



Skladování a přeprava krve, krevních složek, suroviny pro další výrobu a transfuzních přípravků

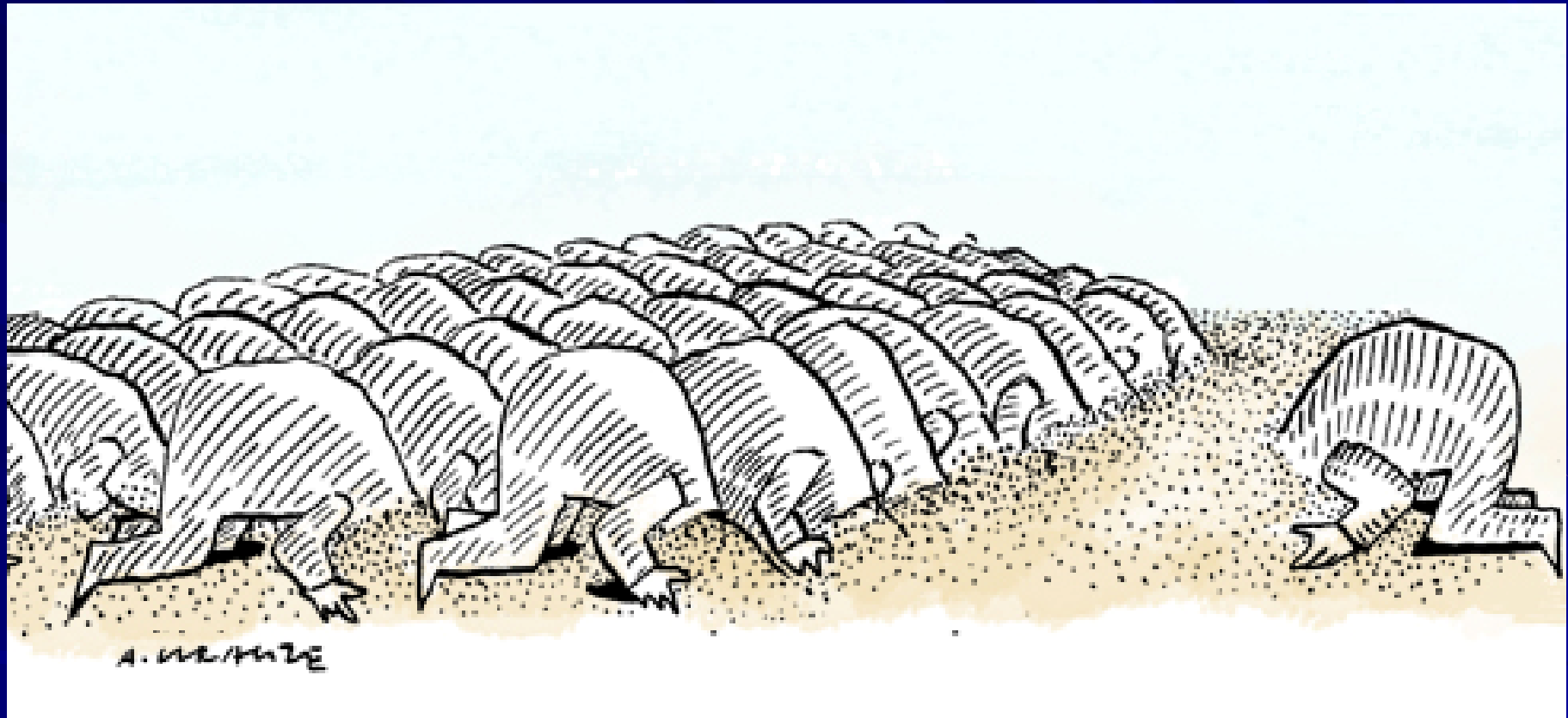
**Jiří Masopust
Masarykova nemocnice v Ústí n. L.**



Úvod

- **velká variabilita postupů mezi pracovišti**
- **nejistota u inspekci, auditů**
- **vyhláška, Guide - obecné**



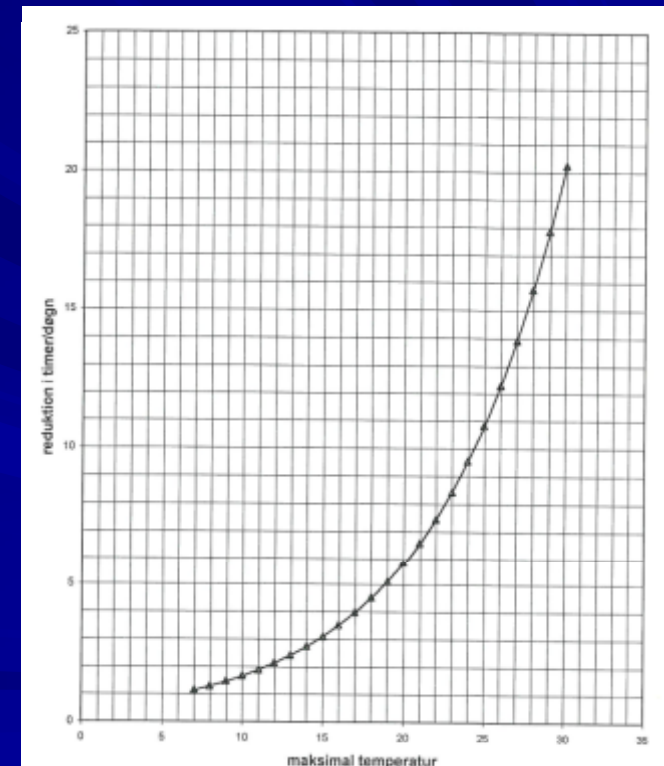




Dánská cesta

- skladování či transport erytrocyt. TP

- $\downarrow \text{exspirace} = t \times 3,5^{\frac{T-6}{10}}$
- t = doba (hod. či dny) nad limitem
- T = nevyšší naměřená teplota
- max. 26 °C





Zdroje

- vyhláška, Guide
- doporučený postup firmy Baxter
- Guidelines UK
- European Pharmacopoeia
- Pokyn EK 2013/C343/01
- veřejná diskuse (web, SÚKL, zprac. plazmy)
- omezeně in vitro a in vivo studie
- zdravý rozum, zkušenosti



Obecné požadavky

- **validace**
- **celistvost, doba použitelnosti**
- **písemné postupy**
- **kontrola při příjmu**
- **autologní odděleně**



Obecné požadavky

- **měření** teplot v desetínách °C
- **hodnocení** teplot v celých °C
- zaokrouhlování podle pravidel
- **havárie systému:** min.-max.
teploměr, á 6 hod., lze v celých °C



Skladování Zařízení a prostory

- náhradní zdroj
- přehledné
- homogenní teplotní distribuce
- havarijní předpisy



Skladování

Monitorování teploty

- kontinuální (min. á **15** minut)
- umístění snímačů (v roztoku, 1 nebo 2, kritické místo dle teplotní mapy, $\geq$ **2 m** H+D)
- snímač třepačky
- snímač otvírání dveří
- kalibrace / rekaliibrace měřidel ($\leq$ **24 M**)



Skladování Alarm

- světelný + zvukový
- nastavení limitů (mrazáky o 2 °C, odtávací fáze, ostatní požadované teploty)
- pravidelné testování (min. **1x týdně**)



Validace / kvalifikace

- **Snímače:** podle velikosti prostoru ($\geq 2 \text{ m}$ H+D, $\geq 4 \text{ m}^2$ rohy+střed)
*skříně (instalační = všechny police, revalidace = 3);
komory min. 8; vzdálenosti od stěn, stropu, podlahy;
ne v médiu; 3bodová kalibrace*
- **Doba: všechny fáze kolísání teploty**
(kompresor, odtávací fáze) (24 h., 12 h., 2 h.);
simulace rutinního provozu
mrazicí komory: havarijní test (do $-5 \text{ }^{\circ}\text{C}$)



Validace / kvalifikace

- **Prostor:** instalační = prázdný; revalidace = přibližné zaplnění do protokolu
- **Frekvence: 1x / 5 let**
(kompresor, řídicí jednotka;
přestavba, výparník)
- **Určit kritická místa:** umístit monitorovací snímač



Přeprava





Přeprava krve / krevních složek

- **Teplota:** 20-24 °C (≥ 18 °C - trombocyty)
- **Doba:** až 24 hodin
- **Boxy:** validované; označené
pasivní (předchladiť); aktivní (stejnoměrné proudění vzduchu)
- **Auto:** řízený tepelný režim, validováno
- **Krevní vzorky:** odděleně; 2-8 °C
- **Monitorování:** ideálně vše (ev. validace, dodržení přeprav. podmínek $\cong$ validaci, 1x měsíčně namátkově)



Přeprava TP

- **Teplota:** co nejbližší skladování
- **Doba:** co nejkratší (validace)
- **Boxy:** validované; označené; předem vychladit/ohřát; led ne v kontaktu s TP
- **Monitorování:** stejně jako u přepravy krve
 - Rekalibrace snímačů: ≤ 12 M



Přeprava – validace boxů

- Určit limity (počet, teplota, doba)
- **Kapacita:** krev = max., TP = 1
- Při limitních teplotách okolí
- **Revalidace:** při změně



Přeprava – validace auta

- **Instalační kvalifikace:** teplotní mapa; min. 8 snímačů 10-20 cm od stěn, stropu a podlahy; doba = nejdelší předpokládaná; za letních a zimních podmínek; kritické místo pro monitorovací snímač
- sledování každého transportu 1 rok (max. a min. teploty okolí)
- **revalidace:** 1x za 2 roky, ne u průběžného sledování; servisní zásah, změna specifikace



Limity

$$\begin{aligned}\lim_{x \rightarrow (-\frac{\pi}{2})^+} \left(\frac{\ln(\cos(2x))}{\sin(x)} \right) &= \left\langle \frac{\ln(\cos((-\pi/2)^+))}{\sin(-\pi/4)} = \frac{\ln(0^+)}{-1/\sqrt{2}} \right\rangle = \infty \\ \Rightarrow \lim_{x \rightarrow (-\frac{\pi}{2} + 2k\pi)^+} (f(x)) &= e^{\lim_{x \rightarrow (-\frac{\pi}{2})^+} \left(\frac{\ln(\cos(2x))}{\sin(x)} \right)} = e^{\infty} = \infty, \\ \lim_{x \rightarrow 0^-} \left(\frac{\ln(\cos(2x))}{\sin(x)} \right) &= \left\langle \frac{\ln(\cos(0))}{\sin(0^-)} = \frac{0}{0} \Rightarrow \text{PH} \right\rangle \\ &= \lim_{x \rightarrow 0^-} \left(\frac{\frac{1}{\cos(2x)} \cdot (-\sin(2x)) \cdot 2}{\cos(x)} \right) = \lim_{x \rightarrow 0^-} \left(\frac{-2 \sin(2x)}{\cos(x) \cos(2x)} \right) = 0 \\ \Rightarrow \lim_{x \rightarrow (2k\pi)^-} (f(x)) &= e^{\lim_{x \rightarrow 0^-} \left(\frac{\ln(\cos(2x))}{\sin(x)} \right)} = e^0 = 1, \\ \lim_{x \rightarrow 0^+} \left(\frac{\ln(\cos(2x))}{\sin(x)} \right) &= \left\langle \frac{\ln(\cos(0))}{\sin(0^+)} = \frac{0}{0} \Rightarrow \text{PH} \right\rangle \\ &= \lim_{x \rightarrow 0^+} \left(\frac{\frac{1}{\cos(2x)} \cdot (-\sin(2x)) \cdot 2}{\cos(x)} \right) = \lim_{x \rightarrow 0^+} \left(\frac{-2 \sin(2x)}{\cos(x) \cos(2x)} \right) = 0 \\ \Rightarrow \lim_{x \rightarrow (2k\pi)^+} (f(x)) &= e^{\lim_{x \rightarrow 0^+} \left(\frac{\ln(\cos(2x))}{\sin(x)} \right)} = e^0 = 1, \\ \lim_{x \rightarrow (\frac{\pi}{2})^-} \left(\frac{\ln(\cos(2x))}{\sin(x)} \right) &= \left\langle \frac{\ln(\cos((\pi/2)^-))}{\sin(\pi/4)} = \frac{\ln(0^+)}{1/\sqrt{2}} \right\rangle = -\infty \\ \Rightarrow \lim_{x \rightarrow (\frac{\pi}{2} + 2k\pi)^-} (f(x)) &= e^{\lim_{x \rightarrow (\frac{\pi}{2})^-} \left(\frac{\ln(\cos(2x))}{\sin(x)} \right)} = e^{-\infty} = 0.\end{aligned}$$



Skladování TP - limity

- Ery: 2-6 °C 28-49 dní; trombo: 20-24 °C 5(7) dní; granulo: 20-24 °C 24 h.
- kryokonzervace (Ery 30 let, trombo 2 r., plazma 3 roky)
- ozářené
- trombocyty po rozmražení do 12 h. na třepačce



Přeprava TP - limity

- **erythrocyty: 2-10 °C < 24 h.
2-6 °C i déle**
- **plazma: < -25 °C; < -20 °C (do 6 h.)**
- **trombocyty: 20-24 °C, do 10 h.
bez třepání**



Skladování mimo limit

- **Jen mimořádně!; kumulativně; nesumovat**
- **ERY: $< 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ = likvidace**
 - 1-2 $^{\circ}\text{C}$; 7-10 $^{\circ}\text{C}$ do 24 h. = bez zkrácení;**
 - 7-10 $^{\circ}\text{C}$ do 72 h. zkrátit o 7 dní**
 - nad 72 h. = likvidace**
 - 11-15 $^{\circ}\text{C}$ do 6 h. zkrátit o 7 dní**
 - do 48 h. zkrátit o 14 dní**
 - nad 48 h. = likvidace**
 - 16-25 $^{\circ}\text{C}$ do 6 h. zkrátit na 48 h.**
 - ostatní likvidace**



Studie PK, ETP

- **in vitro:** volný Hb, K^+ , Hkt, , ATP, 2,3-DPG

Strauss (1974) PK v ACD-A = 20 dní při 10 °C; 10 dní při 15 °C, 4 dny při 20-25 °C

Shields (1970) PK v ACD-A 28 dní 10 °C $\cong$ 4 °C

Reid (1999) ETP v AS-5 24 h. při 25 °C = ↓ o 12 dní

- **in vivo:** obnova a přežívání

Reid (1999) 24 h. při 25 °C = ↓ o 12 dní

- **růst bakterií:** Saxena (1990) 2x á 6 hod. při 22 °C = neprokázaná kontaminace u 333 ETP



Skladování mimo limit

- **TROMBO: 18-19 °C/ 25-26 °C 12-24 h. = 24 h.**
25-26 °C přeprava = nezkracuje
skladování = co nejrychleji napravit
27-36 °C = podat ihned
nemožnost třepání = 24 h.
- vířivý fenomén



Skladování mimo limit

- **Klinická plazma + kryoprotein: -25 až -18 °C** do 72 h. kumulativně = nezkracuje se;
nad 72 h. = ↓ na 3 měsíce;
-18 až -5 °C do 72 h. 1x = nezkracuje se
ostatní = likvidace
- **Plazma pro další výrobu: -20 až -15 °C** do 72 h. kumulativně, **-15 až -5 °C** do 72 h. 1x = nezkracuje se; ostatní = likvidace
- (USA $\leq$ -18 °C 12 M.)



Závěr

- 11. doporučení STL
- konsenzuálně obtížné
- **omezená data založená na důkazech**
- akceptace SÚKL + zpracovatelé plazmy





Děkuji za pozornost.