

Organizace skladování a výdeje transfuzních přípravků Sekundární výroba

TRANSFUZNÍ A TKÁŇOVÉ ODDĚLENÍ

MGR. JANA TYLEČKOVÁ



Osnova

- ▶ Definice + obecné poznámky
- ▶ Příjem TP na sklad
- ▶ Skladování TP
- ▶ Monitorování TP
- ▶ Výdej TP
- ▶ Transport TP
- ▶ 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)
- ▶ Doporučení STL
 - ▶ Skladování a přeprava krve, krevních složek, suroviny pro další výrobu transfuzních přípravků
- ▶ Nutná:
 - ▶ **validace postupů skladování a distribuce**
 - ▶ **písemné postupy a záznamy**

Transfuzní přípravky - definice

- ▶ individuálně vyráběné léčivé přípravky (IVLP), které plní výhradně substituční funkci
- ▶ vyráběny v ZTS (= Zařízení transfuzní služby) z lidské krve či jejích složek (max. 10 dárců)
- ▶ v ČR t.č. nejsou povinně ošetřeny metodami inaktivace patogenů
- ▶ baleny ve vacích (PVC-DEHP-ftaláty)
- ▶ expedovány nativní nebo zmrazené



Krevní deriváty - definice

- ▶ hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP)
- ▶ vyráběny komerčně ve frakcionačních centrech
- ▶ ze směsí plazmy od tisíců osob nebo rekombinantními technikami (albumin, IVIG, koagulační faktory VII, VIII a IX..)
- ▶ jsou povinně ošetřeny metodami patogenní inaktivace (eliminace obalených a neobalených virů, bakterií, plísní, parazitů, prionů)
- ▶ jsou považovány za mnohem bezpečnější z hlediska možného přenosu krví přenosných chorob než transfuzní přípravky
- ▶ baleny ve skle (Albutein) nebo PVC vacích (FLEXBUMIN)
- ▶ expedovány nativní (albuminy), zmrazené (Octaplas) nebo lyofilizované s nutnou rekonstitucí (Fbg, rFVIII)
 - ▶ Rozpouštědlo pro rekonstituci: Aqua pro iniectione

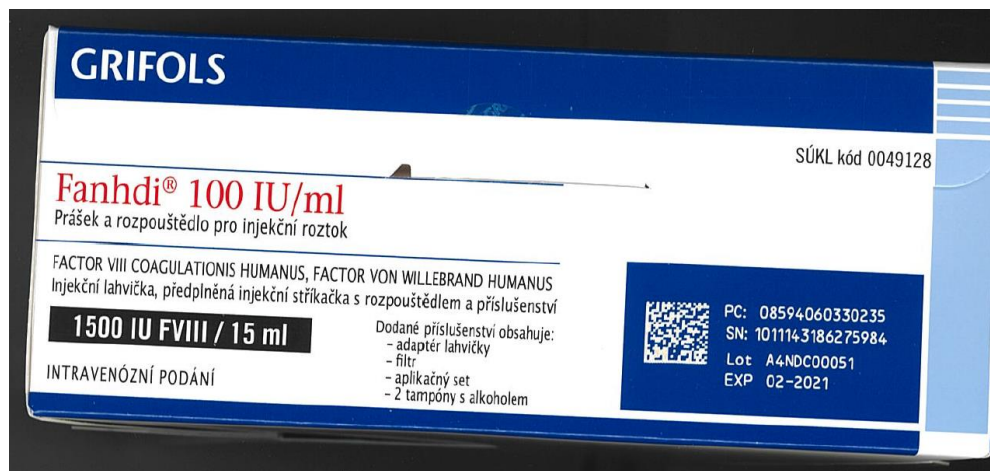
Krevní deriváty - skladování

- ▶ Dle doporučení výrobce (příbalový leták, na obalu):
 - ▶ při teplotě 2 - 8°C (fibrinogen, AT III, většina koagul. faktorů...)
 - ▶ při teplotě 2 - 25°C (albuminy, IVIG, některé rekombinantní koagul. fa)
 - ▶ při -18°C a nižší (Octaplas, Tisseel)



Krevní deriváty – ochranné prvky

- ▶ Neporušenost obalu
- ▶ Jedinečný identifikátor (2D kód) = jedinečný kód pro každé balení (S.N.)
 - ▶ Ověřování a odepisování 2D kódů (centrální úložiště)



Odběr

Výroba TP

**Příjem TP
na sklad**

Skladování
TP

Výdej TP

Transport
TP

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, aby nedocházelo k chybám a záměnám (typ TP, KS...)
- ▶ autologní TP oddělené od alogenních
- ▶ **doporučené vlastnosti skladovacího zařízení:**
 - ▶ dostatečná kapacita, spolehlivé
 - ▶ snadný přístup a přehled
 - ▶ požadavky na bezpečnost práce a snadnou údržbu (desinfekční prostředky - silné detergenty)
 - ▶ musí splňovat bezpečnostní a technické předpisy ČR
 - ▶ v případě selhání zařízení pro skladování nebo selhání dodání el.energie je 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
- ▶ centrální monitorovací systém, na který jsou napojena teplotní čidla všech skladovacích prostor ZTS (TTO - Falcon)
 - ▶ oznámení odchylky teploty - alarm - akustický, optický
 - ▶ pravidelné testování alarmu - min. 1x týdně
 - ▶ snímače registrující otevření dveří
 - ▶ v zařízení na skladování trombocytů - snímač pohybu třepačky

Odběr

Výroba TP

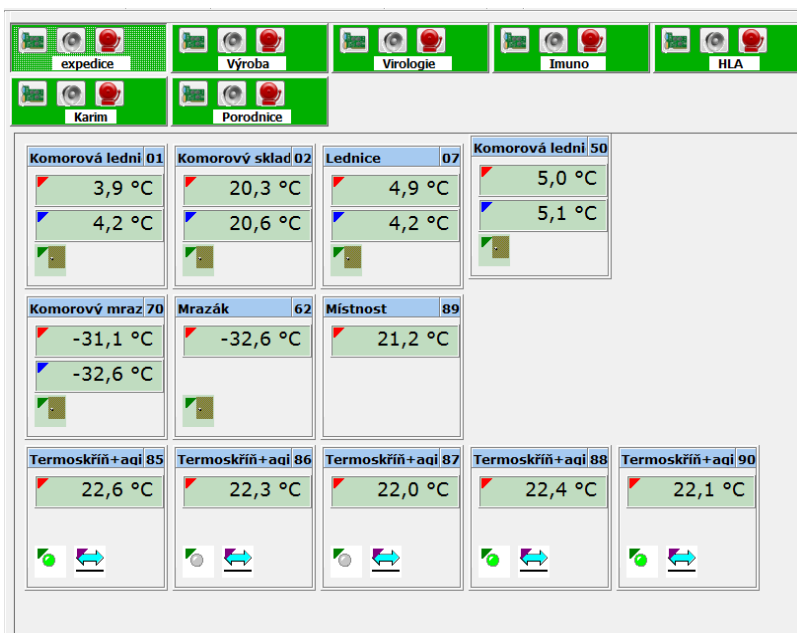
Příjem TP
na sklad


**Skladování
TP**

Výdej TP

Transport
TP

Monitorování skladovacích prostor



01	Název: Komorová lednice - TP	Číslo místnosti: B.I.2.0.165
	Typ materiálu: Erytrocytové 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	
		

**Skladování
TP**

Erytrocytové TP

Teplota:

Od **+2°C** do **+6°C**, komorová lednice, skříňové lednice

Doba skladování:

28-49 dnů ode dne odběru v závislosti na použitém konzervačním roztoku

- ery v **SAGM** **42 dnů**

Transport:

+2°C do +10°C, max. 24 hod

(+2°C do +6°C pro dobu transportu > 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% ery masy

Při poklesu teploty pod 1°C jsou ery TP likvidovány

Skladování
TP

Trombocytové TP

Teplota:

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

Doba skladování:

5-7 dnů za trvalého třepání

Prodloužení na 7 dnů je možné, je-li provedeno vyšetření sterility přípravku, nebo je-li spojeno s postupem snižujícím riziko této kontaminace

Transport:

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

Agitace:

zajišťuje výměnu plynů přes stěny vaků
zabraňuje tvorbě agregátů

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.

Plazma pro klinické použití

- ▶ Plazma z PK (**P**) vs. Plazma z aferézy (**PA**)
- ▶ **po karanténě** (6M vs. 4M)
- ▶ obsahuje koagulační faktory i přirozené inhibitory krevního srážení

KP = kryoprotein

- ▶ Složka plazmy připravená ze zmrazené čerstvé plazmy precipitací (srážením) bílkovin při tání ze zmrazeného stavu a následnou resuspenzí precipitovaných bílkovin v malém objemu tekuté plazmy
- ▶ 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**

- Granulocyty z aferézy – po stimulaci dárce růst. faktorem
- Granulocyty z plné krve – směsné
- přípravek obsahuje příměs erytrocytů=>nutný test kompatibility
- vždy ozářit!

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

Teplota skladování:

-60°C až -80°C, 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:

do 30 let

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 přidání resuspenzního roztoku (příp. plazmy), podat co nejdříve po přípravě, krátkodobé skladování (do 12-ti hod) a transport při teplotě 20-24°C
Po rozmražení trombocytů nemusí být přítomen „swirling“ fenomén

Skladové zásoby TTO FN Brno

- ▶ Každé pracoviště má nastavené dle svých potřeb inventury skladu, na TTO FN Brno následovně:
 - ▶ Inventura skladu erytrocytových TP a KD 1x měsíčně
 - ▶ Inventura skladu plazmových TP 2x ročně
 - ▶ Inventura skladu trombocytů denně

Další činnosti během skladování:

- ▶ 1x týdně promíchání všech



Skladové zásoby TTO FN Brno

- ▶ Regulované dárcovství – Zvací kalendář
 - ▶ Spolupráce s úsekem dárců krve (evidence)
 - ▶ Minimalizace expirací – zvaní dle požadavku krevních skupin

	FN Brno, Laboratoře a expedice Transfuzního a tkáňového oddělení (LETTO) přímář MUDr. Hana Lejdarová, tel.: 532 232 172
	Aktuální počty přípravků v expedici Přehled aktuálního stavu k okamžiku 05.02.2020 14:51

Struktura ERYTHROCYTÁRNÍCH přípravků:

KS	Volné	Odebrané	10 dní	Skladem	Min.exp.	7 dní	14 dní	21 dní	Křižené	Načtené
O+	219	6	200	307	13.02.2020	0	2	8	82	6
O-	94	1	74	104	12.02.2020	0	3	7	10	0
A+	303	5	262	389	13.02.2020	0	2	8	78	8
A-	66	0	71	79	17.02.2020	0	1	2	11	2
B+	86	2	74	138	20.02.2020	0	0	8	47	5
B-	36	0	31	39	24.02.2020	0	0	1	3	0
AB+	60	0	43	65	27.02.2020	0	0	0	5	0
AB-	38	0	13	43	19.02.2020	0	0	11	5	0
Celkem	923	14	768	1164	12.02.2020	0	8	45	241	21

Vznam sloupců:
 Volné ležící ve skladu, bez žadaneK
 Odebrané .. za poslední 3 dny, čekající ve výrobě na uvolnění
 10 dní staré nejvýše 10 dní
 Skladem ... celkem ve skladu, včetně načtených a nakřižených
 Min.exp ... nejkratší expirace
 7 dní nejvýše 7 dní před expirací
 14 dní nejvýše 14 dní před expirací
 21 dní nejvýše 21 dní před expirací
 Křižené ... počet nakřižených vaků
 Načtené ... počet načtených do žadaneK, ale dosud nenakřižených.

Zvací kalendář - Lékař před odběrem

Volba regionu	TO Bohunice BRNO	Transfuzní oddělení					plná krev BRNO	05.02.2020	Hodiny
Den	Celkem	O+	O-	A+	A-	B+	B-	AB+	AB-
Po, 03.02.2020	72/73	21/22	11/10	26/27	6/6	5/5	1/1	1/1	1/1
Út, 04.02.2020	70/74	19/19	10/10	26/29	8/8	4/5	1/1	1/1	1/1
St, 05.02.2020	76/76	20/20	10/10	25/25	10/10	7/7	1/1	2/2	1/1
Čt, 06.02.2020	80/79	20/20	11/10	30/30	8/8	8/8	1/1	1/1	1/1
Pá, 07.02.2020	82/83	20/20	10/11	27/27	10/10	10/10	2/2	2/2	1/1
Po, 10.02.2020	79/77	22/20	8/8	26/25	7/10	11/10	2/2	2/1	1/1
Út, 11.02.2020	77/72	20/20	7/8	25/25	8/8	7/7	2/2	7/1	1/1
St, 12.02.2020	71/69	18/18	7/8	25/25	8/8	7/7	1/1	4/1	1/1
Čt, 13.02.2020	77/71	19/19	10/10	25/25	7/7	7/7	3/1	5/1	1/1
Pá, 14.02.2020	72/72	20/20	10/10	25/25	7/7	7/7	1/1	1/1	1/1
Po, 17.02.2020	62/67	20/20	7/10	22/22	5/7	5/5	1/1	1/1	1/1
Út, 18.02.2020	63/63	18/18	7/7	25/25	5/5	5/5	1/1	1/1	1/1
St, 19.02.2020	60/63	19/19	3/7	22/22	6/7	6/5	2/1	1/1	1/1
Čt, 20.02.2020	59/61	18/18	6/8	22/22	5/5	5/5	1/1	1/1	1/1
Pá, 21.02.2020	66/68	17/18	9/10	25/25	7/7	5/5	1/1	1/1	1/1
Po, 24.02.2020	56/53	18/18	5/5	15/16	6/6	7/5	2/1	2/1	1/1
Út, 25.02.2020	58/58	15/15	1/8	22/22	5/5	5/5	2/1	7/1	1/1
St, 26.02.2020	59/57	16/15	6/7	20/20	7/7	5/5	2/1	2/1	1/1
Čt, 27.02.2020	53/54	15/15	6/7	20/20	5/5	4/4	1/1	1/1	1/1
Pá, 28.02.2020	71/65	18/18	7/7	22/22	7/7	11/8	1/1	4/1	1/1
Po, 03.03.2020	55/57	15/15	4/7	22/22	5/5	5/5	1/1	2/1	1/1
Út, 03.03.2020	50/55	15/15	2/7	20/20	5/5	5/5	1/1	1/1	1/1
St, 04.03.2020	49/55	15/15	1/7	20/20	5/5	5/5	1/1	1/1	1/1
Čt, 05.03.2020	51/55	15/15	3/7	20/20	5/5	5/5	1/1	1/1	1/1
Pá, 06.03.2020	57/57	15/15	7/7	22/22	5/5	5/5	1/1	1/1	1/1
Po, 09.03.2020	50/57	15/15	1/7	19/22	5/5	7/5	1/1	1/1	1/1
Út, 10.03.2020	41/53	15/15	2/7	13/20	3/3	5/5	1/1	1/1	1/1

Skladové zásoby ery TP

TTO FN Brno

- ▶ Optimální zásoba erytrocytových transfuzních přípravků pro jednotlivé krevní skupiny je definována jako součet počtu TU průměrného denního výdeje na dobu 10 dnů

0+	0-	A+	A-	B+	B-	AB+	AB-
270	110	330	100	130	40	55	20

- ▶ Minimální zásoba erytrocytových transfuzních přípravků pro jednotlivé krevní skupiny je definována jako součet počtu TU průměrného denního výdeje na dobu 6 dnů

Skladové zásoby klin. plazmy TTO FN Brno

- ▶ Optimální zásoba plazmy pro klinické použití
 - ▶ součet počtu TU průměrného denního výdeje na dobu 2 měsíců

0	A	B	AB
300	500	200	200

- ▶ Minimální zásoba plazmy pro klinické použití
 - ▶ součet počtu TU průměrného denního výdeje na dobu 1 měsíce





- ▶ 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 – dodací list, příp. výsledek předtransfuzního vyšetření
- ▶ příbalový leták (TP = léčivo)
- ▶ ZTS
 - ▶ výdej TP pro hemoterapii pro daného pacienta
 - ▶ prodej jiným ZTS a KB


Odběr

Výroba TP

Příjem TP
na skladSkladování
TP

Výdej TP


Transport
TP

 FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO	FN Brno, Transfuzní a tkáňové oddělení (LEITTO), Jihlavská 20, 625 00 Brno
	Telefon Laboratoř II - Imunohematologie: 5 3223 2545 Telefon expedice: 5 3223 2626

ŽÁDANKA O VÝDEJ TRANSFUZNÍCH PŘÍPRAVKŮ

Jméno, příjmení, rodné číslo pojištěnce: <div style="text-align: right;">ŠÍTEK</div>	Zdravotní pojišťovna: Diagnóza: Datum:	Požaduje (IČP, telefon, adresa, NS): <div style="text-align: right;">RAZÍTKO</div>	

Krevní skupina PACIENTA:	Transplantace kostní dřeně (kmenových buněk):			
	Datum transplantace:	Krevní skupina DÁRCE:		

Požadavek (uvedte)	Počet	Pediatrická jednotka	Ozáření	Deleukotizace	Promyti
ERYTROCYTY	TU	ano <input type="checkbox"/>	ano <input type="checkbox"/>	ano <input type="checkbox"/>	ano <input type="checkbox"/>
TROMBOCYTY	TD	ano <input type="checkbox"/>	ano <input type="checkbox"/>	ano <input checked="" type="checkbox"/>	ano <input type="checkbox"/>
PLAZMA	TU	<i>Jméno a podpis lékaře</i> 			
JINÉ (uvedte):					

Odběr

Výroba TP

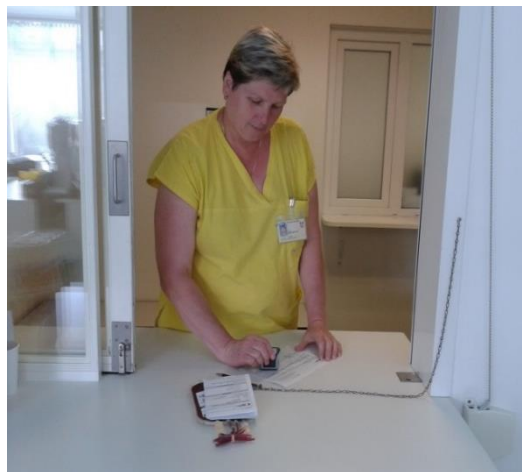
Příjem TP
na sklad

Skladování
TP

Výdej TP

Transport
TP

- ▶ Výdej ze skladu expedice
 - ▶ Kontrola TP
 - ▶ Kontrola dokumentace
 - ▶ Kontrola a výdej v IS
 - ▶ Předání k transportu



Odběr

Výroba TP

Příjem TP
na sklad

Skladování
TP

Výdej TP

Transport
TP

- ▶ během transportu musí být dodrženy skladovací podmínky pro jednotlivé typy TP
- ▶ dobu přepravy omezit na minimum
- ▶ přepravní boxy vytemperované dle typu TP, označené, chrání TP před poškozením během přepravy



Odběr

Výroba TP

Příjem TP
na sklad

Skladování
TP

Výdej TP

Transport
TP

- ▶ skladovací podmínky během transportu jsou monitorovány, pravidelně kontrolovány a validovány
- ▶ skladování a přeprava **mimo teplotní limit** - havarijní mimořádné situace - o dalším použití TP/meziproduktů **rozhoduje kvalifikovaná osoba ZTS**



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** - nevýhoda: část leukocytů již rozpadlých (uvolněny vasoaktivní látky...)
 - ▶ **Laboratorní filtrace** - sekundární výroba, provádí se na skladovaných TP za standardních podmínek (proškolený personál, stabilní teplota prostředí, doba filtrace), výběr TP do 10-ti dnů po odběru, expirace se nezkracuje
 - ▶ **bed-side filtrace** = deleukotizace u lůžka pacienta - méně bezpečná, nelze standardizovat, riziko těžké hypotenze s rozvojem šokového stavu (uvolnění bradykininu)
-
- ▶ **EBR** – $1,2 \times 10^9$ leukocytů
 - ▶ **ERD** – 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, hematologičtí 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 lymfocytů, zablokováním jejich proliferační aktivity (rozbití DNA)
 - ▶ U ozářených ery TP se zkracuje expirace na max. 14 dnů od ozáření a zároveň max. do 28 dnů od odběru
- ▶ ozáření TP nenahrazuje deleukotizaci a tato dávka neničí žádná krví přenosná agens

Ozařování TP

Indikace

- ▶ primární nebo sekundární imunologický defekt
- ▶ orgánové transplantace a transplantace křetvorných 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 (uzavřený systém výroby)
- ▶ nový TP → nové číslo TP (jedinečné)



Dělení TP



- ▶ TP pro intrauterinní transfuzi (IUT) – intraumbilikální
 - ▶ ERD do 5 dnů stáří, ozářené (podat do 24h. od ozáření), úprava Htk na 0,70 – 0,85
 - ▶ KS kompatibilní s matkou i plodem, nesmí obsahovat antigen, proti kterému si matka vytvořila protilátku
- ▶ TP pro výměnnou transfuzi (exsanguinace)
 - ▶ ERD do 5 dnů stáří, ozářené (podat do 24h. od ozáření)
 - ▶ Erytrocyty k transfuzi se volí dle ABO kompatibility matky a novorozence, nesmí obsahovat antigen, proti kterému si matka vytvořila protilátku
- ▶ Pediatrické TP – s malým objemem pro transfuzi novorozencům a dětem
 - ▶ Erytrocyty: pediatrickou dávku lze připravit rozdělením 1 TU v množství odpovídajícím váze dítěte
 - ▶ Trombocyty: pediatrická dávka vzniká standardním rozdělením 1 TD na dvě rovnocenné poloviny o objemu cca 100 ml

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
- ▶ zkrácení expirace:
 - ▶ trombo - do 24 hod. od promytí,
 - ▶ ery – otevřený systém do 24 hod, uzavřený systém dle validace (5 dní)
- ▶ „ERYTROCITY PROMYTÉ“ 40gHb, htk 0,50-0,70, 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