

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) ve znění pozdějších předpisů
 - ▶ **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 směsi plazmy od tisíců osob (albumin, IVIG, AT III, fibrinogen, koagulační faktory 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, FVIII)
 - ▶ Rozpouštědlo pro rekonstituci: Aqua pro iniectione

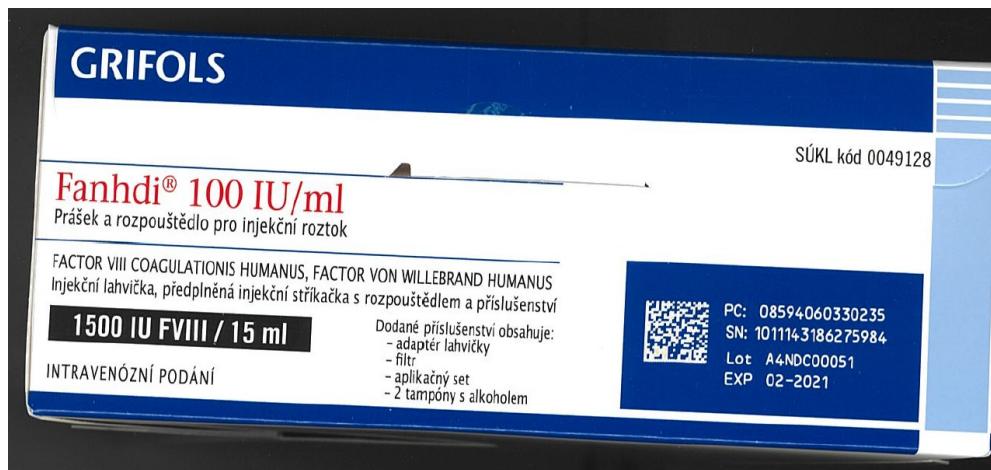
Krevní deriváty - skladování

- ▶ 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)
 - ▶ 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
(seznam přijímaných TP – převodka, dod. list)
- ▶ 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

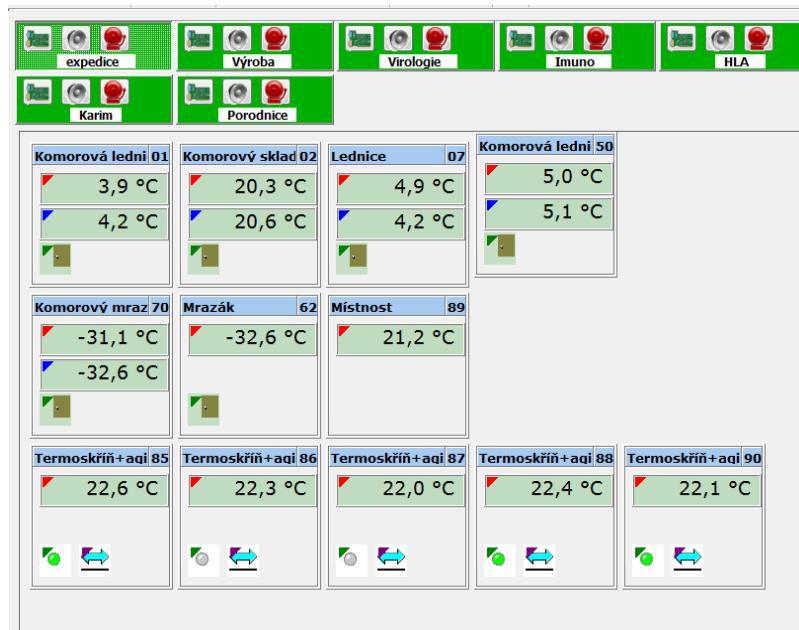
Příjem TP
na sklad

Skladování
TP

Výdej TP

Transport
TP

Monitorování skladovacích prostor



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

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

Trombocytové TP

Teplota:

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

Doba skladování:

5-7dnů 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

Plazmové TP

Teplo:

-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

Plazma pro klinické použití

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

KP = kryoprotein (*nahrazeno specifitější léčbou KD*)

- ▶ 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, fXIII, fibronektin

Plazma rekonvalescentní anti-SARS-CoV2

- ▶ Získaná od dárců s protilátkami po prodělaném COVID-19
- ▶ Titr virus neutralizačních protilátek ≥ 160 ;

(stanovení - VNT či korelující serologické testy (a-CoV2 S))

Granulocyty

Teplo:

Od +20°C do +24°C

Doba skladování:

- krátkodobě, **určeny k okamžitému podání**, max. do půlnoci dne následujícího po odběru/darování
- **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!

Kryokonzervace

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

- Provádí ÚVN Praha

Teplosta 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:

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

Kryokonzervace

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 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 sklad

Skladování
TP

Výdej TP

Transport
TP



FN Brno, Transfuzní a tkáňové oddělení (LETTO), 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: <small>ŠTÍTEK</small>	Zdravotní pojišťovna: Diagnóza: Datum:	Požaduje (IČP, telefon, adresa, NS): <small>RÁZTKO</small>
-----------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------

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

Požadavek (uveďte)	Počet ...	Pediatrická jednotka	Ozáření	Deleukoritika	Promytí
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 (uveďte):					

Odběr

Výroba TP

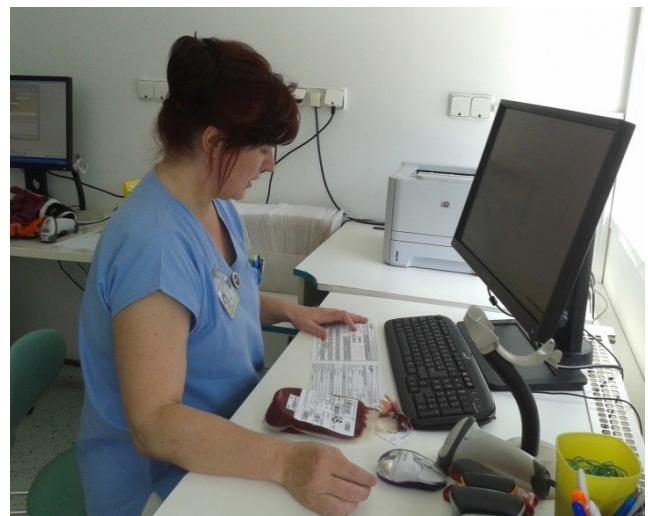
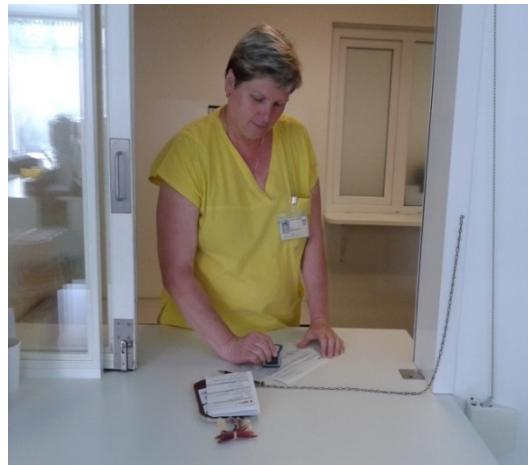
Příjem TP
na sklad

Skladování
TP

Výdej TP

Transport
TP

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





- ▶ 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



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 mimorádné 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, exspirace 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, 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



- ▶ představuje účinnou prevenci proti TA-GvHD (*transfusion associated graft versus host disease* = s transfuzí spojená reakce štěpu proti hostiteli), která 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 exspirace na max. 14 dnů od ozáření a zároveň max. do 28 dnů od odběru
- ▶ ozáření TP nenahrazuje deleukotizaci ani patogenii inaktivaci (tato dávka není 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 (uzavřený systém výroby)
- ▶ nový TP → nové číslo TP (jedinečné)

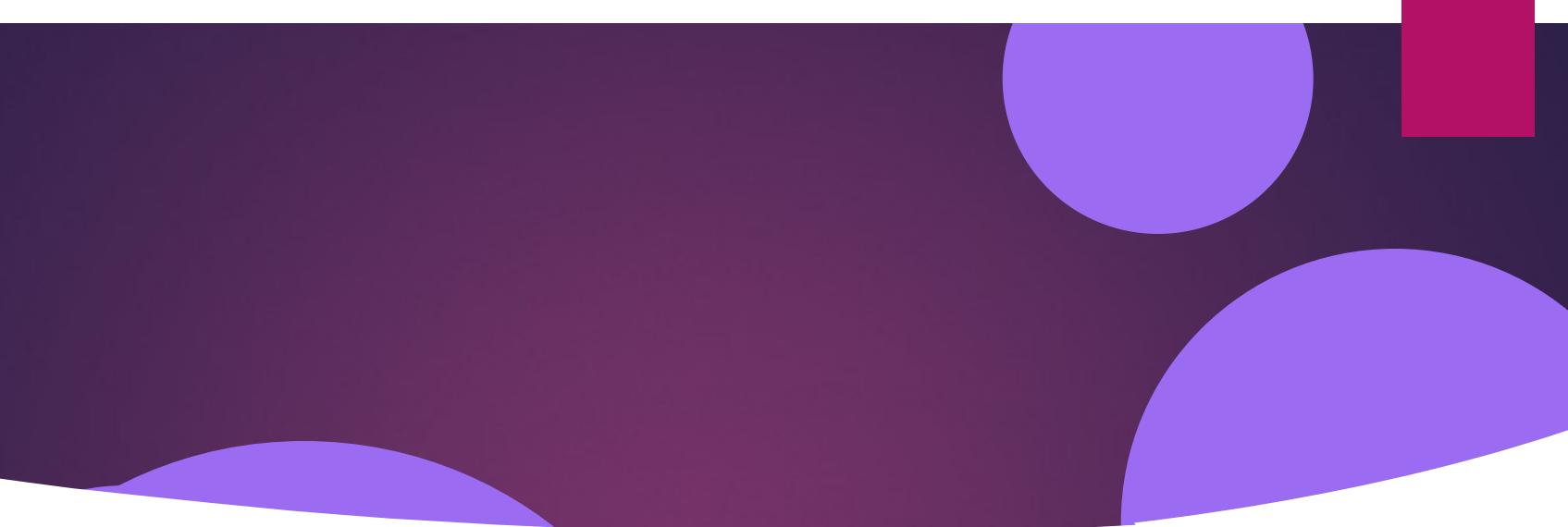


Dělení TP

- ▶ 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 (exsangvinace)
 - ▶ ERD do 5 dnů stáří, ozářené (podat do 24h. od ozáření)
 - ▶ Erytrocyty k transfuzi se volí dle AB0 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 rozdelením 1 TU v množství odpovidajícím váze dítěte
 - ▶ Trombocyty: pediatrická dávka vzniká standardním rozdelením 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 exspirace:
 - ▶ trombo - do 24 hod. od promytí,
 - ▶ ery – otevřený systém do 24 hod, uzavřený systém dle validace (5 dní)
- ▶ „ERYTROCYTY 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