doba skladování:

21-49 dnů ode dne odběru v závislosti na použitém konzervačním roztoku

- ery z PK do CPD 21 dnů
- ery z PK do CPD-A1 35 dnů
- ery v SAGM 42 dnů

Transport:

+1°C do +10°C, max 24 hod

Odděleně TP pro:

- aktuální zásobu
- konkrétní pacienty (s platným testem kompatibility)
- autologní TP

Přípravky nevyšetřené, určené k likvidaci a proexpirované TP - musí být skladovány odděleně.

Hemolýza na konci doby skladování méně než 0,8%.

Při poklesu teploty pod 0°C jsou ery TP likvidovány

Skladování
TP

Trombocytové TP

Teplota:

Od +20°C do +24°C, inkubátor s agitátory

Doba skladování:

5-7dnů, v závislosti na použitých roztocích a provedení vyšetření sterility přípravku

Transport:

Od +20°C do +24°C, při přepravě kratší než 10 hod není třeba zajišťovat třepání

Agitace:

zajišťuje výměnu plynů přes stěny vaků

Skladování
TP

Plazmové TP

Teplota:

-25°C a nižší, mrazící skříně, pulty, komory

Doba skladování:

-25°C a nižší 36 měsíců

-18 až -25°C 3 měsíce

Transport:

Teplota shodná s teplotou skladování

Zachování funkce koagulačních faktorů (zejm. f.VIII) a přirozených inhibitorů koagulace - zajištěno šokovým zmrazením během 1 hodiny v jádře vaku na teplotu -30°C.

Před použitím:

rozmražení při teplotě 37°C v kontrolovaném prostředí, po rozmražení nesmí být v plazmě sraženiny.

FFP = fresh frozen plazma

▶ z odběru PK

- oddělí se do 6-ti hod po odběru PK, nejdéle do 18-ti hod.
- pokud zchlazení na 20-24°C, lze před centrifugací skladovat až 24 hod.

▶ aferetická

- do 6-ti hod. šokové zmražení

KP = kryoprotein

plazma se rozmrazuje při teplotě 2-6°C, při následné centrifugaci se oddělí kryoprotein od supernatantní plazmy, která se odstraňuje do satelitního vaku

Objem: 30-40ml - šokově se zmrazuje

Obsah: fVIII, vWf, fbg, f.XIII, fibronektin

Skladování
TP

Granulocyty

Teplota:

Od +20°C do +24°C

Doba skladování:

krátkodobě, určeny k okamžitému podání, max 24 hod bez třepání

Transport:

Od +20°C do +24°C

- připravují se aferézou od dárce po předchozí stimulaci kostikoidy nebo G-CSF
- granulocyty resuspendovány v plazmě (TP <500ml, $0.9-1.2 \times 10^{10}$ /jednotka
- přípravek obsahuje příměs erytrocytů=>nutný test kompatibility
- vždy ozářit!

Skladování
TP

Kryokonzervace

Erytrocyty - kryokonzervace možná 7 dnů po odběru přidáním glycerolu a následným zmražením

Teplota skladování:

-60°C až -80°C, elektrický mrazicí box, při přidání glycerolu o vysoké koncentraci
-140°C až -150°C, v parách kapalného dusíku, při přidání glycerolu o nízké koncentraci

Doba skladování:

30let

Před použitím:

rozmražení a odstranění kryoprotektiva promýváním, přidání resuspenzního roztoku, podat co nejdříve po přípravě, krátkodobé skladování (do 24 hod) a transport při teplotě 2-6°C

Trombocyty - kryokonzervace zahrnuje přidání kryoprotektivního roztoku k původnímu přípravku trombocytů do 24 hod a následné zmražení.

Teplota skladování:

-80°C v elektrickém mrazicím boxu, kryoprotektivum dimetyl sulfoxid (DMSO 6%)
-150°C v parách kapalného dusíku

Doba skladování:

24 měsíců

Před použitím:

rozmražení a odstranění kryoprotektiva promýváním, přidání resuspenzního roztoku, podat co nejdříve po přípravě, krátkodobé skladování (do 12-ti hod) a transport při teplotě 20-24°C

Po rozmražení trombocytů není přítomen „swirling“ fenomén



- ▶ provádí pracovník, který je oprávněn provádět výdej na základě písemného pověření
- ▶ TP je vydán na základě žádanky (Žádanka o výdej TP)
- ▶ vydaný TP je provázen dokumentací, která umožňuje ověřit název a adresu vydávajícího ZTS, identifikační údaje ZZ, které je odběratelem TP, identifikační číslo a název TP, příp. požadavky na přepravu
- ▶ příbalový leták
- ▶ dále umožňuje ověřit datum provedení a výsledek předtransfuzního imunohepatologického vyšetření (pokud se provádí) a podpis zaměstnance, který vyšetření provedl
- ▶ pokud TP pro konkrétního pacienta - jméno, příjmení, rodné číslo
- ▶ ZTS
 - ▶ vydávají TP pro hemoterapii pro daného pacienta
 - ▶ prodávají jiným ZTS



- ▶ během transportu musí být dodrženy skladovací podmínky pro jednotlivé typy TP
- ▶ dobu přepravy omezit na minimum
- ▶ přepravní boxy vytemperované dle typu TP před vložením TP, označené, chrání TP před poškozením během přepravy
- ▶ skladovací podmínky během transportu jsou monitorovány, pravidelně kontrolovány a validovány
- ▶ přeprava odebrané krve (meziproduktu), krevních vzorků a TP při teplotě 20-24°C
 - ▶ ve validovaných termoboxech/validovaném prostoru přepravního vozu s řízeným tepelným režimem
- ▶ skladování a přeprava mimo teplotní limit - havarijní mimořádné situace - o dalším použití TP/meziproduktů rozhoduje kvalifikovaná osoba ZTS



Skladování a transport TP ve FN Brno

LENKA ŠEVČÍKOVÁ, MARTA LANGOVÁ

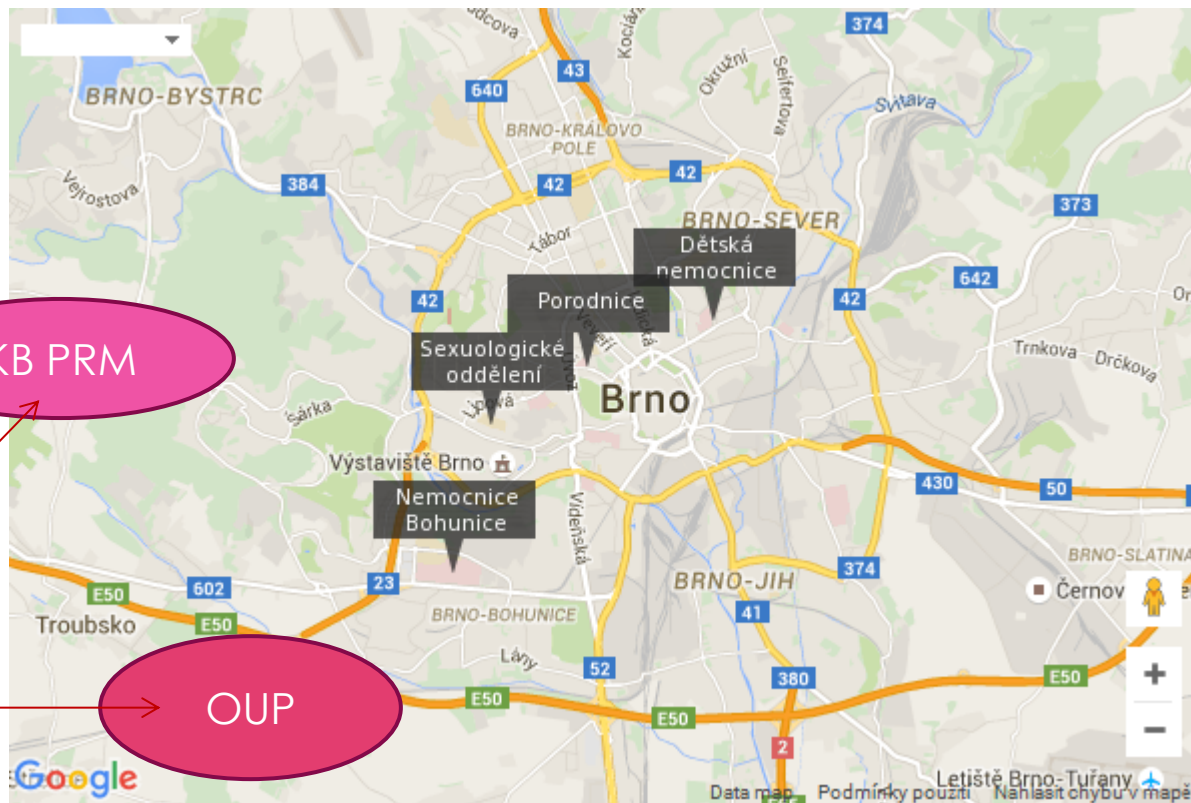
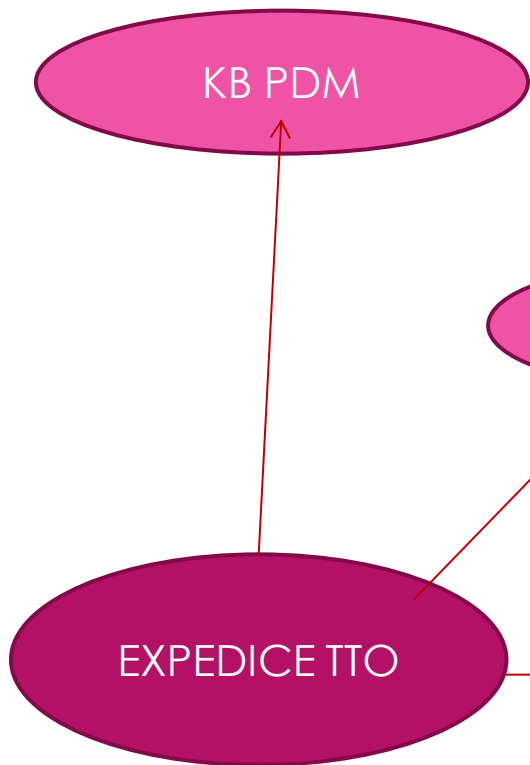
TRANSFUZNÍ A TKÁŇOVÉ ODDĚLENÍ FN BRNO

F FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

FN Brno

- ▶ jeden z největších poskytovatelů zdravotních a specializovaných služeb v ČR pro pacienty z regionů Jihomoravského a Zlínského kraje a z kraje Vysočina
- ▶ TTO FN Brno jedno z největších zařízení ZTS v ČR
- ▶ Optimální zásoby TP:
 - ▶ Erytrocyty: 835 TU
 - ▶ Plazma: 1190 TU
 - ▶ Trombocyty: 30 – 60 TD

Místa skladování TP



Odběrová místa TTO



Skladování erytrocytové TP

- ▶ Chladicí komory
 - ▶ sklad výroby – nepropuštěné cca 160 TU
 - ▶ sklad expedice – 505 TU min, 835 optimum TU
- ▶ Skříňové lednice – vitální indikace
 - ▶ KB PDM - 5 TU
 - ▶ KB PRM – 4TU
 - ▶ OUP – 4TU



Skladování plazmy

- ▶ Mrazící komory
 - ▶ sklad výroby – 13 500 TU
 - ▶ sklad expedice – 650 TU min, 1200 TU optimum
- ▶ Mrazící skříně
 - ▶ KB PDM
 - ▶ KB PRM
 - ▶ OUP – 6TU



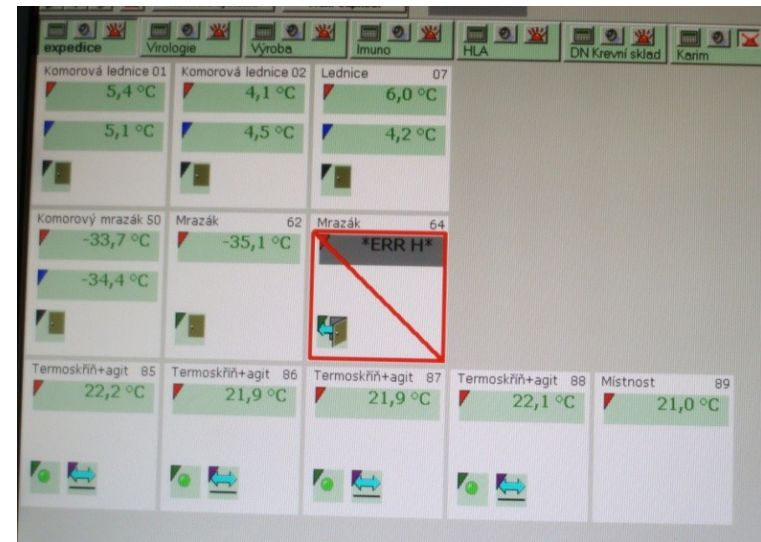
Skladování trombocytových TP


- ▶ Inkubátor s agitátory
 - ▶ Sklad výroby
 - ▶ Sklad expedice – 110 TD maximum
 - ▶ KB PDM



Podmínky skladování

- ▶ Teplota
 - ▶ dle typu TP
 - ▶ monitoring všech zařízení – systém FALCON
 - ▶ systém náhradního uložení
- ▶ Skladovací prostor
 - ▶ dostatečná kapacita s rezervou
 - ▶ dobré osvětlení
 - ▶ snadná očista a dezinfekce
 - ▶ mobilní regály



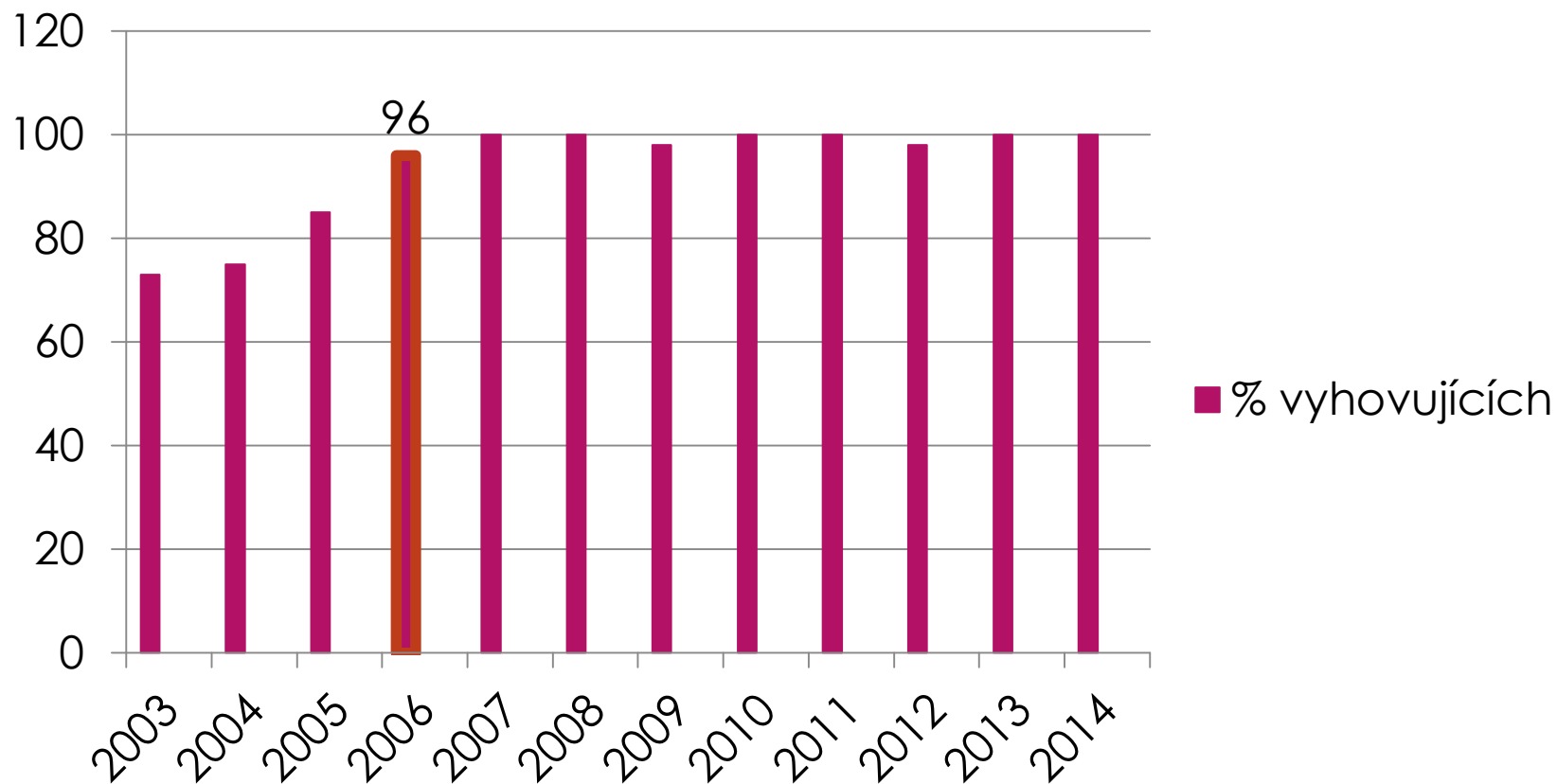
01	Název: Komorová lednice - TP	Číslo místnosti: B.I.2.0.165
	Typ materiálu: Erythrocytové TP	NS TTO: 4004
	Hodnoty NORMAL: +2°C až +6°C	Hodnoty HAVÁRIE: +1°C / +10°C
	V případě havárie stěhovat do: KL04, pohotovostní zásoba KL02	
		

Ovlivnění hemolýzy při skladování erytrocytů

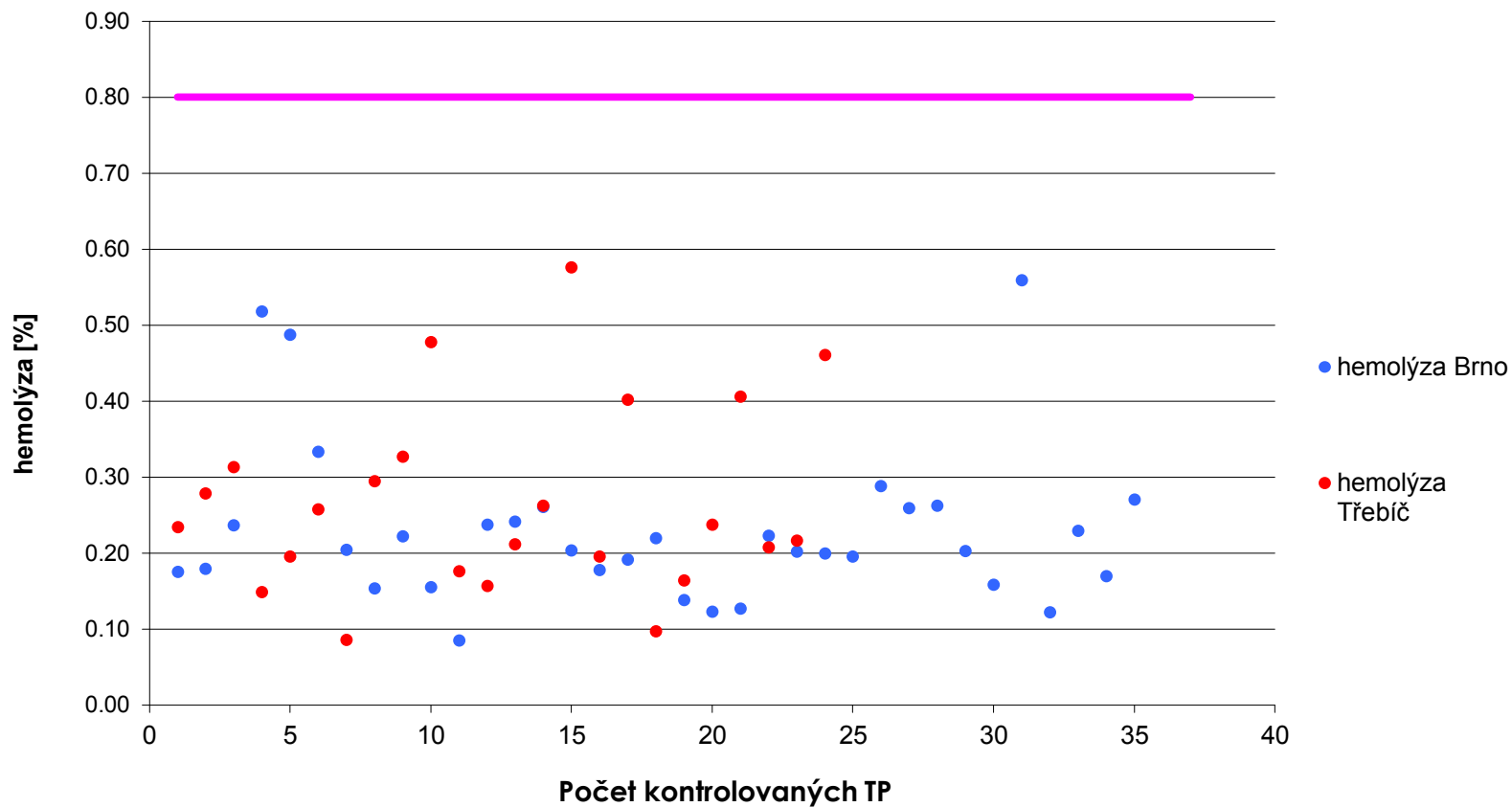
- ▶ Promísení masy erytrocytů s výživným a konzervačním roztokem (SAGM) má přímý vliv na stupeň hemolýzy během skladování (15. evropská konference IBST, Atény, červenec 2005)
- ▶ Od roku 2006 zavedeno opatření – 1x týdně promísení otočením (3x) všech erytrocytových transfuzních přípravků ve skladu expedice

Ovlivnění hemolýzy v průběhu skladování erytrocytů

procento vyhovujících



EBR Brno + Třebíč hemolýza 2014



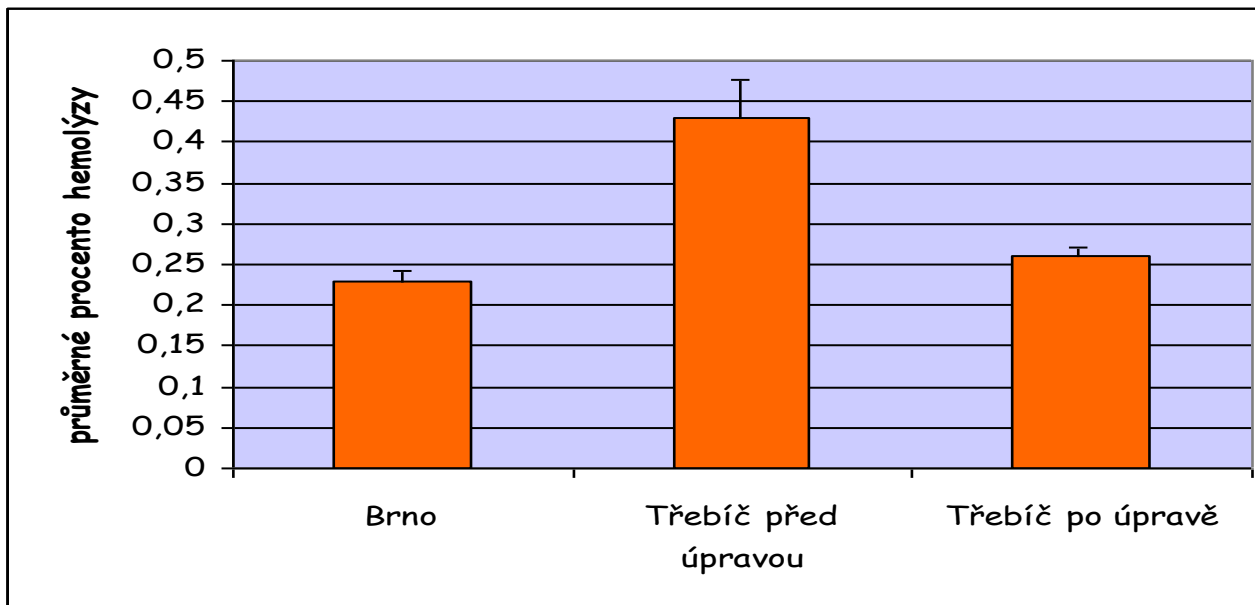
Transport meziproduktu z OS Třebíč

- ▶ Vyčleněné vozidlo
- ▶ Monitorovaný transport
- ▶ Chladicí boxy C65 s aktivním chlazením
- ▶ Šetrný transport



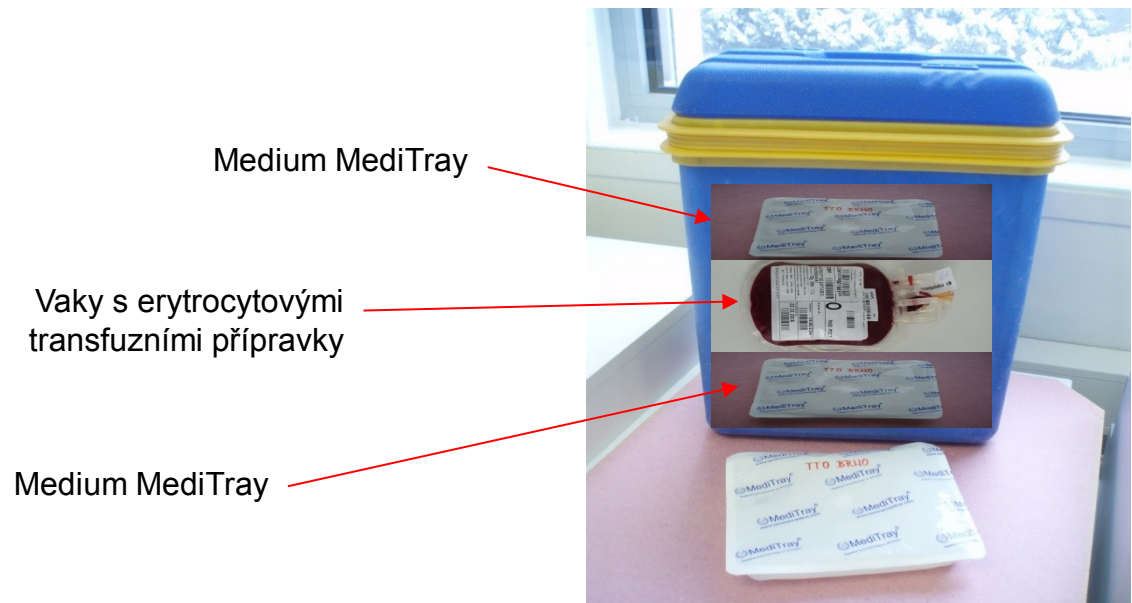
Vliv transportních podmínek na procento hemolýzy

- ▶ Změna transportních podmínek: úprava (2005) transportního prostoru a procesu transportu výrazně ovlivnily jakost TP



Transport erytrocytových TP

- ▶ Dno termoboxu a povrch transfuzních přípravků jsou pokryty chladicími medii MediTray vytemperovanými na teplotu 2°C až 6 °C



Transport plazmových TP

- ▶ Temperovaný termobox
- ▶ Suchý led
- ▶ Bublínková obálka



Transport trombocytových TP

- ▶ Termotaška
- ▶ Temperovaný termobox
- ▶ Izolační bublinková folie



Validace transportu

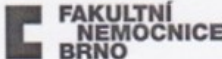
- ▶ Čidla TESTO 174,177 a Log Tag
- ▶ Erytrocytové a trombocytové TP
 - ▶ čidla TESTO 174 a čidla Log Tag TRID30-7R
- ▶ Plazma
 - ▶ čidlo TESTO 177
 - ▶ čidlo Log Tag TREL-8 - sonda



Monitorovaná doba transportu

Stránka: 1 z 1

Vytištěno dne: 13.04.2015 07:39:16

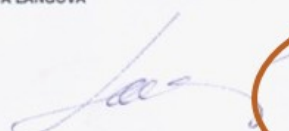
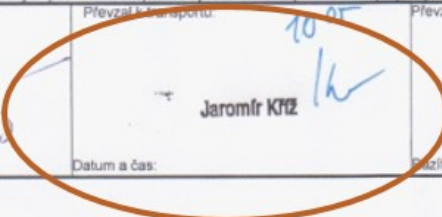
	FN Brno, Transfuzní a tkáňové oddělení (TTO) primář MUDr. Eva Tesařová, tel.: 532 233 933
	Expedice, vedoucí MUDr. Lenka Ševčíková, tel. 532 233 039 tel.: 532 232 626, 532 232 410, FAX: 532 232 329

Dodací list č.: VE 14438/2015

Odběratel	Dodavatel
Nemocnice Třebíč, příspěvková organizace Adresa: Purkyňovo nám. 133/2, 67401 Třebíč Pacient:	Sklad - expedice Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno Bohunice

č.	Číslo TP	Typ / kódy	KS AB0 / RhD	TU/TD	ml	Odb./ Exsp.	Cena	Poznámka
1.	C2010 15 410080 20	AEBR / 1x0507951	0 RhD pozitivní	1	330	09.04.2015 21.05.2015	0 Kč	
Celkem TP:		1, z toho: 1x AEBR						
Cena celkem:		0 Kč						

Transfuzní přípravky vydány k transportu za předepsaných podmínek. Přepravce byl seznámen s podmínkami přepravy. Na základě objednávky se příjemce zavazuje, že dodané transfuzní přípravky použije k léčbě.

Výdej: MARTA LANGOVA  Razítko Datum a čas: 13.04.2015 07:39	Převezl k transportu:  Jaromír Kriz Datum a čas:	Převezl: 79 Nemocnice Třebíč příspěvková organizace Purkyňovo nám. 2 67401 Třebíč CLA - hematologie tel.: 568 909 13.04.2015 11:15 6/3 °C
---	--	---

Transport TP pro smluvní zdravotnická zařízení v Brně

- ▶ Vozidlo s řidičem – non stop
- ▶ Pravidelná školení řidičů 1x ročně
- ▶ Vzdálenosti ZZ: 2,8 km – 7,5 km
- ▶ Doba transportu: 5 min – 60 min



Sekundární výroba

Deleukotizace

Ozařování

Dělení TP

Promývání TP

Deleukotizace

Definice

- ▶ **deleukotizace** = leukodeplece
 - ▶ odstranění leukocytů z transfuzního přípravku na hodnotu $<1 \times 10^6$ leukocytů na jednotku
 - ▶ **prestorage** - v procesu výroby TP
 - ▶ **poststorage** - před podáním pacientovi (výhradně filtrace) - laboratorní, výběr TP do 10-ti dnů po odběru, expirace se nezkracuje
 - ▶ **deleukotizace u lůžka pacienta** (tzv. bed-side filtrace) - méně bezpečná, uvolnění bradykininu z filtru - riziko těžké hypotenze s rozvojem šokového stavu
-
- ▶ ery TP (E, EB, ER, EBR, EA, EAR) - 2×10^9 leukocytů
 - ▶ ery TP deleukotizované (ED, ERD, EAD) - 1×10^6 leukocytů

Deleukotizace

Indikace

- ▶ opakované febrilní nehemolytické potransfuzní reakce v anamnéze
- ▶ při průkazu cytotoxických HLA protilátek
- ▶ při průkazu antigranulocytárních protilátek
- ▶ chronická léčba transfuzními přípravky (pacienti v dialyzačních programech, hematoonkologičtí pacienti)
- ▶ před a po orgánových transplantacích (kostní dřeň, srdce, ledviny, játra)
- ▶ imunosuprimovaní pacienti
- ▶ nedonošené děti a novorozenci
- ▶ intrauterinní transfuze
- ▶ těhotné ženy
- ▶ u dětí po operacích srdce a velkých cév

Ozařování TP

Definice

- ▶ představuje účinnou prevenci proti TA-GvHD (*transfusion associated graft versus host disease* = s transfuzí spojená reakce štěpu proti hostiteli), může vznikat po aplikaci transfuzních přípravků jedincům s nevyvinutým nebo poškozeným imunitním systémem
- ▶ ozařuje se paprsky gamma v dávce 25-50Gy, zdroj radionuklid Cs
- ▶ **princip:**
 - ▶ zničení viability T lymfocytů, zablokováním jejich proliferační aktivity
 - ▶ destrukce buněčné membrány ery (akceptovatelná hemolýza)
 - ▶ ozařujeme TP 14 dnů po odběru, doba expirace se zkracuje na 28 dní
- ▶ ozáření TP nenahrazuje deleukotizaci a neničí žádná krví přenosná agens

Ozařování TP

Indikace

- ▶ primární nebo sekundární imunologický defekt
- ▶ orgánové transplantace a transplantace krvetvorných buněk
- ▶ vysokodávkovaná chemoterapie
- ▶ Hodgkinova choroba
- ▶ celotělové ozáření
- ▶ intrauterinní transfuze
- ▶ transfuze novorozencům
- ▶ transfuzní přípravky získané od pokrevních příbuzných
- ▶ transfuze HLA kompatibilních transfuzních přípravků

Dělení TP



- ▶ v situacích, kdy je nutné pro pacienta zajistit menší objem transfuzního přípravku (pediatrický pacient)
- ▶ TP můžeme rozdělit (nebo oddělit jeho část) - pomocí sterilní svářečky (zabezpečení uzavřeného systému výroby)
- ▶ nový TP → nové číslo TP (jedinečné)

Dělení TP

Erytrocyty



- ▶ tzv. pediatrická jednotka = erytrocyty pro podání novorozencům a kojencům
 - ▶ objem 25-150ml (15ml/kg)
 - ▶ čerstvé, do 5 dnů

(Při delším skladování erytrocytů vzrůstá extracelulární koncentrace K-riziko pro dítě s nízkou tělesnou hmotností)
- ▶ deleukotizované (prevence přenosu CMV transfuzí)
- ▶ ozářené (prevence TA-GvHD), 25-50Gy, podat do 48hod
- ▶ náhradní roztok v TP (ve FN Brno se neliší od TP pro dospělé pacienty)

Dělení TP

Trombocyty

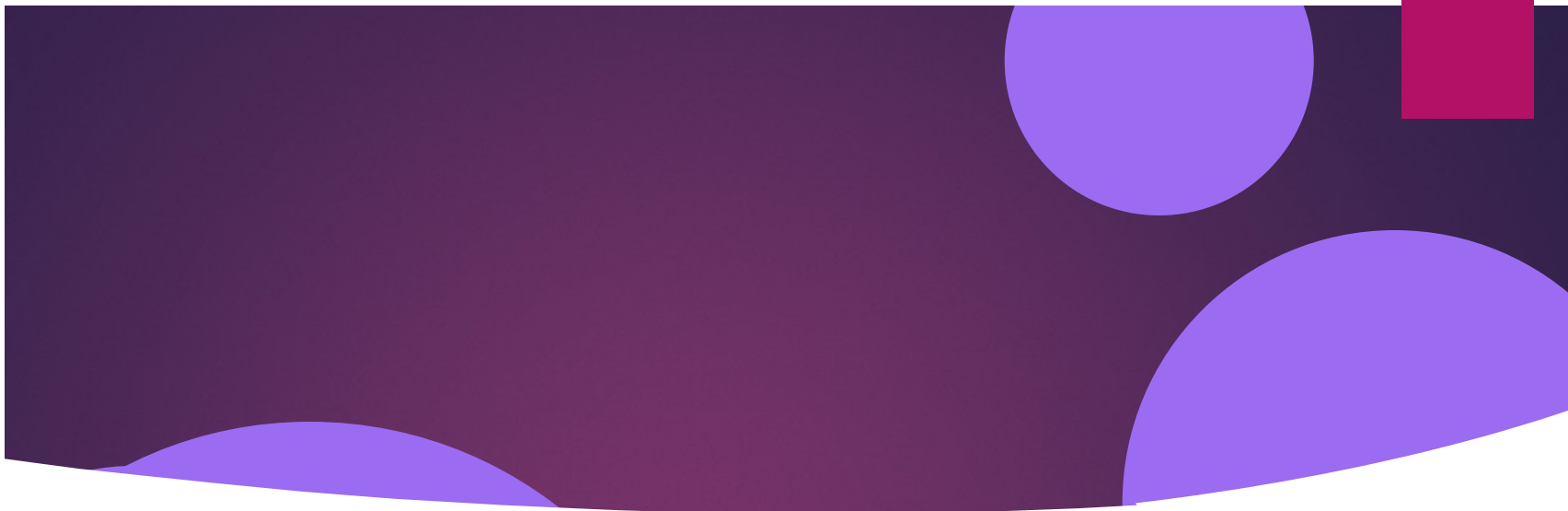


- ▶ pediatrická jednotka trombocytů – trombocyty z aferézy de leukotizované resuspendované v náhradním roztoku SSP+
 - ▶ indikace u dětí:
 - ▶ ŽOK, těžké trombocytopenie (zvýšená utilizace nebo nižší produkce v KD)
 - ▶ při hodnotách méně než $50 \times 10^9/l$ (hematoonkologie méně než $10 \times 10^9/l$, pokud nejsou krvácivé projevy)
-
- ▶ objem TAD 280ml (196ml SSP+ / 84ml plazmy)
 - ▶ dodržování ABO RhD kompatibility - standard
 - ▶ 5-10 ml/kg

Promývání TP



- ▶ erytrocytů, trombocytů fyziologickým roztokem = odstranění plazmatických bílkovin obsažených v původním přípravku
- ▶ po centrifugaci se odstraní supernatant a přidá se resuspenzní roztok, postup se opakuje 2-3x
- ▶ při použití FR je nutné zkrátit expiraci i při práci v uzavřeném systému
- ▶ „ERYTROCITY PROMYTÉ“ 40gHb, htk 0,65-0,75, obsah bílkoviny ve finálním supernatantu je nižší než 0,5g na jednotku
- ▶ indikace:
 - ▶ závažné alergické reakce na příměs plazmatických proteinů v TP
 - ▶ prevence potransfuzní reakce u pacientů s IgA deficitem a současně přítomnou protilátkou anti-IgA
 - ▶ není náhrada deleukotizace



Děkuji za pozornost