**Preporuke za pripravu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka**

Preporuka br. R (95) 15

17. izdanje

Europski direktorij za kvalitetu u medicini i zdravstvu

Preporuke za pripravu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka izdaje Direktorat za kvalitetu u medicini i zdravstvu Vijeća Europe (EDQM).

Sva prava dodijeljena prema Međunarodnoj konvenciji za autorska prava posebno su rezervirana za Vijeće Europe i svako reproduciranje ili prevođenje zahtjeva pisani pristanak izdavača.

Direktor publikacije: Dr. S. Keitel

Izgled stranica i naslovna strana: EDQM

Europski direktorat za kvalitetu u medicini i zdravstvu (EDQM)

Vijeće Europe

7, allée Kastner

CS 30026

F – 67081 STRASBOURG

FRANCUSKA

Web stranica: [www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)

Naručivanje: [www.edqm.eu/store](http://www.edqm.eu/store)

*FAQs* & EDQM *HelpDesk*: [www.edqm.eu/hd](http://www.edqm.eu/hd)

ISBN 978-92-871-7637-0

© Vijeće Europe, 2013

**Predgovor**

Osnovano 1949., Vijeće Europe je najstarija i najveća europska institucija i trenutno broji 47 država članica[[1]](#footnote-1). Jedan od njegovih osnovnih principa je rast suradnje između država članica radi unaprjeđenja kvalitete života svih stanovnika Europe.

U kontekstu suradnje između vlada zemalja članica u području zdravlja, Vijeće Europe stalno bira etičke probleme kao predmet studije. Jedno od najvažnijih takvih načela odnosi se na nekomercijalne humane tvari, tj. krv, organe i tkiva.

Glede transfuzije krvi, suradnja među državama članicama započela je još 1950-ih. Od početka su aktivnosti bile nadahnute slijedećim vodećim načelima: promocijom dobrovoljnog davanja krvi bez naknade, uzajamnom pomoći, optimalnim iskorištavanjem krvi i krvnih pripravaka te zaštitom davatelja i primatelja.

Prvi rezultat ove suradnje bilo je prihvaćanje Europskog sporazuma o razmjeni terapijskih tvari ljudskog porijekla (*European Treaty Series*, Br. 26) 1958. Slijedio je Europski sporazum o razmjeni reagensa za određivanje krvnih grupa (*European Treaty Serie*s, Br. 39) i reagensa za tipiranje tkiva (*European Treaty Series*, Br. 84) 1962. i 1976.

Oko ova tri sporazuma Vijeće Europe je ustanovilo program transfuzije krvi čiji je cilj osigurati dobru kvalitetu krvi i krvnih pripravaka.

Od tada je Vijeće Europe usvojilo brojne preporuke koje pokrivaju etičke, socijalne, znanstvene i aspekte obuke na području transfuzije krvi.

Dok su sporazumi obvezujući za države koje ih ratificiraju, preporuke su izjave o načelima namijenjene vladama, a koje predlažu zajednički način djelovanja koji treba slijediti. Glavne preporuke su Preporuka br. R (88) 4 o odgovornosti institucija odgovornih za zdravlje u području transfuzije krvi ili Preporuka br. R (95) 15 od koji se sastoji tehnički dodatak Preporukama za uporabu, pripravu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka.

Rad na preporukama Preporuka br. R (95) 15 započeo je 1986. kada je *Select Committee of Experts on Quality Assurance in Blood Transfusion Services* izdao prijedlog osiguranja kvalitete u ustanovama koje se bave transfuzijom.

Na osnovi ovog prijedloga ovo tijelo stvorilo je još opsežniji dokument nazvan „Preporuke za uporabu, pripravu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka“ (u nastavku „Preporuke“). Trenutni uspjeh i prihvaćenost ovog dokumenta bili su takvi da ga je *Committee of Ministers* prihvatio kao tehnički dodatak preporukama koje će tada postati Preporuka br. R (95) 15.

Svrha ovih preporuka i njihovog tehničkog dodatka je da transfuzijskim ustanovama pruži set standarda i principa koji se odnose na pripravu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka. Preporuke pokrivaju sve krvne pripravke koji se proizvode u ovlaštenim zdravstvenim ustanovama za proizvodnju krvnih pripravaka (u daljnjem tekstu „banke krvi“) a namjera im je da budu temelj za Standardne operativne protokole (Radne upute).

Preporuka br. R (95) 15 ne pokriva proizvode iz plazme dobivene frakcioniranjem. Što se tiče proizvoda dobivenih iz plazme, tehnička strana postupka je obrađena u Europskoj farmakopeji, a u Europskoj uniji postoji opsežna legislativa koja se odnosi na farmaceutske proizvode uključujući i proizvode dobivene iz plazme.

Obzirom da Vijeće Europe izdaje Preporuke za sigurnost i osiguranje kvalitete za organe, tkiva i stanice (sada u svom trećem izdanju) sve što se odnosi na hematopoetske progenitorske stanice ne nalazi se u Preporukama za pripravu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka.

27. siječnja 2003., Europska unija usvojila je Direktivu 2002/98/EC za postavljanje standarda kvalitete i sigurnosti prikupljanja, testiranja, prerade, skladištenja i distribucije ljudske krvi i krvnih pripravaka. Što se tiče tehničkih zahtjeva koji se postavljaju Člankom 29 spomenutih Direktiva, Europska komisija i Vijeće Europe rade zajedno da bi osigurali da su ovi zahtjevi podudarni s Preporukama.

Od 15. izdanja Preporuka, sadržaj je podijeljen u dva dijela. Prvi, nazvan Načela, sadrži osnovne informacije koje treba imati na umu pri oblikovanju odluka o politici kao i o aspektima edukacije. Ovaj dio daje informacije „zašto i kako“. Također se odnosi na novine koje još nisu ugrađene u standarde dajući napredne informacije o tehničkim promjenama u području transfuzije krvi. Predviđeno je da se u slijedećim izdanjima Preporuka dio Načela dalje proširi neovisno o promjenama u tehničkom smislu.

Drugi dio, nazvan Standardi, sadrži ono što se smatra „minimalnim standardima“ usklađujući se s Europskom farmakopejom i direktivama Europske Komisije. Namjena mu je pomoći prenijeti druge nadležnosti u zakonske dokumente. Standardi kažu „što mora biti učinjeno“.

Dok banke krvi u zemljama članicama EU moraju poštovati legislativu proizišlu iz direktiva Europske komisije, namjena ovih Preporuka je da olakša trajni proces poboljšanja u pripravi, uporabi i osiguranju kvalitete krvnih pripravaka kroz edukaciju i dostupnost neobaveznih preporuka. Preporuke tako nude dodatne informacije i smjernice o najboljim praktičnim pristupima u skladu s trenutnim znanstvenim dostignućima i mišljenjima stručnjaka. U bilo kojem trenutku primjena ovih preporuka može se razlikovati među zemljama članicama i pojedinim bankama krvi. Moguće je koristiti različite postupke, pristupe i standarde.

Preporuka br. R (95) 15 također izjavljuje da će njen tehnički dodatak, Preporuke, biti ažuriran redovito da bi održao korak sa znanstvenim napretkom. Ovaj zadatak dobio je *European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS), a Steering Committee of the Council of Europe* nastavljajući aktivnosti u području transfuzije krvi. *The European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare* (EDQM)[[2]](#footnote-2) upravlja znanstvenim sekretarijatom za ove aktivnosti.

Ovo je 17. izdanje Preporuka i sadrži amandmane koji uzimaju u obzir komentare proizišle iz javnih konzultacijskih postupaka u kojima učestvuju institucije odgovorne za zdravlje kao i zainteresirane strane.

Ovo 17. izdanje Preporuka nadalje učvršćuje Preporuke za banke krvi i bolničke transfuzijske jedinice za primjenu sustava upravljanja kvalitetom kao rezultat suradnje Vijeća Europe i europske komisije s ciljem razvijanja zajedničkih europskih standarda. Detaljna načela i preporuke za dobru proizvođačku praksu (DPP), kao što se navodi u članku 47 Direktive 2001/83/EC, ugrađeni su u dio koji se odnosi na principe. Poglavlje 1 Standarda i Načela restrukturirani su da bi održavali strukturu DPP-a.

Ove aktivnosti osigurale su inicijalnu osnovu za razvoj smjernica dobre prakse spomenutih u članku 2 Direktive 2005/62/EC.

Osim toga, stvoren je i Dodatak Preporukama identificirajući elemente upravljanja sustavom kvalitete koje banke krvi i bolničke transfuzijske jedinice moraju poštovati. To će osigurati da se zajednički standardi ne primjenjuju samo u zemljama članicama EU, nego i šire od strane *Member States parties to the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia of the Council of Europe*.

Daljnji razvoj teksta 17. izdanja Preporuka odvijao se uz asistenciju dvije ekspertne radne grupe pod zaštitom CD-P-TS. Prva grupa (GTS) je već razvijala 16. izdanje dok se druga novostvorena grupa bavila posebnim pitanjima primjene zahtjeva za sistem upravljanja kvalitetom namijenjen bankama krvi. Posebno treba biti zahvalan svim ovim ekspertima na njihovom doprinosu i voditeljima na njihovoj posvećenosti. U dodatku se nalazi detaljna lista koja prikazuje sastav ovih radnih grupa. Također treba odati priznanje svim učesnicima javnih rasprava i članovima CD-P-TS koji su dali mnoge konstruktivne komentare.

Izradu i izdavanje 17. izdanja Preporuka unutar EDQM-a koordinirali su Marie-Emmanuelle Behr-Gross, Marta López-Fraga i Guy Rautmann uz pomoć Isabelle Ehrhart, Catherine Mischler i Ahlem Sanchez.

**Europski odbor (djelomični sporazum)**

**za transfuziju krvi (CD-P-TS)**

**Predsjednik**

NORDA Rut

Klinisk immunologi och transfusionsmedicin

Uppsala University Hospital

Akademiska Sjukhuset, ing 61

S – 751 85 UPPSALA

E-mail: [rut.norda@akademiska.se](mailto:rut.norda@akademiska.se)

**Članovi**

**Austrija**

SCHENNACH Harald

Central Institute for Blood Transfusion and Immunology (ZIB)

TILAK – University Clinics – Regional Hospital

Anichstrasse 35

AT – 6020 INNSBRUCK

E-mail : [harald.schennach@uki.at](mailto:harald.schennach@uki.at)

KURZ Johann

Federal Ministry of Health

Radetzkystrasse, 2 – Unit III A 2

AT – 1030 WIEN

E-mail: [johann.kurz@bmg.gv.at](mailto:johann.kurz@bmg.gv.at)

**Belgija**

MUYLLE Ludo

Federal Agency for Medicines and Health Products

Eurostation Blok II – 8th Floor

Place Victor Hugo Horta 40

B – 1060 BRUSSELS

E-mail: [ludo.muylle@fagg-afmps.be](mailto:ludo.muylle@fagg-afmps.be)

**Bosna** **i Hercegovina**

HADZIC Hasija

Blood Transfusion Institute F BIH

Cekalu 5A 86

BA – 71000 SARAJEVO

E-mail: [hadzich@ztmfblh.ba](mailto:hadzich@ztmfblh.ba)

**Bugarska**

MASHAROVA Natalia

National Centre of Transfusion Haematology

112, Bratia Miladinovi St.

BG – 1202 SOFIA

E-mail: [Nathalie\_54@abv.bg](mailto:Nathalie_54@abv.bg)

**Hrvatska**

VUK Tomislav

Croatian Institute of Transfusion Medicine

Petrova 3

HR – 10 000 Zagreb

E-mail: [tomislav.vuk@hztm.hr](mailto:tomislav.vuk@hztm.hr)

**Cipar**

KIOUPI Stala

Cyprus Ministry of Health

Medical and Public Health Services

Giorgio Prodromou 1 and Hilonos 17

CY – 1449 NICOSIA

E-mail: [s.kioupi@cytanet.com.cy](mailto:s.kioupi@cytanet.com.cy)

**Češka** **Republika**

TUREK Petr

Thomayer Hospital

Videnskà, 800

CZ – 140 59 PRAHA 4

E-mail: [petr.turek@ftn.cz](mailto:petr.turek@ftn.cz)

**Danska**

HANSEN Morten Bagge

Blood Transfusion Centre

Righospitalet

Blegdamsvej, 9

DK – 2100 COPENHAGEN

E-mail: [morten.bagge.hansen@regionh.dk](mailto:morten.bagge.hansen@regionh.dk)

KRISTENSEN Marianne

Danish Health and Medecines Authority

1, Axel Heides Gade

DK – 23000 S – COPENHAGEN

E-mail: [mkr@sst.dk](mailto:mkr@sst.dk)

**Estonija**

KULLASTE Riin

North Estonia Medical Centre’s Blood Centre

2 Adala Street

EE – 10614 TALLINN

E-mail: [riin.kullaste@regionaalhaigla.ee](mailto:riin.kullaste@regionaalhaigla.ee)

**Finska**

KRUSIUS Tom

Red Cross Finanld

Blood Service

Kivihaantie, 7

FI – 00310 HELSINKI

E-mail: [tom.krusius@bts.redcross.fi](mailto:tom.krusius@bts.redcross.fi)

**Makedonija**

DUKOVSKI Risto

Office of the Republic Macedonia of Blood Transfusion

National Institute for Transfusion Medicine

Vodnjanska, 17

MK – 1000 SKOPJE

E-mail: [dukovski50@gmail.com](mailto:dukovski50@gmail.com)

**Francuska**

GARRAUD Olivier

EFS – Etablissement Français du Sang Auvergne-Loire

25, boulevard Pasteur

FR – 42023 SAINT-ETIENNE

E-mail: [olivier.garraud@efs.sante.fr](mailto:olivier.garraud@efs.sante.fr)

CHARPAK Yves

EFS – Etablissement Français du Sang

20 avenue du Stade de France

FR – 93218 LA PLAINE SAINT DENIS CEDEX

E-mail : [yves.charpak@efs.sante.fr](mailto:yves.charpak@efs.sante.fr)

**Njemačka**

HEIDEN Margarethe (vice chair)

Paul Ehrlich Institut

Paul Ehrlich Strasse, 51-59

DE – 63225 LANGEN

E-mail: [margarethe.heiden@pei.de](mailto:margarethe.heiden@pei.de)

KELLER Konstantin

Federal Ministry of Health

DE – 53107 Bonn

E-mail: [116@bmg.bund.de](mailto:116@bmg.bund.de)

**Grčka**

POLITIS Constantina

Ministry of Health, National Bloo

Coordinating Haemovigilance Centre, Hellenic CDC

10 Averof Str,

GR – 10433 ATHENS

E-mail: [cpolitis@keelpno.gr](mailto:cpolitis@keelpno.gr)

DADIOTIS Loukas

General Hospital of Piraeus Tzaneio

GR –18536 PIRAEUS

E-mail: [aimodosia@tzaneio.gr](mailto:aimodosia@tzaneio.gr)

**Mađarska**

BAROTI TOTH Klara

Hungarian National Blood Transfusion Service

19-21 Karolina St.

HU – 1113 BUDAPEST

E-mail: [barotine.toth.klara@ovsz.hu](mailto:barotine.toth.klara@ovsz.hu)

**Irska**

O’RIORDAN Joan

Irish Blood Transfusion Service

National Blood Centre

James's Street

IE – DUBLIN 8

E-Mail: joan.o'riordan@ibts.ie.

**Italija**

GRAZZINI Giuliano

Italian National Blood Centre

Istituto Superiore di Sanità

Via Giano della Bella No 27

IT – 00162 ROME

E-mail: [giuliano.grazzini@iss.it](mailto:giuliano.grazzini@iss.it)

DE ANGELIS Vincenzo

Udine University Hospital

P. le S. Maria della Misericordia, 15

IT – 33100 UDINE

E-mail: [deangelis.vincenzo@aoud.sanita.fvg.it](mailto:deangelis.vincenzo@aoud.sanita.fvg.it)

**Latvija**

STEINERTE Anna

Latvian State Blood Donor Centre

Selpils street 6

LV – 1007 RIGA

E-mail: [anna.steinerte@vadc.gov.lv](mailto:anna.steinerte@vadc.gov.lv)

JURSEVICA Evelina

Center of Blood Donors

Selpils 6

LV – 1700 RIGA

E-mail: [evelina.jursevica@vadc.gov.lv](mailto:evelina.jursevica@vadc.gov.lv)

**Litva**

NAUJOKAITE Alvyda

Ministry of Health of the Republic of Lithuania

Vilniaus St., 33

LT – 01506 VILNIUS

E-mail: [alvyda.naujokaite@sam.lt](mailto:alvyda.naujokaite@sam.lt)

KALIBATAS Vytenis

National Blood Center

Zolyno Str. 34

LT – 10210 VILNIUS

E-mail: [v.kalibatas@kraujodonoryste.lt](mailto:v.kalibatas@kraujodonoryste.lt)

**Luksemburg**

COURRIER Paul

Centre de Transfusion sanguine de la Croix Rouge

luxembourgeoise

42 boulevard Joseph II

LU – 1840 LUXEMBOURG

E-mail: [paul.courrier@croix-rouge.l](mailto:paul.courrier@croix-rouge.l)

**Malta**

LASPINA Stefan

Mater Dei Hospital Blood Bank

Pathology Department, Block C, Level -1

MT – MSD 2090 TAL-QROQQ

E-Mail: [stefan.laspina@gov.mt](mailto:stefan.laspina@gov.mt)

**Crna** **Gora**

RASOVIC Gordana

Institute for Blood Transfusion of Montenegro

Dzona Dzeksona BB

ME – 81000 PODGORICA

E-mail: [gordana.rasovic@ztkcg.me](mailto:gordana.rasovic@ztkcg.me)

**Nizozemska**

VAN DER POEL Cees

Medimuse

Kometeniaan 19

NL – 3721 BILTHOVEN

E-mail: [vdpoel@inter.nl.net](mailto:vdpoel@inter.nl.net)

DE WIT Jeroen

Sanquin Blood Supply

Plesmanlaan, 125

NL – 1006 CN AMSTERDAM

E-mail: [hjc.dewit@sanquin.nl](mailto:hjc.dewit@sanquin.nl)

**Norveška**

FLESLAND Oystein

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PO Box 7004 St Olavs plass

NO – 0130 Oslo

E-mail: [oystein.flesland@nokc.no](mailto:oystein.flesland@nokc.no)

**Poljska**

POGLOD Ryszard

Institute of Haematology and Transfusion Medicine

Indiry Gandhi 14 st.

PL – 02-776 WARSAW

E-mail: [rpoglod@ihit.waw.pl](mailto:rpoglod@ihit.waw.pl)

**Portugal**

CHIN TAD MUON Mario

Centro de Sangue e da Transplantação de Coimbra

Quinta da Vinha Moura, São Martinho do Bispo

PT – 3041-861 COIMBRA

E-mail: [mario.chin@ipst.min-saude.pt](mailto:mario.chin@ipst.min-saude.pt)

**Rumunjska**

DOBROTA Alina Mirella

Regional Blood Transfusion Centre

St. Nicolas lorga, n 85

Constanta County

RO – 900587 CONSTANTA

E-mail: [alina\_mirella@yahoo.com](mailto:alina_mirella@yahoo.com)

**Srbija**

VASILJEVIC Nada

Ministry of Health

Direction of Biomedicine

Vladetina 1-3

RS – 11000 BELGRADE

E-mail: [vnada12345@gmail.com](mailto:vnada12345@gmail.com)

**Slovačka Republika**

ROSOCHOVA Jana

Narodna transfuzna sluzba SR

Limbova 3

SK – 833 14 BRATISLAVA

E-Mail: [rosochova@ntssr.sk](mailto:rosochova@ntssr.sk)

**Slovenija**

ROZMAN Primoz

Blood Transfusion Centre of Slovenia

Slajmerjeva 6,

SI – 1000 LJUBLJANA

E-mail: [primoz.rozman@ztm.si](mailto:primoz.rozman@ztm.si)

RAZBORSEK Irena

Blood Transfusion Centre of Slovenia

Slajmerjeva ulica 6

SI – 1000 LJUBLJANA

E-mail: [irena.razborsek@ztm.si](mailto:irena.razborsek@ztm.si)

**Španjolska**

VESGA CARASA Miguel

Centro Vasco de Transfusion y Tejidos Humanos

Barrio Labeaga S N

VIZCAYA

ES – 48960 GALDAKAO

E-mail: [MIGUELANGEL.VESGACARASA@osakidetza.net](mailto:MIGUELANGEL.VESGACARASA@osakidetza.net)

**Švedska**

STROM Helena

Socialstyrelsen

The National Board of Health and Welfare

SE – 106 30 STOCKHOLM

E-mail: [helena.strom@socialstyrelsen.se](mailto:helena.strom@socialstyrelsen.se)

**Švicarska**

Dr JUTZI Markus

Swissmedic

Hallerstrasse 7

CH – 3000 BERN 9

E-mail: [markus.jutzi@swissmedic.ch](mailto:markus.jutzi@swissmedic.ch)

MANSOURI TALEGHANI Behrouz

Croix Rouge Suisse

Service de la Transfusion Sanguine

Laupenstrasse, 37

CP 5510

CH – 3001 BERN

E-mail: [behrouz.mansouri@blutspende.ch](mailto:behrouz.mansouri@blutspende.ch)

**Turska**

ERTUGRUL ORUC Nigar

Blood Transfusion Centre

Diskapi Yildirim Beyazit

Training and Research Hospital

Ministry of Health

TR – 06110 ANKARA

E-mail: [nigarertugrul@gmail.com](mailto:nigarertugrul@gmail.com)

**Ujedinjeno** **Kraljevstvo**

MACLENNAN Sheila

NHS Blood and Transplant

Leeds Centre

Bridle Path

GB – LS15 7TW LEEDS

E-mail: [sheila.maclennan@nhsbt.nhs.uk](mailto:sheila.maclennan@nhsbt.nhs.uk)

**Promatrači**

**Albanija**

DURO Vjollca

Boulevard Bajram Curri

AL – 1001 TIRANA

**Armenija**

DAGHBASHYAN Smbat

Center of Heamatology

Ministry of Health

7, H. Nersisyan Str.

AM – 0017 YEREVAN

E-mail: [armhaem@gmail.com](mailto:armhaem@gmail.com)

**Australija**

SMITH Glenn

Office of Scientific Evaluation

136, Narrabundah Lane Symonston

PO Box 100

AU – ACT 2609 WODEN

E-mail: [glenn.smith@tga](mailto:glenn.smith@tga).gov.au

PROSSER Ian

Therapeutic Goods Administration Laboratories

136, Narrabundah Lane

AU –2606 SYMONSTON ACT

E-mail: [ian.prosser@tga.gov.au](mailto:ian.prosser@tga.gov.au)

**Kanada**

GANZ Peter R.

Health Canada

Centre for Blood and Tissues Evaluation

100 Eglantine Driveway

Tunneys Pasture

K1A 0L2

CA – AL0603C3 OTTAWA, CANADA

E-mail: [peter.ganz@hc-sc.gc.ca](mailto:peter.ganz@hc-sc.gc.ca)

AGBANYO Francisca

Centre for Biologics Evaluation

3rd floor, Room 3379 AL 0603C3

1000 Eglantine Driveway

K1A OKP

CA – OTTAWA, ONTARIO

E-mail: Francisca\_agbanyo@hc-sc.gc.ca

**Gruzija**

AVALISHVILI Levan

The Jo Ann Medical Centre

21, Lubliana St.

GE – 0159 TBILISI

E-mail: [levanavali@gmail.com](mailto:levanavali@gmail.com)

**Moldavija**

CEBOTARI Svetlana

National Blood Transfusion Centre

Str. Academi 11

MD – 2028 CHISINAU

E-mail: [cebotaris@mail.ru](mailto:cebotaris@mail.ru)

**Republika Bjelorusija**

POTAPNEV Michael

Belarusian Research and Production Centre

for Hematology – Tranfusiology

Dolginovski tract, 160

BY – 220053 MINSK

E-mail: [rspk@anitex.by](mailto:rspk@anitex.by)

**Ruska Federacija**

BOGDANOVA Vera

Federal medico-biological Agency, “ROSPLASMA”

Volokalamskoye shosse, 30,

RU – 109074 MOSCOW

E-mail: [bodgdanova@nic-itep.ru](mailto:bodgdanova@nic-itep.ru)

**Američka agencija za hranu i lijekove**

EPSTEIN Jay

Office of Blood Research and Review

1401 Rockville Pike

US – Rockville, MD 20852

E-mail: [jay.epstein@fda.hhs.gov](mailto:jay.epstein@fda.hhs.gov)

WILLIAMS Alan

HFM 370

1401 Rockville Pike

US – Rockville, MD 20852

E-mail: [alan.williams@fda.hhs.gov](mailto:alan.williams@fda.hhs.gov)

**Europska komisija**

VILLANUEVA Silvia

Unit 4 Substance of Human Origin and Tobacco Control

Rue Belliard 232

BE – 10140 BRUXELLES

E-mail: [silvia.villanueva@ec.europa.eu](mailto:silvia.villanueva@ec.europa.eu)

VAN DER SPIEGEL Stefaan

Unit 6 Health and Law and International Substances of Human

Rights

Froissart Straat 101

BE – 1040 BRUXELLES

E-mail: [stefaan.van-der-spiegel@ec.europa.eu](mailto:stefaan.van-der-spiegel@ec.europa.eu)

**Svjetska zdravstvena organizacija (glavno sjedište)**

DHINGRA Neelam

Blood Transfusion Safety

20, avenue Appia

CH – 1211 GENEVA 27

E-mail: [dhingran@who.int](mailto:dhingran@who.int)

PADILLA Ana

Biologicals

20, Avenue Appia

CH – 1211 GENEVA 27

E-mail: [padillaa@who.int](mailto:padillaa@who.int)

**Svjetska zdravstvena organizacija (Europa)**

HAFNER Valentina

Division of Health Systems and Public Health

UN City – Marmorvej 51

DK – 2100 COPENHAGEN

E-mail: [hafnerv@who.int](mailto:hafnerv@who.int)

**Upravni odbor Vijeća Europe za bioetiku (CDBI)**

GARANI-PAPADATOS Stamatia

National School of Public Health

196, Alexandras Avenue

GR – 11521 ATHENS

GREECE

E-mail: [sgarani@nsph.gr](mailto:sgarani@nsph.gr)

GEFENAS Eugenijus

Lithuanian Bioethics Committee

Didžioji str. 22,

LT – 01128 Vilnius

E-mail: [eugenijus.gefenas@mf.vu.lt](mailto:eugenijus.gefenas@mf.vu.lt)

**Članovi *ad hoc* grupe (GTS)**

**Predsjednik**

VAN DER POEL Cees

Medimuse

Kometeniaan 19

NL – 3721 BILTHOVEN

E-mail: [vdpoel@inter.nl.net](mailto:vdpoel@inter.nl.net)

**Članovi**

BAROTI TOTH Klara

Hungarian National Blood Transfusion Service

19-21 Karolina St.

HU – 1113 BUDAPEST

E-mail: [barotine.toth.klara@ovsz.hu](mailto:barotine.toth.klara@ovsz.hu)

BOGDANOVA Vera

Federal medico-biological Agency, “ROSPLASMA”

Volokalamskoye shosse, 30,

RU – 109074 MOSCOW

E-mail: [bodgdanova@nic-itep.ru](mailto:bodgdanova@nic-itep.ru)

CAZENAVE Jean-Pierre

EFS

10 rue Spielmann

FR – 67065 STRASBOURG

E-mail: [jeanpierre.cazenave@armesa.org](mailto:jeanpierre.cazenave@armesa.org)

DE ANGELIS Vincenzo

Udine University Hospital

P. le S. Maria della Misericordia, 15

IT – 33100 UDINE

E-mail: [deangelis.vincenzo@aoud.sanita.fvg.it](mailto:deangelis.vincenzo@aoud.sanita.fvg.it)

DOBROTA Alina Mirella

Regional Blood Transfusion Centre

St. Nicolas lorga, n 85

Constanta County

RO – 900587 CONSTANTA

E-mail: [alina\_mirella@yahoo.com](mailto:alina_mirella@yahoo.com)

ERTUGRUL ORUC Nigar

Blood Transfusion Centre

Diskapi Yildirim Beyazit

Training and Research Hospital

Ministry of Health

TR – 06110 ANKARA

E-mail: [nigarertugrul@gmail.com](mailto:nigarertugrul@gmail.com)

FLANAGAN Peter

New Zealand Blood Service

Private Bag 92071, Victoria Street West

NZ – 1142 AUCKLAND

E-mail: [peter.flanagan@nzblood.co.nz](mailto:peter.flanagan@nzblood.co.nz)

FLESLAND Oystein

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PO Box 7004 St Olavs plass

NO – 0130 Oslo

E-mail: [oystein.flesland@nokc.no](mailto:oystein.flesland@nokc.no)

FONTANA Stefano

Blutspendedienst SRK Bern AG

Murtenstrasse 133

CH – 3001 BERN

E-mail: [stefano.fontana@bsd-be.ch](mailto:stefano.fontana@bsd-be.ch)

GANZ Peter R.

Health Canada

Centre for Blood and Tissues Evaluation

100 Eglantine Driveway

Tunneys Pasture

K1A 0L2

CA – AL0603C3 OTTAWA, CANADA

E-mail: [peter.ganz@hc-sc.gc.ca](mailto:peter.ganz@hc-sc.gc.ca)

GARRAUD Olivier

EFS – Etablissement Français du Sang Auvergne-Loire

25, boulevard Pasteur

FR – 42023 SAINT-ETIENNE

E-mail: [olivier.garraud@efs.sante.fr](mailto:olivier.garraud@efs.sante.fr)

GUDMUNDSSON Sveinn

Blood Bank

Snorrabraut 60

IS – 105 REYKJAVI

E-mail: [sveinn@landspitali.is](mailto:sveinn@landspitali.is)

HANSEN Morten Bagge

Blood Transfusion Centre

Righospitalet

Blegdamsvej, 9

DK – 2100 COPENHAGEN

E-mail: [morten.bagge.hansen@regionh.dk](mailto:morten.bagge.hansen@regionh.dk)

ILLOH Orieji

Food and Drug Administration

1401 Rockville Pike

US – ROCKVILLE, MD 20852

E-mail: [orieji.illoh@fda.hhs.gov](mailto:orieji.illoh@fda.hhs.gov)

KELLER Anthony

Australian Red Cross Blood Service

69 Walters drive, Osborne Park

AU –WA 6017 RIVERVAL

E-mail: [akeller@arcbs.org.au](mailto:akeller@arcbs.org.au)

KLUTER Harald

Institut für Transfusionsmedizin und Immunolgie

Friedrich-Ebert-Strasse, 107

DE – 68167 MANNHEIM

E-mail: [h.klueter@blutspende.de](mailto:h.klueter@blutspende.de)

KRUSIUS Tom

Red Cross Finland

Blood Service

Kivihaantie, 7

FI – 00310 HELSINKI

E-mail: [tom.krusius@bts.redcross.fi](mailto:tom.krusius@bts.redcross.fi)

LASPINA Stefan

Mater Dei Hospital Blood Bank

Pathology Department, Block C, Level -1

MT – MSD 2090 TAL-QROQQ

E-Mail: [stefan.laspina@gov.mt](mailto:stefan.laspina@gov.mt)

LOZANO Miguel

Hospital Clinic

Dept. Hemotherapy and Hemostatis

Villarroel 170

ES – 08036 BARCELONA

E-mail: [mlozano@clinic.ub.es](mailto:mlozano@clinic.ub.es)

MACLENNAN Sheila

NHSBT

Leeds Blood Centre,

Bridle Path

GB – LEEDS, LS15 7TW

E-mail: [Sheila.maclennan@nhsbt.nhs.uk](mailto:Sheila.maclennan@nhsbt.nhs.uk)

NASCIMENTO Fatima

Rua Sousa Lopes, Lote MNO

Apartamento 1007

PT – 1600-207 LISBOA

E-mail: [Fatima.rita.nascimento@gmail.com](mailto:Fatima.rita.nascimento@gmail.com)

NAUJOKAITE Alvyda

Ministry of Health of the Republic of Lithuania

Vilniaus St., 33

LT – 01506 VILNIUS

E-mail: [alvyda.naujokaite@sam.lt](mailto:alvyda.naujokaite@sam.lt)

O’RIORDAN Joan

Irish Blood Transfusion Service

National Blood Centre

James’s Street

IE – DUBLIN 8

E-Mail: joan.o'riordan@ibts.ie.

PINK Joanne

Australian Red Cross Service on behalf of the TGA

44 Musk Avenue

AU – KELVIN GROVE QLD, 4059

E-mail: [jpink@redcrossblood.org.au](mailto:jpink@redcrossblood.org.au)

POLITIS Constantina

Ministry of Health, National Blood Centre

Coordinating Haemovigilance Centre, Hellenic CDC

10 Averof Str,

GR – 10433 ATHENS

E-mail: [cpolitis@keelpno.gr](mailto:cpolitis@keelpno.gr)

RADZIWON Piotr Marek

Regional Centre for Transfusion Medicine

UI. M Sklodowskiej Curie 23

PL – 15-950 BIALYSTOK

E-mail: [pradziwon@rckik.bialystok.pl](mailto:pradziwon@rckik.bialystok.pl)

REHACEK Vit

University Hospital Hradec Kralove

Transfusion department

Sokolksa str. 581

CZ – 500 05 HRADEC KRALOVE

E-mail: [rehacekv@lfhk.cuni.cz](mailto:rehacekv@lfhk.cuni.cz)

ROCKWELL Joyce

Food and Drug Administration

1401 Rockville Pike

US – ROCKVILLE, MD 20852

E-mail: [joyce.rockwell@fda.hhs.gov](mailto:joyce.rockwell@fda.hhs.gov)

ROSOCHOVA Jana

Ministry of Health of Slovak Republic

National Transfusion Service

Limbova 3

SK – 83314 BRATISLAVA

E-mail: [rosochova@ntssr.sk](mailto:rosochova@ntssr.sk)

SÄFWENBERG Jan

Uppsala University Hospital

Blood Centre

SE – SE751 85 UPPSALA

E-mail: [jan.safwenberg@akademiska.se](mailto:jan.safwenberg@akademiska.se)

SCHENNACH Harald

Central Institute for Blood Transfusion and Immunology (ZIB)

TILAK - University Clinics - Regional Hospital

Anichstrasse 35

AT – 6020 INNSBRUCK

E-mail: [harald.schennach@uki.at](mailto:harald.schennach@uki.at)

SONDAG-THULL Danièle

Service du Sang Croix Rouge de Belgique

Rue de Stalle 96

BE – 1180 BRUXELLES

E-mail: [daniele.sondag@croix-rouge.be](mailto:daniele.sondag@croix-rouge.be)

TESKRAT Fewzi

ANSM

143-147 boulevard Anatole France

FR – 93285 SAINT-DENIS Cedex

E-mail: [fewzi.teskrat@ansm.sante.fr](mailto:fewzi.teskrat@ansm.sante.fr)

VASILJEVIC Nada

Ministry of Health

Direction of Biomedicine

Vladetina 1-3

RS – 11000 BELGRADE

E-mail: [vnada12345@gmail.com](mailto:vnada12345@gmail.com)

WILLIAMS Alan

HFM 370

1401 Rockville Pike

US – Rockville, MD 20852

E-mail: [alan.williams@fda.hhs.gov](mailto:alan.williams@fda.hhs.gov)

**Članovi radne grupe Tso66**

**Predsjednik**

FLANAGAN Peter

New Zealand Blood Service

Private Bag 92071, Victoria Street

NZ – 1142 AUCKLAND

E-mail: [peter.flanagan@nzblood.co.nz](mailto:peter.flanagan@nzblood.co.nz)

**Članovi**

BAROTI TOTH Klara

Hungarian National Blood Transfusion Service

19-21 Karolina St.

HU – 1113 BUDAPEST

E-mail: [barotine.toth.klara@ovsz.hu](mailto:barotine.toth.klara@ovsz.hu)

COSTELLO Patrick

Irish Medicines Board

Kevin O’Malley House

Earslfort Centre, Earlsfort Terrace 2

IE – DUBLIN 2

E-mail: [Patrick.costello@imb.ie](mailto:Patrick.costello@imb.ie)

CHURCHWARD David

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

151 Buckingham Palace Road

GB – SW1W 9SZ LONDON

E-mail: david.churchward.gsi.gov.uk

DOBROTA Alina Mirella

Regional Blood Transfusion Centre

St. Nicolas lorga, n 85

Constanta County

RO – 900587 CONSTANTA

E-mail: [alina\_mirella@yahoo.com](mailto:alina_mirella@yahoo.com)

GOULDING Nigel

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

151 Buckingham Palace Road

GB – SW1W 9SZ LONDON

E-mail: [nigel.goulding@mhra.gsi.gov.uk](mailto:nigel.goulding@mhra.gsi.gov.uk)

GRAZZINI Giuliano

Italian National Blood Centre

Istituto Superiore di Sanità

Via Giano della Bella No 27

IT – 00162 ROME

E-mail: [giuliano.grazzini@iss.it](mailto:giuliano.grazzini@iss.it)

KURZ Johann

Federal Ministry of Health

Radetzkystrasse, 2 – Unit III A 2

AT – 1030 WIEN

E-mail: [johann.kurz@bmg.gv.at](mailto:johann.kurz@bmg.gv.at)

POLITIS Constantina

Ministry of Health, National Blood Centre

Coordinating Haemovigilance Centre, Hellenic CDC

10 Averof Str,

GR – 10433 ATHENS

E-mail: [cpolitis@keelpno.gr](mailto:cpolitis@keelpno.gr)

REES Ian

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

151 Buckingham Palace Road

GB – SW1W 9SZ LONDON

E-mail: [ian.rees@mhra.gov.uk](mailto:ian.rees@mhra.gov.uk)

SÄFWENBERG Jan

Uppsala University Hospital

Blood Centre

SE – SE751 85 UPPSALA

E-mail: [jan.safwenberg@akademiska.se](mailto:jan.safwenberg@akademiska.se)

ŠARLIJA Dorotea

Croatian Institute of Transfusion Medicine

Petrova 3

HR – 10 000 ZAGREB

E-mail: [dorotea.sarlija@hztm.hr](mailto:dorotea.sarlija@hztm.hr)

SCHAERER Christian

Swissmedic

Inspectorate

Hallerstrasse 7

CH – 3000 BERN 9

E-mail: [christian.schaerer@swissmedic.ch](mailto:christian.schaerer@swissmedic.ch)

SCHENNACH Harald

Central Institute for Blood Transfusion and Immunology (ZIB)

TILAK - University Clinics - Regional Hospital

Anichstrasse 35

AT – 6020 INNSBRUCK

E-mail: [harald.schennach@uki.at](mailto:harald.schennach@uki.at)

TESKRAT Fewzi

ANSM

143-147 boulevard Anatole France

FR – 93285 SAINT-DENIS Cedex

E-mail: [fewzi.teskrat@ansm.sante.fr](mailto:fewzi.teskrat@ansm.sante.fr)

VAN DER POEL Cees

Medimuse

Kometeniaan 19

NL – 3721 BILTHOVEN

E-mail: [vdpoel@inter.nl.net](mailto:vdpoel@inter.nl.net)

WEGEHAUPT Sabine

Paul-Ehrlich-Institut

FG 1-5

Paul–Ehrlich-St 51-59

DE – 63225 LANGEN

E-mail: [sabine.wegehaupt@pei.de](mailto:sabine.wegehaupt@pei.de)

**SADRŽAJ**

Predgovor …………………………………………………………………………………………………………………….………3

Članovi europskog odbora (djelomični sporazum) za transfuziju krvi ……………………..…...........7

Članovi *ad hoc* grupe (GTS) …………..…………………………………………………….……………………………..21

Članovi radne grupe TSo66 ……………………………………………………………….………………………….......28

**Preporuka br. R (95) 15 ministarskog odbora** ……………………………………………………………………38

**Preporuke za pripravu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka, dodatak preporuci No. R (95) 15**

NAČELA ……………………………..…………………………………………………..…………………………..…………….41

**Poglavlje 1.**

**Načela sustava kvalitete za banke krvi** ……………………………………………………………………....…...42

1. Uvod .………………………………………………………………………….…………………………..…………….42
2. Opća načela ……………………………………………………………………..……………..…………………….42
3. Elementi sustava kvalitete…………………………………………………………………………..…………42
4. Prostori …..………………………………………………………………………………………..…………………..44
5. Kvalifikacija i validacija ………………..………………………………………………………..………………44
6. Procesna validacija ……………..………………………………………………………………..……………….47
7. Kontrola opreme i materijala ..……………………………………………………………..……………….51
8. Dokumentacija ……………………………………………………………………………………..……………….56
9. Upravljanje ugovorima ………………………………………………..………………………..………………58
10. Nesukladnost.……………………………………………………………………………………………….….…...61
11. Samoprovjera, prosudba kvalitete i poboljšanja …..………………………………..……………..63
12. Praćenje kvalitete i kontrola ..……………………………………………………………………….……….63

**Poglavlje 2.**

**Načela odabira davatelja** ………………………………………………………………………………………….….……65

1. Pregled .....……………………………………………………………………………………………………..……….65
2. Odabir davatelja ……………………………………………………………………………………..….....………66
3. Posebna razmatranja za davatelje različitih krvnih sastojaka …..…………………..…………75
4. Primjer upitnika za odabir davatelja ……..………………………………………………………..………83

**Poglavlje 3.**

**Načela uzimanja krvi** ….……………………………………………..…………………………………………….…….....85

1. Pregled ………..………………………………………………………………………………………………..………..85
2. Prostori za uzimanje krvi …………………………………………………………………………….…….…….85
3. Oprema koja se rabi tijekom uzimanja krvi ………………………………………………….….………86
4. Provjere prije uzimanja krvi i obilježavanje ….……………………………………………….….……..86
5. Venepunkcija ……….………………………………………………………………………………………………….86
6. Afereza ….………………………………………………………………………………………………………….…….88
7. Arhiviranje uzoraka ……………………………………………………………………………………….…………89
8. Upravljanje štetnim reakcijama kod davatelja …….………………………….…………………….…89
9. Dokumentacija davatelja ……….………………………………………………………………………………..92

**Poglavlje 4.**

**Načela prerade krvnih pripravaka** …………………………………………………………………….……………....94

1. Pregled .……………………………………………………….…………………………………………..…………..…94
2. Postupci prerade …………………………………………………………………………………………………..…95
3. Odabir antikoagulantne otopine i sistema za uzimanje ………………………………….………..96
4. Centrifugiranje krvi ………………………………………………………………………………………..………..97
5. Odvajanje ………………….…………………………………………………………………………………..………..99
6. Smanjenje broja leukocita ………………………………………………………………………………........103
7. Smrzavanje i otapanje plazme ……………………………………………………………………..……..…104
8. Otvoreni i zatvoreni sustavi i uređaji za sterilno spajanje ……………………………......……106
9. Ozračivanje krvnih pripravaka ……………………………………………………………………..…………107
10. Sprečavanje prijenosa CMV-a ……………………………………………………………………..……......107
11. Smanjenje broja patogena ………...………………………………………………………………...……….108
12. Čistoća pripravaka ……………………………………………………………………………………………….…110
13. Bakterijska sigurnost krvnih pripravaka ………………………………………………………….........110
14. Skladištenje krvnih pripravaka ………………………………………………………………………..…..…113
15. Transport krvnih pripravaka ………………………………………………………………………………..…118
16. Podaci o pripravku i načela obilježavanja .…………………….…………………………..……………119

**Poglavlje 5.**

**Načela specifikacija krvnih pripravaka …**……….…………………………………………………..........………121

1. Definicija i svojstva …………………………….……………………………………………………….………....121
2. Priprava ……………………………………………….………………………………………………………………...121
3. Zahtjevi kontrole kvalitete ………………….………………………………………………………..……..…121
4. Skladištenje i transport ……………………….……………………………………………..………….……….122
5. Obilježavanje ………………………………….………………………………….………………………….……….122
6. Upozorenja …………………………………….…………………………………………………………...….……..122

**Poglavlje 6.**

**Načela primjene krvnih pripravaka u fetalnoj, neonatalnoj i dječjoj dobi** .…………...…..……..123

1. Pregled …………………………………………………………………………………………………….……...……..123
2. Pripravci za intrauterine transfuzije …………………………………………………………..……..………123
3. Pripravci za neonatalnu eksangvinotransfuziju .…………………………………………..…….……..124
4. Koncentrati eritrocita malog volumena za neonatalnu i dojenačku transfuziju ..……...124
5. Svježe smrznuta plazma za uporabu kod novorođenčadi i dojenčadi ………..………….….125
6. Trombociti za uporabu kod novorođenčadi i dojenčadi …………………………..……….…….…126

**Poglavlje 7.**

**Načela autologne transfuzije** …………………………….………………………………………………………….………127

1. Pregled …………………………………………………………………………………………………..……….……..….127
2. Odabir pacijenata za unaprijed pohranjenu autolognu transfuziju i uzimanje krvi …...128
3. Priprava, skladištenje i izdavanje unaprijed pohranjenih autolognih pripravaka …..…..130

**Poglavlje 8.**

**Načela serologije krvnih grupa** ..……….……………………………………………………………………….…………132

1. Pregled …………………………………………………………………………………………………..………….……..132
2. Serološko određivanje krvnih grupa ………………………………………………………..….…………….132
3. Validacija i osiguranje kvalitete ……………………………………………………………..…………..………134

**Poglavlje 9.**

**Načela probirnog testiranja biljega zaraznih bolesti** …………………......................………….….……..141

1. Pregled (opći komentari za sva obvezna testiranja) ……………………………….…….…………...141
2. Algoritam za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti i potvrdno testiranje …….…...142
3. Potvrdno testiranje ………………………………………………………………………………………………..….143
4. Molekularno testiranje ...................................................................................................144
5. Dodatna serološka testiranja …………………………………………………………………………….……….145

**Poglavlje 10.**

**Načela hemovigilancije** …………………………………………………………………………………………….….………147

1. Pregled ………………………………………………………………………………………………………...…..........147
2. Preduvjeti za uvođenje mreže hemovigilancije …………………………………………………..…….147
3. Vrste štetnih reakcija i događaja koji se prikupljaju sustavom hemovigilancije ……....150
4. Pronalaženje i povlačenje potencijalno infektivnih donacija za HIV, HCV ili HBV

(*look-back*) ………..………………………………………………………..………………………………………..….154

1. Ugovori između krvnih banaka i bolnica za hemovigilanciju …………………………..…….…..156
2. Prijavljivanje podataka o hemovigilanciji ………………………………………………………..……..…156

**Poglavlje 11.**

**Načela kliničke uporabe krvi** …………………………………………………………….………………………..……...160

1. Pregled …………………………………………………………………………………………………………….………160
2. Elementi za sustav kvalitete u kliničkoj transfuziji ……………………………………….….……….160
3. Kliničke indikacije za transfuziju krvnih pripravaka …………………………………...….………..163
4. Obrazac zahtjeva ………………………………………………………………………………………….…………171
5. Izdavanje krvnih pripravaka ………………………………………………………………..……….………...172
6. Primjena krvnih pripravaka ……………………………………………………………………..…….……….172
7. Nadzor ………………………………………………………………………………………………………….….…….174
8. Komplikacije transfuzijskog liječenja ……………………………………………….………………………174
9. Bolnički odbori za transfuziju ..……………………………………………………….…………..………….176

STANDARDI …………………………………………………………………………………..……………………….……………177

**Poglavlje 1.**

**Standardi sustava kvalitete za banke krvi i bolničke transfuzijske jedinice** ……..…..…..……..178

1. Uvod i opća načela ……….…………………………………………………………………………….…..………178
2. Elementi sustava kvalitete ……………………………………………………………………..…….…………181

**Poglavlje 2.**

**Standardi za odabir davatelja** ……………………………………………………………………………………….……190

1. Pregled ………………………………………………………………………………………………..………….………190
2. Informacije koje je potrebno pružiti davatelju .……………………………………..….…..………..190
3. Medicinska procjena davatelja ……………………………………………………………..…………………191
4. Odbijanje davatelja ……………………………………………………………………………….……….….……193
5. Specifični standardi za davatelje različitih tipova sastojaka .………………………..….………200
6. Informacije nakon darivanja krvi ..……………………………………………………………….….………203

**Poglavlje 3.**

**Standardi za prikupljanje krvi i krvnih sastojaka** ……………………..………………………….……..…….205

1. Prostori za davanje krvi …………………………………………………………………………..…….……….205
2. Postupci i oprema koji se primjenjuju pri davanju krvi .…………………………….….…………205
3. Provjere prije donacije ….………………………………………………………………………………....……206
4. Obilježavanje ………………………………………………………………………………………………….………206
5. Venepunkcija, uzimanje i miješanje krvi ………………………………………………………..……….207
6. Postupanje s punim vrećicama i uzorcima ………………………….……………………….…………208
7. Posebni zahtjevi za aferezu …………………………………………………………………………..……….209
8. Skladište arhivskih uzoraka …………………………………………………………………………………….209

**Poglavlje 4.**

**Standardi za pripravu krvnih pripravaka, skladištenje i distribuciju** ………….….…………….……210

1. Priprava ……………………………………………………………………………….…………………………………210
2. Obilježavanje pripravaka i podaci …………………………….…………………………………………….210
3. Puštanje u promet krvnih pripravaka …………………………………………………….……..………..211
4. Skladištenje i distribucija …………………………………………………………………………….…….……213
5. Ozračivanje krvnih pripravaka …………………………………………………………………….………….214
6. Uklanjanje leukocita …………………………………………………..…………………………………..……..215
7. Bakteriološka sigurnost ………………………………………………………..……………………….……….215

**Poglavlje 5.**

**Monografije pripravaka** ………………………………………………………………………………..….…………......216

1. Pripravci pune krvi ………………………………………………………………………………….………..……217
2. Pripravci eritrocita …………………………………………….…………………………………….…………….225
3. Pripravci trombocita ..……………………………………………………………………………….……………262
4. Pripravci plazme …………………………………………………………………………………………....………312
5. Pripravci leukocita …………………………………………………………………..……………………..………330

**Poglavlje 6.**

**Standardi za krvne pripravke za intrauterinu i neonatalnu primjenu te primjenu kod male djece** ……………………………………………………….…………………………………………………………………………335

1. Pripravci za intrauterine transfuzije ……………………………………………………………..………..336
2. Pripravci za neonatalnu eksangvinotransfuziju ..…………………………………….…………..….343
3. Pripravci (malog volumena) za neonatalnu transfuziju i transfuziju male djece .…...352

**Poglavlje 7.**

**Standardi za prijeoperacijsko uzimanje autologne krvi** ……………………………………………….......355

1. Pregled …………………………………………………………………………………………………………….….…355
2. Odabir pacijenata za PAD i prikupljanje krvi …………………………..………………..………..…..355
3. Priprava, skladištenje i distribucija prijeoperacijski uzetih autolognih krvnih pripravaka .……………………………………………………………………………………………………………………………..356

**Poglavlje 8.**

**Standardi za imunohematologiju** …………….…………………………………………………………..….…..….358

1. Pregled …………………………………………………………………………………………………………..………358
2. Odabir i validacija reagensa i metoda …………………………………………………………….………358
3. Kontrola kvalitete …………………………………………………………………………………….…….………359
4. Testiranje krvnih grupa donacija/davatelja ……………………..………………….………….………359
5. Određivanje krvne grupe bolesnika …………….………………………………………………..………..360

**Poglavlje 9.**

**Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti** ……………………………………..…………..362

1. Odabir i validacija testova na biljege zaraznih bolesti …………………….…….………………..362
2. Obvezno serološko probirno testiranje ..………………………………….………………….….………363
3. Dodatni serološki probirni testovi ………………………………………………………….…….…………363
4. Upravljanje reaktivnim rezultatima u serološkim probirnim testiranjima ..…….…….….364
5. NAT testiranje (tehnika probira nukleinske kiseline) ……….…………………………….…….…..365
6. Selektivni probir donacija …………………………………..…………………..…….………………….……..366

**Poglavlje 10**

**Standardi za hemovigilanciju** ………………………………………………………………………………..……..…..367

1. Pregled ………………………………………………………………………………………………………….…..……367
2. Preduvjeti za uspostavu hemovigilancijske mreže ………………………..……….…………..……367
3. Greške medicinskih proizvoda ………………………………………………………………………..…...…368
4. Poslijetransfuzijska infekcija izviještena banci krvi…………………………………….….……...…368

Prilog 1 …………………………………………………………………………………………………………………..….…….…369

Prilog 2 ………………………………………………………………………………………………………………………….……399

Prilog 3 …………………………………………………………………………………………………………………..….….……405

Prilog 4 …………………………………………………………………………………………………………………..….….……423

Dodatak …………………………………………………………………………………………………………………….……....427

Popis definicija ………………………………………………………………………………………………………….…….…439

Skraćenice …………………………………………………………………………………………………………………...…….449

Preporuke i odluke Vijeća Europe za transfuziju krvi …………………………..…………………..….…..…452

Popis radova Vijeća Europe na području transfuzije krvi ..…………………………………………………..454

**VIJEĆE EUROPE**

**MINISTARSKI ODBOR**

**PREPORUKA Br. R (95) 15**

**MINISTARSKOG ODBORA ZEMLJAMA ČLANICAMA ZA PRIPRAVU, PRIMJENU I OSIGURANJE KVALITETE KRVNIH PRIPRAVAKA**

*(prihvaćeno od strane Ministarskog odbora 12. listopada 1995. na 545. sastanku zamjenika ministara)*

Ministarski odbor, u smislu Članka 15.b Statuta Vijeća Europe;

Podrazumijevajući kako je cilj Vijeća Europe postići veću jedinstvenost među njegovim članicama, te kako se postizanje tog cilja može ostvariti, između ostaloga, prihvaćanjem zajedničkog djelovanja na području zdravstva;

Podsjećajući se na njegovu Rezoluciju (78) 29 o usklađivanju zakonodavstva zemalja članica u odnosu a odvajanje, ugradnju i presađivanje humanih supstancija;

Podsjećajući se na njegove Preporuke br. R (80) 5 o krvnim pripravcima za liječenje hemofiličara, br. R (81) 14 o sprječavanju prijenosa krvlju prenosivih bolesti kroz međunarodni prijenos krvi, njezinih sastojaka i derivata, br. R (84) 6 o sprječavanju prijenosa malarije putem transfuzije krvi, br. R (85) 12 o preglednom testiranju davatelja krvi na prisutnost biljega uzročnika AIDS-a, br. R (86) 6 o smjernicama za pripravu, kontrolu kvalitete i primjenu svježe smrznute plazme, br R (88) 4 o odgovornostima zdravstvenih vlasti na području transfuzije krvi, te br. R (93) 4 o kliničkim pokusima koji uključuju primjenu pripravaka i frakcioniranih proizvoda dobivenih iz ljudske krvi ili plazme;

Uzimajući u obzir direktivu Vijeća br. 89/38/EEC kojom se proširuje okvir direktiva br. 65/65/EEC i 75/319/EEC o usklađivanju zakonskih odredaba, pravila ili administrativnih aktivnosti u odnosu na zakonom zaštićene medicinske proizvode, te postavljajući posebne odredbe za medicinske proizvode dobivene iz ljudske krvi ili ljudske plazme;

Uzimajući u obzir Sporazum br. 26 o razmjeni terapijskih supstancija ljudskog podrijetla;

S obzirom na važnost krvnih pripravaka u suvremenoj hemoterapiji te na važnost osiguranja njihove neškodljivosti, djelotvornosti i kvalitete;

S obzirom na to da su takvi pripravci ljudskog podrijetla i da stoga treba voditi računa o specifičnim etičkim i tehničkim načelima;

S obzirom na to da biotehnologija ne nudi nadomjeske za većinu krvnih pripravaka;

Uvjereni, stoga, u potrebu opskrbe zdravstvenih vlasti, transfuzijske djelatnosti kao i bolničkih transfuzijskih jedinica i kliničara nizom smjernica za pripravu, primjenu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka;

Svjesni kako su Preporuke za pripravu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka, što ga je objavilo Vijeće Europe, već postao opće prihvaćen europski standard pa je zato primjereno ovim preporukama dati zakonsku osnovu;

S obzirom na to da će ove preporuke redovito osuvremenjivati odbor stručnjaka Vijeća Europe;

Preporučuje da vlade zemalja članica poduzmu sve potrebne mjere i korake kako bi osigurale da se priprava, uporaba i kontrola kvalitete krvnih pripravaka provede u skladu sa smjernicama navedenim u dodatku ovoj preporuci.

**Preporuke za pripravu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka**

**Dodatak preporuci br. R (95) 15**

**NAČELA**

**Poglavlje 1**

**Načela sustava kvalitete za krvne banke**

**1. Uvod**

Posebne zahtjevnosti sustava kvalitete za krvne banke i bolničke transfuzijske jedinice nalaze se u dijelu Standardi ovih Preporuka. Usklađeni su sa zahtjevima u dodatku Direktivi 2005/62/EC. Direktiva također prikazuje zahtjev za razvojem preporuka dobre prakse da bi poduprla dosljednu interpretaciju standarda sadržanih u Aneksu. Ove preporuke moraju u potpunosti uzeti u obzir detaljne principe Dobre proizvođačke prakse (DPP) kao što se navodi u Članku 47 Direktive 2001/83/EC. Zahtjevi ove direktive obvezujući su za zemlje članice EU. Cjelokupni pristup opisan u ovom poglavlju Preporuka pomoći će krvnim bankama i bolničkim transfuzijskim jedinicama i u zemljama koje nisu članice EU u uspostavi i održavanju efikasnog sustava kvalitete.

**2. Opća načela**

Za kvalitetu su odgovorne sve osobe uključene u procese krvnih banaka i bolničkih transfuzijskih jedinica. Upravljačke strukture odgovorne su za sistematičan pristup kvaliteti i primjenu te održavanje sustava upravljanja kvalitetom. Osoba na funkciji osiguranja kvalitete treba biti uključena u sva pitanja vezana za kvalitetu te pregledavati i odobravati sve odgovarajuće dokumente vezane uz kvalitetu.

**3. Elementi sustava kvalitete**

**Osoblje i organizacija**

Efektivan sustav kvalitete zahtjeva više ključnih osoba:

* Odgovornu osobu
* Voditelja proizvodnje
* Voditelja osiguranja kvalitete

Odgovorna osoba mora imati odgovarajuće kvalifikacije. One mogu biti definirane nacionalnom legislativom.

Posao voditelja osiguranja kvalitete i voditelja proizvodnje trebaju biti dvije neovisne funkcije.

Voditelj osiguranja kvalitete odgovoran je za postojanje odgovarajućih sistema i protokola za siguran način puštanja u uporabu svih materijala, opreme, reagensa i krvnih pripravaka.

Određene zadatke mogu obavljati specifično za to educirane osobe. Podjela zadataka mora biti dokumentirana i redovno se mora provjeravati.

**Zdravlje i sigurnost osoblja**

Zdravlje i sigurnost osoblja važni su za sustav kvalitete te je potrebno razviti, primijeniti i dokumentirati odgovarajuće mjere za zaštitu osoblja. Općenito se te mjere trebaju podudarati sa sličnim mjerama bolnica i bolničkih laboratorija. Efektivan sustav sigurnosti i zaštite zdravlja odnosi se na radni okoliš, uključujući rasvjetu i prekomjernu buku, potencijalne rizike za zdravlje, mjere za prevenciju izlaganju potencijalno infektivnom materijalu, uključujući krv i krvne pripravke, te potrebu za zaštitnom odjećom i opremom. Mora postojati sustav za prevenciju i upravljanje incidentima. Osoblje se mora redovito educirati na temu zdravlja i sigurnosti.

Osoblju na raspolaganju mora stajati dovoljan broj tuševa i toaleta, uključujući antiseptičke otopine za ispiranje sluznice očiju i kože, a ne smije se dozvoliti unošenje jela i/ili pića u radne prostore gdje postoji rizik kontaminacije biološkim agensima.

Krvne banke i bolničke transfuzijske jedinice snose odgovornost osiguravanja sigurnih uvjeta rada za smanjenje rizika od kontaminacije na radnom mjestu na najmanju moguću mjeru. Radni prostori ne smiju biti prenapučeni, moraju biti sigurni za rad i čisti uz postojanje funkcionalnih izlaza u slučaju nužde uz dobru rasvjetu. Zaposlenici su odgovorni, kako za vlastito zdravlje i sigurnost, tako i za zdravlje i sigurnost osoba koje rade s njima.

Potrebno je uspostaviti sistem praćenja zdravlja i sigurnosnih incidenata koji se javljaju na radnom mjestu, uključujući i one vezane uz izloženost potencijalno kontaminiranim tvarima. Taj sistem uključuje i praćenje određenih zaposlenika i njihovo cijepljenje protiv bioloških agensa ukoliko je to potrebno.

**4. Prostori**

**Općenito**

Tijek rada u radnom prostoru mora imati logičan slijed kako bi se umanjio rizik od grešaka. Radni prostor ne treba koristiti kao prolaz. Pomoćne prostorije moraju biti odvojene od drugih prostorija. Tuševi, toaleti i prostorije za presvlačenje moraju biti odgovarajuće.

**Prostor za davanje krvi**

Prostor za davanje krvi mora biti odvojen od ostalih prostora. U prostoru za odabir davatelja mora postojati odvojeni dio koji omogućava povjerljivost razgovora s davateljem uzimajući u obzir sigurnost davatelja i osoblja.

**Prostori za testiranje krvi i proizvodnju**

Prostori za proizvodnju krvnih pripravaka u otvorenom procesu namijenjenih transfundiranju moraju biti u skladu s DPP-om. Prihvatljivi su i alternativni standardi ukoliko se kombiniraju s dodatnim mjerama sigurnosti kao što je pripremanje krvnih pripravaka unutar posebno definiranog vremenskog perioda prije transfundiranja primjenom uvjeta skladištenja nepovoljnih za rast bakterija nakon procesuiranja, korištenjem posebnih higijenskih postupaka ili zapošljavanjem posebno obučenog osoblja.

Osoblje uključeno u izvođenje otvorenih procesa mora nositi odgovarajuću odjeću i redovito se obučavati o aseptičkim tehnikama. Aseptički procesi moraju se validirati i izvoditi u prostorima kvalificiranim za tu svrhu.

Laboratorijski prostori moraju biti odvojeni od prostora za preradu.

**5. Kvalifikacija i validacija**

**Opća načela**

Načela kvalifikacije i validacije primjenjiva su na sakupljanje krvi, preradu, testiranje, puštanje u promet, skladištenje, distribuciju i izdavanje krvnih pripravaka. Zahtjev je Dobre prakse da krvne banke i bolničke transfuzijske jedinice identificiraju opseg validacije potreban za osiguravanje kontrole kritičnih aspekata njihovih postupaka. Značajne promjene radnih prostora, procesa i promjene na opremi koje mogu utjecati na kvalitetu krvnih pripravaka moraju se validirati. Za procjenu cilja i opsega validacije treba primijeniti metodu procjene rizika.

Novi procesi, prostori, sistemi, oprema ili testovi moraju proći kvalifikaciju i/ili validaciju prije primjene. Promjene postojećih procesa također zahtijevaju pristup procjene rizika za prospektivnu validaciju kao dio postupka kontrole promjene.

Prostori i oprema moraju se kvalificirati prije primjene. Sistemi, procesi i testovi moraju se validirati, uzimajući u obzir i više od samog prostora i opreme koja se koristi. U ovom odjeljku, termin validacija koristi se u generičkom smislu uključujući i kvalifikacijske i validacijske aktivnosti.

Prvi koraci uključuju identifikaciju zahtjeva određene procedure ili postupka te dokumentaciju ovih specifikacija, npr. Validacijski master plan (VMP).

Primjena procjene rizika u različitim fazama pomaže u definiranju zahtjeva i alternativa, procesu odabira dobavljača te određuje cilj i opseg validacije i racionalan pristup.

Potrebno je primijeniti strategiju za provođenje validacije. Cilj validacije mora biti proporcionalan stupnju rizika primjene. Validacija se uglavnom treba bazirati na različitim elementima identificiranim kroz procjenu rizika, korisničkim specifikacijama i dokumentima dobavljača.

**Planiranje validacije**

Validacijske aktivnosti treba planirati. Ključne elemente programa treba jasno definirati i dokumentirati u VMP ili sličnim dokumentima. VMP je zbirni dokument koji treba biti kratak, sažet i jasan. Treba sadržavati najmanje slijedeće podatke:

* politiku validacije;
* organizacijsku strukturu validacijskih aktivnosti;
* prostore, sisteme, opremu i procese koje treba validirati;
* oblik dokumentacije, tj. onaj koji će se koristiti za protokole i izvještaje;
* planiranje i raspored validacije;
* kontrolu promjene;
* veze s postojećim dokumentima.

Kada se radi o većim projektima, može se javiti potreba za kreiranjem odvojenih VMP-ova koji bi trebali biti vezani i lako sljedivi.

**Dokumentacija**

Mora postojati pisani protokol koji određuje kako se provode kvalifikacija i validacija. Taj protokol treba pregledati i odobriti. On mora točno odrediti kritične korake i kriterije prihvatljivosti. Potrebno je pripremiti izvještaj kvalifikacijskog i/ili validacijskog protokola koji sumira dobivene rezultate, analizira sva uočena odstupanja uz izvlačenje zaključaka, uključujući preporuke za neophodne promjene u smislu ispravljanja nedostataka. Svaka promjena plana definiranog protokolom mora se dokumentirati uz odgovarajuće objašnjenje. Nakon završene zadovoljavajuće kvalifikacije završetak postupka se formalno autorizira pisanim dokumentom za slijedeći korak u kvalifikaciji i validaciji.

**Kvalifikacija**

Zadatke koje treba odraditi pri validaciji novih prostora, sistema ili opreme mogu se klasificirati na slijedeći način:

Kvalifikacija dizajna

Prvi element u validaciji novih prostora, sistema ili opreme smatra se kvalifikacijom dizajna. On uključuje demonstraciju i dokumentaciju o usklađenosti dizajna sa Dobrom praksom (tj. dizajn odgovara namjeni).

Instalacijska kvalifikacija

Instalacijsku kvalifikaciju treba provesti na novim ili modificiranim prostorima, sistemima i opremi. Ona najmanje mora sadržavati slijedeće:

* instalaciju opreme, cijevi, servisa i instrumenata koji se uspoređuju s trenutnim tehničkim nacrtima i specifikacijama;
* sakupljanje dokumentacije o upravljanju uređajima i zahtjevima održavanja koje osigurava dobavljač;
* zahtjevnosti za kalibracijom;
* verifikacija konstrukcijskih materijala.

Operativna kvalifikacija

Operativna kvalifikacija slijedi nakon instalacijske. Najmanje mora sadržavati slijedeće:

* testiranja koja su razvijena poznavanjem procesa, sistema i opreme;
* testiranja koja uključuju stanja donjih i gornjih operativnih ograničenja koji se ponekad nazivaju „najgori mogući“ uvjeti.

Uspješan završetak operativne kvalifikacije mora stvoriti uvjete za kalibraciju, uporabu uređaja i postupke čišćenja, uvježbavanje osoblja za korištenje uređaja i zahtjeve preventivnog održavanja. Time se formalno prostori, sistemi i oprema mogu pustiti u uporabu.

Izvedbena kvalifikacija

Izvedbena kvalifikacija slijedi nakon uspješno izvršene instalacijske i operacijske kvalifikacije. Ona najmanje mora sadržavati slijedeće:

* testiranja korištenjem proizvodnih materijala, odgovarajućih zamjena ili simulacije proizvoda koji su razvijeni kao rezultat poznavanja procesa, prostora, sistema ili opreme;
* testiranja koja uključuju stanja gornjih i donjih operacijskih ograničenja.

Iako je izvedbena kvalifikacija opisana kao odvojena aktivnost, u nekim slučajevima pogodno ju je izvesti uz operacijsku kvalifikaciju.

Kvalifikacija uspostavljenih (koji su uporabi) prostora, sistema i opreme

Dokazi koji podupiru i potvrđuju operativne parametre i granice za kritične varijable opreme koja se koristi moraju biti dostupni. Osim toga, moraju se dokumentirati kalibracija, čišćenje, preventivno održavanje, operativni postupci i podatci o osposobljavanju osoba koje koriste uređaj.

**6. Procesna validacija**

**Općenito**

Zahtjevi i načela navedeni u ovom odjeljku primjenjivi su na preradu, distribuciju i izdavanje krvnih pripravaka. Oni pokrivaju inicijalnu validaciju novih procesa, naknadnu validaciju modificiranih procesa i revalidaciju.

U normalnim okolnostima procesna validacija mora se završiti prije distribucije i rutinske kliničke uporabe novih pripravaka (prospektivna validacija). U iznimnim okolnostima može se javiti potreba za validacijom procesa tijekom rutinske proizvodnje (validacija u tijeku). Procesi koji su u uporabi određeno vrijeme također se moraju validirati (retrospektivna validacija).

Prostori, sistemi i oprema koji će se koristiti moraju biti kvalificirani prije uporabe, a analitičke metode testiranja moraju se validirati. Osoblje koje učestvuje u validaciji mora biti osposobljeno na odgovarajući način.

Prostori, sistemi, oprema i procesi moraju se periodički evaulirati kako bi se potvrdilo da i dalje funkcioniraju na odgovarajući način.

**Prospektivna validacija**

Prospektivna validacija mora najmanje sadržavati slijedeće:

* kratki opis procesa;
* sažetak kritičnih koraka u proizvodnji koje treba istražiti;
* listu opreme/prostora koji će se koristiti (uključujući opremu za mjerenje/nadzor/zapisivanje podataka) zajedno s njihovim kalibracijskim statusima;
* završene specifikacije pripravaka za puštanje u promet;
* listu analitičkih metoda;
* prijedlog procesnih kontrola sa kriterijima prihvatljivosti;
* dodatno testiranje s kriterijima prihvatljivosti i analitičkom validacijom;
* plan uzimanja uzoraka;
* metode zapisivanja podataka i evaluacije rezultata;
* funkcije i odgovornosti;
* predloženi raspored.

Koristeći ovaj pristup može se pripremiti velik broj krvnih pripravaka prema predloženim novim uvjetima. Teoretski, broj ponavljanja i promatranja procesa koji će se provesti mora biti dovoljan kako bi omogućili da se uspostavi normalan raspon varijacija i trendova i da daju dovoljno podataka za evaluaciju.

Proizvodnja krvnih pripravaka tijekom validacijske faze mora reflektirati brojke planirane u normalnim okolnostima proizvodnje.

Ako će serije pripravaka proizvedene tijekom validacije biti izdane za kliničku uporabu uvjeti pod kojima su proizvedene moraju biti u skladu sa zahtjevima Dobre prakse, uključujući zadovoljavanje odobrenih specifikacija.

**Validacija u tijeku**

U iznimnim okolnostima, a bazirano na procjeni rizika i u smislu osiguravanja kontinuiteta opskrbe, može biti neophodno započeti rutinski proizvodnju i opskrbu bez faze prospektivne validacije. Odluka o provođenju validacije u tijeku mora biti opravdana, dokumentirana i mora ju odobriti odgovorna osoba. Zahtjevi dokumentacije za ovaj tip validacije isti su onima kao i za prospektivnu validaciju.

**Retrospektivna validacija**

Retrospektivna validacija prihvatljiva je samo za dobro uhodane procese i ne primjenjuje se ako se u zadnje vrijeme mijenjao sastav pripravka ili je bilo promjena u operativnim postupcima ili na opremi.

Validacija ovakvih procesa mora se temeljiti na povijesnim podatcima. Koraci u ovoj validaciji zahtijevaju pripremu posebnih protokola i načina izvještavanja rezultata analize podataka što treba rezultirati zaključkom i preporukom.

Izvor podataka za ovaj tip validacije treba najmanje obuhvaćati zapise o proizvodnji i pakiranju, grafikone procesne kontrole, zapise o održavanju, zapise o promjeni osoblja, studije sposobnosti procesa i podatke o gotovom proizvodu (uključujući karte trenda i rezultate stabilnosti skladištenja).

Pripravci odabrani za retrospektivnu validaciju moraju dobro predstavljati sve pripravke proizvedene za vrijeme perioda promatranja, uključujući i one koji nisu zadovoljili specifikacije i mora ih biti dovoljno da bi prikazali dosljednost procesa. Da bi se dobila potrebna količina i tip podataka za retrospektivnu validaciju procesa ponekad je potrebno dodatno testiranje sačuvanih uzoraka.

Za retrospektivnu validaciju treba pregledati statistički odgovarajući uzorak da bi se procijenila dosljednost procesa.

**Dokumentacija i analiza rezultata**

Svi dobiveni rezultati i dokumentacija moraju se pregledati po završetku validacijskog procesa. Tim pregledom se potvrđuje da:

* je dokumentacija upotpunjena;
* kvalifikacije uz visok stupanj sigurnosti dokazuju da sistem dosljedno prati kriterije prihvatljivosti (prema predefiniranim specifikacijama unutar ustanovljenih granica pouzdanosti mora se postići definirani postotak sukladnosti);
* su obrađene sve nesukladnosti;
* su zadovoljeni zahtjevi osposobljavanja djelatnika;
* su napisani postupci za upravljanje uređajima, kalibraciju, održavanje, itd.;
* je validacijske aktivnosti odobrila osoba odgovorna za upravljanje kvalitetom.

**Kontrola promjene**

Postupci kontrole promjene moraju osigurati stvaranje dovoljne količine podataka koji pokazuju da revidirani proces rezultira proizvodom željene kvalitete koji je u skladu s odobrenim specifikacijama. Moraju postojati pisani postupci koji opisuju radnje koje treba poduzeti ako dolazi do promjene polaznog materijala, specifikacije krvnog pripravka, opreme, okoliša (ili mjesta proizvodnje), metode proizvodnje ili testiranja ili bilo kakve druge promjene koja može imati utjecaja na kvalitetu pripravka ili ponovljivost procesa. Sve takve promjene moraju se formalno zatražiti, dokumentirati i prihvatiti. Mogući utjecaj promjene prostora, sistema i opreme na krvni pripravak moraju se evaluirati uključujući analizu rizika. Treba definirati potrebu za rekvalifikacijom i revalidacijom te njihov opseg.

O nekim promjenama treba obavijestiti nacionalna regulatorna tijela ili od njih zatražiti dodatno licenciranje.

**Revalidacija i održavanje validiranog stanja**

Sve kritične procese treba stalno nadzirati i periodički evaulirati da se potvrdi da su i dalje validni. Gdje nisu učinjene značajne promjene validacijskog statusa, umjesto pune revalidacije može se smatrati prihvatljivim i pregled dokaza da je proces u skladu s propisanim zahtjevima. Za održavanje validacijskog statusa važno je slijedeće:

* kalibracija i nadzor;
* preventivno održavanje;
* osposobljavanje i kompetencija;
* rekvalifikacija dobavljača;
* periodički pregled;
* nadzor izvedbe;
* rashodovanje uređaja.

Kontrola promjene upravljanja, kontrola dokumentacije i postupci kontrole kvalitete doprinose održavanju validiranog stanja.

**7. Kontrola opreme i materijala**

**Uvod**

Moraju postojati dokumentirani sistemi za nabavku opreme i materijala. Oni moraju identificirati posebne zahtjevnosti za uspostavu i pregledavanje ugovora za nabavku opreme i materijala. Proces ugovaranja mora uključivati slijedeće:

* provjere prije dodjeljivanja ugovora da se osigura da dobavljač ispunjava potrebe organizacije;
* odgovarajuće provjere preuzetih materijala kako bi se ustanovilo da su u skladu sa specifikacijama
* zahtjev da proizvođač priloži certifikat analize svih kritičnih materijala;
* provjere da su materijali koji se koriste kontinuirano u skladu sa specifikacijama;
* redovne kontakte s dobavljačima zbog razumijevanja i rješavanja problema;
* izvođenje redovnih pregleda.

Procjenu funkcioniranja opreme treba izvesti u slijedećim situacijama;

* pri nabavci nove opreme, uključujući dizajn, instalacijsku, operativnu i izvedbenu kvalifikaciju i potpunu validaciju podataka od strane proizvođača;
* nakon premještanja, popravaka ili podešavanja koja mogu utjecati na funkcioniranje opreme. Posebnu pažnju treba obratiti na kvalitetu, sigurnost i efikasnost svih krvnih pripravaka proizvedenih prije popravaka ili podešavanja;
* ako se pojavi sumnja da stroj ne funkcionira ispravno.

**Kalibracija i praćenje opreme**

Potrebno je uspostaviti mehanizam kojim se osigurava adekvatnost programa kalibracije i nadzora i raspoloživost kvalificiranog osoblja za njihovu primjenu. Za definiranje zahtjevnosti za uspostavu i primjenu kalibracijskog programa treba koristiti plan kalibracije i nadzora koji uključuje učestalost nadzora.

Praćenje trendova i analiza rezultata kalibracije i nadzora moraju biti neprekinuti procesi. Intervali kalibracije nadzora moraju se odrediti za svaki pojedini uređaj da bi se postigao i održao željeni nivo točnosti i kvalitete. Postupak kalibracije i nadzora mora biti sljediv te se mora temeljiti na priznatim međunarodnim standardima. Kalibracijski status sve opreme koja zahtijeva kalibraciju mora uvijek biti dostupan.

Da bi se osigurao pouzdan rad sistema ili opreme mora se stvoriti i primijeniti plan nadzora. Ovaj plan mora uzeti u obzir značaj sistema ili opreme i opisati mehanizme nadzora, obavještavanja korisnika i rješavanja problema. Ukoliko dođe do neuobičajenih događaja osoblje mora reagirati na standardiziran način opisan u planu nadzora. Standardni odgovor uključuje obavještavanje osoba na čiji rad može utjecati i ako je moguće pokretanje postupka rješavanja problema i procjenu rizika za krvne pripravke na koje događaj može utjecati. Ovisno o težini problema i kritičnosti za sistem ili opremu može se javiti potreba za primjenom rezervnog plana da se proces ili sistem održe u funkciji.

Osim testiranja kojim se procjenjuje prikladnost uvedene promjene treba provesti i zadovoljavajuću validaciju cijelog sistema kako bi se pokazalo da će dijelovi sistema kod kojih nije bilo promjena i dalje funkcionirati na zadovoljavajući način.

Za svaku kritičnu promjenu okoliša, opreme ili procesa potrebna je ponovna procjena programa osposobljavanja. Za održavanje validiranih sistema i opreme potrebno je da zapisi o osposobljavanju, uključujući planove i protokole statusa osposobljavanja osiguravaju da su potrebe za osposobljavanjem točno identificirane, planirane, ostvarene i dokumentirane.

Sposobnost dobavljača za održavanje aktivnosti vezanih za sistem ili opremu potrebno je redovito rekvalificirati da bi se predvidjele slabosti servisiranja ili da bi se lakše nosilo s promjenama vezanim uz sistem, opremu ili dobavljača. Učestalost i detaljnost rekvalifikacijskog procesa ovisi o razini rizika korištenja sistema ili opreme i mora se planirati za svakog takvog dobavljača.

Potrebno je ustanoviti proces periodičkog pregleda kako bi se osiguralo da je dokumentacija sistema ili opreme potpuna, aktualna i točna. Pregled mora rezultirati pisanim izvješćem. U slučaju odstupanja ili problema koraci u postupanju moraju se identificirati, složiti po prioritetu i planirati.

**Kontrola opreme**

Tablica 1-1:

Dolje navedeni zahtjevi za kontrolom opreme navode neke od uređaja koji se rutinski koriste u transfuzijskoj praksi i zahtjevnosti za njihovim kontroliranjem. U obzir treba uzeti preporuke proizvođača opreme, procjenu rizika i rezultate validacije i nadzora. Druga vrsta oprema, kao npr. automatizirani uređaji za određivanje krvnih grupa, automatizirani sistemi za razdvajanje komponenti itd. zahtijevaju uspostavu posebnih postupaka kontrole kvalitete.

Tablica 1-1. Zahtjevi za kontroliranje opreme

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Oprema** | **Metoda kontrole** | **Učestalost kontrole** |
| Hladnjak za vrećice s krvi, hladne komore, zamrzivači s otopinama za transfundiranje | Kontinuirano bilježenje temperature uz neovisan zvučni i vizualni alarm za odgovarajuće niske i visoke parametre temperature | dnevno |
| Laboratorijski hladnjak, zamrzivač, inkubatori, vodene kupelji | 1. Termometar | dnevno |
| 1. Precizni termometar | svakih 6 mjeseci |
| Centrifuge za centrifugiranje krvi | Precizni RPM metar uz štopericu za kontrolu brzine, ubrzavanja i kočenja | najmanje jednom godišnje |
| Temperatura | dnevno |
| Stolna centrifuga | RPM metar uz štopericu za kontrolu brzine, ubrzavanja i kočenja | povremeno |
| Automatska perilica za AHG test | Anti-RhD obložene stanice | pri svakom postupku pranja |
| Fotometar za hemoglobin | Kalibracija: standardni kontrolni uzorak za kvalitetu mjerenja Hb | dnevno |
| Brojači stanica | Kalibracija: referentni uzorak | dnevno |
| Otklon: radni standard |
| Automatske pipete | Proteini označeni bojom ili izotopom | najmanje jednom godišnje |
| Balans | Analitički – kontrola  Utezi 5mg – 100g | svakih 6 mjeseci ili nakon svake promjene lokacije |
| Pripremljeni kontrolni utezi 100mg – 100g |
| pH metar | Kontrolne otopine pH  4-7, 7-10 | pri svakom korištenju |
| Agitator za trombocite | Termometar | dnevno |
| Učestalost agitacija | mjesečno |
| Kabinet s odvodom zraka i filtri za sterilne prostore | Uređaj za mjerenje tlaka zraka | dnevno |
| Brojač čestica | tromjesečno |
| Bakteriološke podloge | mjesečno |
| Vaga miješalica (*swing*) | Kontrola vaganja i miješanja | dvomjesečno |
| Vaga na oprugu | Kontrola vaganja | mjesečno |
| Uređaj za sterilno spajanje | Vizualni pregled vara  Standardizirani test vučne snage ili test na pritisak | svakih 6 mjeseci |
| Kontejner za prijenos krvi i krvnih pripravaka | U nedostatku validiranog transportnog sistema, termometar ili uređaj za bilježenje minimalne/maksimalne temperature | pri svakoj uporabi (prilikom prijema sadržaja) |

**Praćenje rezultata**

Rezultati testova dobivenih na opremi moraju se pregledati da bi se uvjerili u njihovu reproducibilnost. Provjera reproducibilnosti se zasniva na dva osnovna koncepta:

* utvrđivanje točnosti opreme testiranjem referentnog standarda
* utvrđivanje otklona koji se javlja u tijeku uobičajenog radnog dana testiranjem radnih standarda u nekim intervalima.

Obzirom da ispitivanje reproducibilnosti obično podrazumijeva da je test kvantitativne prirode to znači da se za svaki primijenjeni tip kontrole mogu dobiti brojčane vrijednosti. Rezultati testiranja za točnost i neujednačenost (*drift*) moraju se grafički prikazati tako da se prve negativne promjene u izvođenju aktivnosti lako mogu uočiti i ispraviti.

Tamo gdje se rezultatima testova kontrole kvalitete ne mogu pridružiti brojčane vrijednosti, reproducibilnost se najbolje procjenjuje uključivanjem u raspored testiranja odgovarajućih jakih i slabih pozitivnih kontrola u redovitim razmacima.

Vrlo je bitno odgovarajuće osposobljavanje djelatnika koji koriste laboratorijsku opremu. Osoblju mora biti jasno kako se testovi izvode, ali i zašto. Mora biti potpuno upućeno ne samo u način izvođenja testova kontrole kvalitete već i da brzo uoče odstupanja od normalnog. U gotovo svim slučajevima normalno funkcioniranje uređaja definira proizvođač, a ono se potvrđuje i procjenjuje prilikom instalacije. Pedantno prikazivanje rezultata kontrole kvalitete, po mogućnosti kombinirano s procesnim statističkim kontrolama, najbolji je način brzog prepoznavanja odstupanja od normalnog funkcioniranja.

**Laboratorijski okoliš**

Laboratorij bi trebao biti dizajniran tako da osigura ugodnu radnu okolinu za laboratorijsko osoblje uz poštivanje zdravstvenih i sigurnosnih propisa. Radne plohe, podovi, stropovi i zidovi moraju biti podobni za čišćenje. Osim kontrole temperature i vlažnosti, treba izbjegavati višak buke postavljanjem glasne opreme u odvojene prostore. Hlapljivim i toksičnim materijalima mora se rukovati u odgovarajućim kabinetima s odvodom zraka da se izbjegne zagađenje radnog prostora. Osoblje kontrole kvalitete mora postaviti uređaj za mjerenje temperature i redovito ga provjeravati.

**Računalni sistemi**

Za svaki tip softvera i hardvera trebaju se odrediti postupci koji detaljno opisuju što treba poduzeti u slučaju prestanka funkcioniranja računalnog sustava.

Svrha testiranja programa je da se pokaže da sistem ispravno izvodi sve funkcije u stvarnim uvjetima. Testiranje bi trebalo biti dio instalacije. Testiranje također treba izvesti nakon bilo koje promjene sistema kako bi se uvjerili da promjene nisu dovele do neželjenih posljedica. Testiranje se izvodi prema napisanom planu koji se temelji na stručnoj procjeni rizika korištenja sistema i mogućeg utjecaja na kvalitetu krvnih pripravaka. Aktivnosti održavanja odnose se na sve elemente sistema uključujući hardver, softver, periferne uređaje, standardne operativne postupke i osposobljavanje. Također uključuju prevenciju, postupanje u hitnim situacijama i prosudbu osiguranja kvalitete. Najmanje:

* za testiranje integriteta sustava treba slijediti dobavljačeve preporuke periodičkim korištenjem dijagnostičkih programa;
* na sve promjene dokumenata treba reagirati brzo i mora ih pregledati i obilježiti datumom i potpisom ovlaštena osoba.

**8. Dokumentacija**

**Općenito**

Postupci moraju biti osmišljeni, razvijeni i validirani, a osoblje osposobljeno na dosljedan način.

Dokumentacija mora omogućavati provjeru svih koraka u postupku i svih podataka. Sva dokumentacija mora biti sljediva i pouzdana. Mora uključivati listu distribucije.

**Čuvanje zapisa**

Potrebno je razlikovati zapise rezultata kvalitete koji mogu zahtijevati brzu ili trenutnu popravnu radnju od zapisa koji se procjenjuju statistički ili kroz trendove zbirnih zapisa kroz određeni vremenski period. Primjeri za prvu situaciju navedeni su na više mjesta u Preporukama. Najtipičniji primjeri su oni gdje je postupak kontrole kvalitete propisan za svaku dozu krvnog pripravka ili za svaki laboratorijski postupak. Primjeri za drugu situaciju (zbirni zapisi) navedeni su u nastavku. Voditelj krvne banke ili posebno za to određena osoba mora procijeniti statistička odstupanja od uobičajenog ili od zadanih normi. Procjena može biti mjesečna, tromjesečna ili godišnja.

* Trajno i privremeno odbijanje davatelja (brojevi, razlozi)
* Reakcije za vrijeme uzimanja krvi (brojevi, spol, dob, tip reakcije)
* Nezadovoljavajuća donacija (brojevi, kategorija)
* Pozitivni testovi biljega zaraznih bolesti (brojevi, specifični testovi, lažno pozitivni rezultati)
* Bačene doze krvi i krvnih pripravaka (brojevi, kategorije, razlozi)
* Prestarjele doze krvi i krvnih pripravaka (za svaku kategoriju, postotak takvih pripravaka u odnosu na upotrebljive)
* Transfuzijske komplikacije (brojevi, kategorije) uključujući infekcije prenesene transfuzijom
* Vanjske pritužbe (brojevi, porijeklo, kategorije)
* Odstupanja, npr. administrativne greške (brojevi, kategorija)

Postoje mnogi drugi zapisi važni za krvnu banku i bolničku transfuzijsku jedinicu koji se ne odnose direktno na kontrolu kvalitete. Primjeri su: rutinski radni dokumenti, dokumenti bolesnika i davatelja koji se odnose na krvnu grupu, odnos križnih proba prema broju transfundiranih pripravaka, statistički podatci o izdanim i vraćenim krvnim pripravcima, itd. Mnogi od ovih zapisa uglavnom se koriste u administrativne i organizacijske svrhe.

Posebno je važna mogućnost za brzim određivanjem:

* povijesti transfundiranja bolesnika, uključujući razloge za transfuzijom i zapis svih transfundiranih pripravaka;
* identiteta davatelja;
* povijesti davanja za svakog davatelja;
* ishodišta svih komponenti svih donacija (uključujući identitet primatelja ili podatke o uništavanju).

Čuvanje uzoraka davatelja kroz određeno vrijeme može biti izvor korisnih informacija. Smatra se da bi period čuvanja trebao biti najmanje petnaest godina. Uspostava ovakvog sustava čuvanja uzoraka ovisi o raspoloživim ljudskim i financijskim resursima.

Zapisi kontrole kvalitete moraju sadržavati mogućnost identifikacije osobe/a koje izvode testiranje. Svi korektivni postupci također se moraju zabilježiti. Ako postoji potreba za ispravkom zapisa originalni zapis mora ostati vidljiv.

Ručni unos kritičnih podataka kao što su rezultati laboratorijskih testova zahtijevaju neovisnu provjeru druge ovlaštene osobe. Zapise kontrole kvalitete mora potpisati osoba koja nadgleda.

**Sistemi za obrađivanje podataka**

U mnogim krvnim bankama i bolničkim transfuzijskim jedinicama koriste se sistemi za elektronsku obradu podataka. Ti sistemi koriste se kao alati za operativnu kontrolu i donošenje odluka (vidi Dodatak 2). Osim toga oni pomažu u upravljanju informacijama kako bi se osiguralo postojanje dokumentacije i potpuna sljedivost svih podataka. Obzirom da su ove funkcije kritične za kvalitetu proizvoda, ovi sistemi moraju biti u potpunosti validirani[[3]](#footnote-3),[[4]](#footnote-4),[[5]](#footnote-5) kako bi osigurali unaprijed određene specifikacije, čuvali integritet podataka i da se ispravno mogu integrirati u operativne postupke.

Tvrtke koje razvijaju računalne sisteme za krvne banke i bolničke transfuzijske jedinice moraju slijediti utvrđene principe softverskog inženjerijskog dizajna kako bi razvili, dokumentirali i validirali sve izvorne kodove. Korisno bi bilo da dobavljač/prodavač informacijskog sustava ima neki certifikat kvalitete (npr. ISO). Dodatna validacija korisnika treba uključiti najmanje potvrdu o postojanju pisanih dokumenata koji opisuju elemente sistema, njihovo funkcioniranje i *on-line* testiranje rada pod ograničavajućim i graničnim uvjetima. Zapise o validacijskom testiranju treba čuvati.

**9. Upravljanje ugovorima**

**Opća načela**

Zadatci koji se obavljaju izvan transfuzijske ustanove, a mogu imati utjecaja na kvalitetu, sigurnost i učinkovitost krvnih pripravaka definiraju se pisanim ugovorom ili sporazumom uključujući sve tehničke pojedinosti vezane za te zadatke.

Kod vanjskog ugovaranja uzimanja krvi, prerade i testiranja a uključujući sve predložene promjene, takve aktivnosti moraju se odvijati u skladu s pisanim ugovorom uz osvrt na bitne specifikacije krvi i krvnih pripravaka.

Ugovaratelj je institucija koja podugovara određene aktivnosti ili usluge s drugom institucijom i postavlja ugovor kojim se određuju dužnosti i odgovornosti obje strane.

Izvođač je institucija koja izvodi određene aktivnosti ili usluge na ugovor za različite institucije.

**Ugovaratelj**

Ugovaratelj je odgovoran za procjenu kompetencije izvođača da kroz ugovor uspješno obavlja ugovorene aktivnosti i da osigura da se poštuju načela i preporuke Dobre prakse.

Ugovaratelj mora izvođaču dati na raspolaganje sve informacije potrebne za točno izvođenje ugovorenih aktivnosti u skladu sa specifikacijama i drugim zakonskim zahtjevima. On mora osigurati da je izvođač u potpunosti svjestan svih mogućih problema vezanih uz materijale, uzorke i ugovorene aktivnosti koje mogu predstavljati rizik za okolinu, opremu, osoblje, druge materijale ili druge krvne pripravke izvođača.

Ugovaratelj mora osigurati da su sva krv i krvni pripravci, analitički rezultati i materijali koje dostavlja izvođač u skladu sa specifikacijama i da su pušteni u promet kroz sustav kvalitete odobren od strane Odgovorne osobe ili drugih ovlaštenih osoba.

**Izvođač**

Izvođač mora imati odgovarajuće prostore, opremu, znanje, iskustvo i kompetentno osoblje da bi na zadovoljavajući način obavio poslove koje zahtijeva ugovaratelj.

Izvođač mora osigurati da su svi proizvodi, materijali i rezultati testiranja koje dobiva od ugovaratelja podobni za njihovu predviđenu svrhu.

Izvođač ne smije prenositi na treću stranu ugovorom povjerene poslove bez prethodne procjene i odobrenja od strane ugovaratelja. Dogovori između izvođača i treće strane moraju osigurati da su relevantne informacije o uzimanju krvi, preradi i testiranju raspoložive na isti način kao i između originalnog ugovaratelja i izvođača.

Izvođač se mora suzdržati od bilo kakvih aktivnosti koje mogu nepovoljno utjecati na kvalitetu krvi i krvnih pripravaka proizvedenih i/ili testiranih za ugovaratelja.

**Ugovor**

Ugovor između ugovaratelja i izvođača mora biti sastavljen tako da specificira njihove odgovornosti vezane za dogovorene poslove.

Ugovor mora točno odrediti postupke, uključujući i neophodne zahtjeve koje izvođač mora zadovoljiti. To podrazumijeva da Odgovorna osoba ili druge ovlaštene osobe koje puštaju u distribuciju krv i krvne pripravke garantiraju da je svaki pripravak proizveden i/ili distribuiran sukladno zahtjevima Dobre Prakse i drugim regulatornim zahtjevima.

Ugovor točno mora opisivati tko je odgovoran za nabavku materijala, testiranje i stavljanje materijala u uporabu, za uzimanje krvi, preradu i testiranje (uključujući procesne kontrole). U slučaju podugovorenog testiranja ugovor mora točno definirati način uzimanja uzoraka, a izvođač mora razumjeti da podliježe inspekcijama regulatornih tijela.

Zapise o preradi i distribuciji, uključujući i referentne uzorke ukoliko je to potrebno, čuva ugovaratelj, ili mu oni moraju biti na raspolaganju. Svi zapisi koji se odnose na procjenu kvalitete krvi i krvnih pripravaka u slučaju pritužbe ili sumnje na neispravnost proizvoda moraju biti dostupni i točno navedeni u postupku za rješavanje neispravnosti/opoziva kojeg provodi ugovaratelj.

Ugovor mora omogućiti ugovaratelju pregled proizvodnih prostora izvođača.

**10. Nesukladnost**

**Odstupanja**

Odstupanja od ustanovljenih postupaka treba izbjegavati koliko god je to moguće, a ako do njih dođe, treba ih dokumentirati i objasniti. Sve greške, događaje i znatna odstupanja koja mogu utjecati na kvalitetu i sigurnost krvi i krvnih pripravaka treba u potpunosti zabilježiti i istražiti da bi se otkrili problemi u sustavu koji zahtijevaju popravnu radnju. Treba definirati i primijeniti odgovarajuće Popravne i preventivne radnje.

Istrage koje se odnose na ozbiljne nedostatke, znatna odstupanja i teške nedostatke pripravaka trebaju uključiti procjenu utjecaja na pripravke, uključujući pregled i procjenu relevantne operativne dokumentacije i procjenu odstupanja od definiranih postupaka.

Treba definirati postupke za pravovremeno obavješćivanje odgovornih upravljačkih struktura o nedostatcima, odstupanjima ili neusklađenostima s regulatornim zahtjevima (npr. provođenje i reagiranje na regulatorne inspekcije), nedostatcima komponenti ili gotovih proizvoda, o greškama u testiranju i posljedičnim aktivnostima (npr. pritužbe u vezi kvalitete pripravaka, opozivi, regulatorne aktivnosti, itd.).

Više upravljačke strukture i Odgovorna osoba moraju biti pravovremeno obaviješteni o ozbiljnim nedostatcima, znatnim odstupanjima i ozbiljnim nedostatcima komponenata i gotovih proizvoda, a potrebno je staviti na raspolaganje adekvatne resurse za njihovo pravovremeno razrješavanje.

Potrebno je provoditi redovite preglede svih znatnih odstupanja ili nesukladnosti, uključujući i vezane istrage, da bi se uvjerili u učinkovitost Popravnih i preventivnih mjera.

**Reklamacije**

Potrebno je odrediti osobu odgovornu za rješavanje reklamacija i odlučivanje o mjerama koje treba poduzeti. Ta osoba mora imati dovoljno zaposlenika na raspolaganju da joj pomognu u tom poslu. Ukoliko taj posao ne radi Odgovorna osoba, nju također treba obavijestiti o svim reklamacijama, istragama ili opozivima.

Pri otkrivanju nedostatka krvi ili krvne komponente ili greške u testiranju također treba provjeriti i krv i krvne pripravke čija bi kvalitete zbog uočenog problema također mogli biti narušena.

Sve odluke i mjere poduzete kao posljedica reklamacije moraju se zabilježiti. Svi zapisi o reklamaciji pregledavaju se redovito kako bi se uočili specifični problemi ili problemi koji se ponavljaju, a koji zahtijevaju razmatranje i mogući opoziv već distribuiranih krvnih pripravaka.

Regulatorna tijela treba obavijestiti u slučaju pritužbi zbog mogućih propusta u preradi, propadanju pripravaka ili drugih ozbiljnih problema kvalitete, uključujući i otkrivanje pokušaja krivotvorenja.

**Opoziv**

Osobe ovlaštene za započinjanje i koordinaciju opoziva moraju biti neovisne o odjelima proizvodnje i prodaje. Ukoliko to nisu više upravljačke strukture ili Odgovorna osoba, treba ih obavješćivati o svim postupcima opoziva.

Nacionalna regulatorna tijela svih zemalja u koje su pripravci distribuirani moraju odmah biti obaviještena ako postoji namjera za opozivom pripravaka zbog toga jer su nedostatni, ili se sumnja da su nedostatni.

Opozvane pripravke treba identificirati i skladištiti odvojeno u osiguranom prostoru dok se čeka odluka o njihovoj sudbini.

Potrebno je stvarati zapis o napretku postupka opoziva, a na kraju treba proizvesti konačni zaključak koji uključuje usporedne podatke o isporučenim i vraćenim količinama pripravaka ili drugih proizvoda.

Učinkovitost postupaka opoziva treba redoviti procjenjivati.

**Popravne i preventivne radnje**

Odstupanja koja mogu utjecati na kvalitetu, sigurnost ili učinkovitost treba istražiti, a sama istraga i njen zaključak moraju se dokumentirati. Popravne radnje, gdje je to moguće, treba primijeniti prije distribucije krvi i krvnih pripravaka ili slanja rezultata testiranja. Mogući utjecaj izvora odstupanja na druge pripravke ili rezultate također treba razmotriti da bi se poduzele preventivne radnje u smislu uklanjanja uzroka odstupanja i izbjegavanja ponavljanja problema.

Postupke i relevantne podatke treba nadzirati s ciljem poduzimanja preventivnih mjera da se izbjegne moguća pojava odstupanja u budućnosti. Treba koristiti statističke i druge alate gdje je to moguće radi procjene i nadzora mogućnosti procesa.

Popravne i preventivne radnje i razloge poduzetih mjera treba dokumentirati. Dogovorene radnje treba završiti pravovremeno i učinkovito. Moraju postojati pisani postupci za upravljanje i pregled ovih aktivnosti, a njihova učinkovitost se treba potvrditi tijekom samoprovjere.

**11. Samoprovjera, prosudba kvalitete i poboljšanja**

Za prosudbu kvalitete i samoprovjeru osoblja, prostora, opreme, dokumentacije, uzimanja krvi, preradu, testiranje, skladištenje, distribuciju i izdavanje komponenata te način rješavanja pritužbi i opoziva mora postojati prethodno definiran sustav.

Rezultati prosudbe kvalitete moraju se dokumentirati i prijaviti višim upravljačkim strukturama i Odgovornoj osobi.

**12. Praćenje kvalitete i kontrola**

Kontrola kvalitete podrazumijeva sistematičnu primjenu provjera unutar procesa s ciljem da se osigura efikasan (tj. unutar specifikacija) rezultat procesa. To može uključivati i provjere kontrole kvalitete mjerne opreme (npr. vage i termometri, reagensi korišteni u testiranju i oprema za skladištenje kao što su hladnjaci).

Razina uzorkovanja za testiranje u kontroli kvalitete pripravaka mora se uspostaviti kao dio sveobuhvatnog programa aktivnosti. Metode statističke procesne kontrole mogu biti od koristi i o njima se u detalje raspravlja u Dodatku 3 ovih Preporuka.

Praćenje kontrole je širi koncept koji podrazumijeva redovit i sistematičan pregled podataka mjerenja kontrole kvalitete i ishoda procesa (tj. usklađenost sa specifikacijama). Pri efikasnom korištenju, praćenje kontrole pruža uvid u trend podataka koji omogućuje otkrivanje otklona sistema prije nego se nad njim izgubi kontrola.

Indikatori kvalitete mogu biti efikasno oruđe koje pomaže u praćenju kvalitete. To podrazumijeva specifična mjerenja radi procjene ukupne efikasnosti sistema i potencijalno pruža mogućnost usporedbe među organizacijama.

**2. poglavlje**

**Načela odabira davatelja**

**1. Pregled**

Vijeće Europe preporučuje i potiče načela samodostatnosti dobrovoljnog i neplaćenog davanja krvi koja su definirana u Članku 2 Preporuka br. R (95) 14 Vijeća Europe kako slijedi:

Definicija dobrovoljnog i neplaćenog davanja krvi je:

„Davanje krvi se smatra dobrovoljnim i neplaćenim ako osoba daje krv, plazmu ili stanične komponente svojom slobodnom voljom i za to ne prima nikakvu naknadu, bilo novčanu ili u obliku koji bi se smatrao zamjenom za novac. To podrazumijeva i uzimanje slobodnih dana na poslu, više od onoga koliko je realno potrebno za davanje krvi i za putovanje do i od mjesta davanja. Mali znak zahvalnosti, osvježenje nakon davanja krvi i nadoknada izravnih troškova putovanja u skladu su sa dobrovoljnim, neplaćenim davanjem krvi.“

Načela je također usvojila EU u Direktivi 2002/98 EC u kojoj se u uvodu (23) navodi: „Definiciju dobrovoljnog i neplaćenog davanja krvi Vijeća Europe valja uzeti u obzir“, te u članku 20 stavku 1: „Države članice poduzet će potrebne mjere za poticanje dobrovoljnog i neplaćenog davanja krvi s ciljem da se krv i krvni sastojci, koliko god je moguće, pribavljaju od takvih donacija.“

Specifični programi imunizacije ne razmatraju se u ovome dokumentu, ali davatelji koji su uključeni za tu svrhu trebali bi najmanje ispunjavati minimalne gore navedene kriterije (vidjeti također Dodatak 2, Zahtjevi za prikupljanje, preradu i kontrolu kvalitete krvi, krvnih sastojaka i derivata plazme, Serija tehničkih izvješća Svjetske zdravstvene organizacije br. 840, 1994.)

Neki kriteriji za odabir davatelja razlikuju se ovisno o vrsti donacije. U ovom poglavlju razmatraju se načela za odabir davatelja pune krvi te također davatelja krvnih sastojaka koji se dobivaju različitim postupcima afereze. Odabir davatelja krvotvornih matičnih stanica razmotren je u *Vodiču za sigurnost i osiguranje kvalitete za transplantaciju organa, tkiva i stanica (4. izdanje, Council of Europe Publishing*).

Opća načela odnose se na sve davatelje. No postoje i daljnji zahtjevi specifični za davatelje različitih krvnih sastojaka prikupljenih različitim metodama. Glavna svrha odabira osoba za davanje krvi i krvnih sastojaka je utvrditi je li osoba dobroga zdravlja kako bi se time osiguralo zdravlje davatelja, kao i primatelja. Svi davatelji prolaze kroz postupak probira radi procjene njihove prikladnosti (vidjeti *Standardi*).

Postupak probira uključuje:

* Edukativni materijal dostupan svim davateljima prije davanja krvi. Takav edukativni materijal treba biti razumljiv svim davateljima i objašnjavati proces davanja krvi, prijenos krvlju prenosivih bolesti i odgovornost davatelja u sprečavanju tog prijenosa, a također treba sadržavati i upute o obavještavanju Banke krvi u slučaju saznanja o bolesti nakon davanja krvi (vidjeti Standardi).
* Procjenu svakog davatelja koju provodi odgovarajuće kvalificirana osoba educirana za primjenu prihvaćenih smjernica i koja radi prema uputama liječnika. Ta procjena treba obuhvaćati ispunjavanje upitnika i povjerljivi razgovor, nakon čega po potrebi slijedi izravno ispitivanje. Prije davanja krvi mora se pribaviti pisani informirani pristanak davatelja.

Budući da su ovlaštene zdravstvene ustanove u konačnici odgovorne za kvalitetu i sigurnost prikupljene krvi i krvnih sastojaka, imaju pravo na konačno prihvaćanje ili odbijanje davatelja ili potencijalnog davatelja (Odluka CM/Res (2008) 5 o odgovornosti davatelja i ograničenju davanja krvi i krvnih sastojaka, koju je usvojilo Vijeće ministara 12. ožujka 2008. na 1021. sastanku Zamjenika ministara).

**2. Odabir davatelja**

U praksi, cjelokupni klinički pregled davatelja uglavnom nije moguć. Stoga je nužno osloniti se na izgled i aspekt davatelja, njegove/njezine odgovore na jednostavna pitanja o trenutnom zdravstvenom stanju, prethodnim bolestima, relevantnim faktorima rizika kao što su stil života i dosadašnja putovanja te na jednostavne laboratorijske pretrage.

Razgovor s davateljem vodi posebno obučeno osoblje koje može postavljati dodatna ciljana pitanja kako bi se nadopunili podaci dobiveni upitnikom. Razgovor mora biti povjerljiv i obavljen u privatnosti. Glavne stavke koje trebaju biti obuhvaćene upitnikom ili izravnim pitanjima uključene su u primjer upitnika koji se nalazi na kraju ovoga poglavlja.

Kako bi se pribavili relevantni i dosljedni podaci o općem zdravstvenom stanju i prethodnim bolestima davatelja, nužno je ispunjavanje upitnika kod svake donacije. Preporučuje se prilagodba upitnika prema vrsti davatelja (davatelj koji daje krv prvi put, redovni davatelj, davatelj aferezom itd.).

U slučaju neuobičajenih zdravstvenih stanja koja nisu obuhvaćena smjernicama izdanim posebno obučenom osoblju, potrebno je obratiti se nadležnom liječniku koji je odgovoran za donošenje konačne odluke.

**Dob davatelja**

Standardi navedeni u ovome Vodiču određuju dobne granice za davanje krvi i omogućuju odgovornom liječniku da prema vlastitoj procjeni prihvati davatelje izvan tih granica. Takva se procjena liječnika može primijeniti na individualnoj osnovi za pojedinačnog davatelja ili sustavnim pristupom koji se temelji na odgovarajućoj procjeni rizika.

**Opasna zanimanja**

Kod opasnih zanimanja ili hobija trebao bi postojati vremenski odmak od najmanje 12 sati između davanja krvi i povratka na radno mjesto ili ponovnog bavljenja hobijem. Primjeri takvih opasnih zanimanja ili hobija uključuju upravljanje zrakoplovom, autobusom ili vlakom, rukovanje kranom, korištenje ljestvama ili građevinskim skelama, zmajarstvo, planinarenje i ronjenje.

**Izgled, srčana frekvencija i krvni tlak davatelja**

Posebnu pozornost treba posvetiti izgledu i aspektu davatelja (vidjeti Standardi).

Ako se mjere srčana frekvencija i krvni tlak, otkucaji srca moraju biti ritmični, frekvencijom između 50 i 100 otkucaja u minuti. Iznimka može biti prihvaćanje davatelja s sporijom srčanom frekvencijom, npr. sportaša, prema individualnoj liječničkoj procjeni. Poznato je da krvni tlak može ovisiti o nekoliko varijabli, ali općenito, sistolički krvni tlak ne bi trebao biti viši od 180 mm Hg, a dijastolički ne bi trebao prelaziti 100 mm Hg.

**Odbijanje davatelja**

Nakon što su putem upitnika i razgovora prikupljene informacije o davatelju, treba slijediti smjernice navedene u nastavku. Vidjeti također *Standarde.*

Osobe koje su vidno alkoholizirane moraju biti odbijene sve dok djelovanje alkohola ne prestane. Nedozvoljena parenteralna uporaba droga, ako je davatelj prizna ili se na nju sumnja, mora rezultirati trajnim odbijanjem davatelja.

O neuobičajenim zdravstvenim stanjima treba biti obaviješten nadležni liječnik koji donosi konačnu odluku. Ako liječnik ima ikakvih sumnji o prikladnosti davatelja, davatelja je potrebno odbiti.

Imajući na umu činjenicu da su samo zdrave osobe prihvatljive kao davatelji krvi, kriteriji za odbijanje mogu se svrstati u sljedeće skupine:

* stanja koja zahtijevaju trajno odbijanje;
* stanja koja zahtijevaju privremeno odbijanje na određeno vremensko razdoblje;
* preventivne imunizacije;
* stanja koja zahtijevaju individualnu procjenu;
* zarazne bolesti.

**Stanja koja zahtijevaju trajno odbijanje**

Vidjeti *Standardi.*

**Stanja koja zahtijevaju privremeno odbijanje**

Vidjeti *Standardi.*

**Preventivne imunizacije**

Vidjeti *Standardi.*

**Stanja koja zahtijevaju individualnu procjenu**

Budući da davatelji mogu navesti niz prethodnih ili trenutačnih zdravstvenih tegoba, samo neki od najčešćih primjera navedeni su u tablici 2-1.

Tablica 2-1. Stanja koja zahtijevaju individualnu procjenu davatelja

|  |  |
| --- | --- |
| Stanja koja zahtijevaju individualnu procjenu | Kriteriji za odbijanje |
| Alergija | Osobe koje u anamnezi imaju dokumentirani podatak o anafilaksiji ne smiju biti prihvaćene kao davatelji. |
| Autoimune bolesti | Ako je bolešću zahvaćeno više od jednog organa davatelj treba biti trajno odbijen. |
| Beta-talasemija | Heterozigotni nositelj obilježja beta-talasemije može davati krv pod uvjetom da je dobrog zdravlja i da mu je razina hemoglobina unutar prihvatljivih vrijednosti. |
| Bronhitis | Osobe sa simptomima teškog kroničnog bronhitisa ne trebaju biti prihvaćene kao davatelji. |
| Obična prehlada | Davatelj može biti prihvaćen, ako na dan davanja nema simptome i osjeća se dobro. |
| Povišeni krvni tlak | Osoba koja davanju krvi pristupi sa sistoličkim krvnim tlakom višim od 180 mm Hg ili dijastoličkim krvnim tlakom višim od 100 mm Hg ne može biti prihvaćena kao davatelj. Davatelj s blagim oblikom hipertenzije, čiji se dijastolički krvni tlak održava ispod 100 mm Hg, može biti prihvaćen. |
| Žutica i hepatitis (vidjeti Standardi) | Bolničko osoblje koje dolazi u izravni kontakt s bolesnicima oboljelim od hepatitisa prihvaća se prema prosudbi nadležnog liječnika, pod uvjetom da djelatnici nisu pretrpjeli inokulacijsku ozljedu (ubodni incident) ili izloženost sluznice tuđoj krvi, u slučaju čega moraju biti odbijeni. |
| Chagasova bolest (vidjeti Standardi) | U nekim se zemljama davatelji koji su rođeni ili su transfundirani u područjima gdje je bolest endemska odbijaju ili testiraju. Krv osoba koje su rođene ili transfundirane u područjima gdje je bolest endemska može se koristiti samo za pripravke dobivene frakcioniranjem plazme, osim ako validirani test na infekciju *T.cruzi* nije negativan. |

**Informacije nakon davanja krvi**

Davateljima krvi mora biti napomenuto da obavijeste Banku krvi ako se nakon davanja krvi pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na to da bi donacija mogla biti zarazna (vidjeti Standardi). Davatelj može također obavijestiti transfuzijsku ustanovu o tome da je prethodno dao krv, ali to nije trebao učiniti u svjetlu kriterija za odabir davatelja čiji je cilj zaštita zdravlja primatelja, to jest u retrospekciji, davatelj nije ispunio kriterije navedene u upitniku za davatelje.

**Zarazne bolesti**

Prijenos zaraznih bolesti transfuzijom krvi može se smanjiti na najmanju moguću mjeru pažljivom i odgovarajućom primjenom upitnika za davatelje i/ili laboratorijskih pretraga. Davatelji trebaju odgovoriti na pitanja o vlastitom riziku izloženosti zaraznim bolestima, uključujući i pitanja o dosadašnjim putovanjima u inozemstvo.

Za infekcije kod kojih se uzročnik u potpunosti eliminirao iz davateljeve krvi, davatelj treba biti odbijen sve dok više ne bude zarazan (obično 2 tjedna od prestanka simptoma). U slučajevima postojanja kontakta sa zaraznom bolesti, davatelja treba odbiti na razdoblje koje je otprilike dvostruko dulje od inkubacijskog perioda. U slučaju geografskog rizika od izloženosti većem broju zaraznih bolesti, primjenjuje se najdulje razdoblje odbijanja.

Druge su mjere potrebne za zarazne bolesti kod kojih postoji mogućnost asimptomatske infekcije ili kliconoštva. U tim slučajevima, ispitivanje davatelja o simptomima neće uvijek spriječiti prijenos bolesti. Nove bolesti i one koje se tek otkrivaju ili one bolesti kod kojih se zaraza proširila na novo geografsko područje mogu također predstavljati značajni izazov. Virus Zapadnog Nila, denga groznica i babezioza (piroplazmoza) u SAD-u, Q groznica u Nizozemskoj i Chikungunya groznica u La Réunionu primjeri su takvih bolesti. U takvim situacijama, stanovništvo nema prirodni imunitet i svi su potencijalno izloženi riziku, pa odbijanje davatelja možda nije opcija u zahvaćenom području. Stoga, kako bi se izbjeglo prekomjerno odbijanje davatelja u područjima gdje je zaraza endemska ili epidemijska, testiranje donacija je glavna metoda za smanjenje rizika prijenosa. Za plazmu i trombocite može se razmotriti smanjenje broja patogena.

Mnoge infekcije koje se mogu prenijeti transfuzijom krvi imaju određene geografske granice te se rizik od prijenosa transfuzijom može smanjiti na najmanju mjeru privremenim odbijanjem ili testiranjem davatelja koji su doputovali iz zahvaćenih područja (vidjeti Tablicu 2-2). Testiranje postaje osobito važno u slučajevima kada isključivanje davatelja potencijalno može ugroziti zalihe krvnih pripravaka.

Malarija je endemska bolest u mnogim dijelovima svijeta. Potencijalni davatelji koji su se vratili iz područja zahvaćenih malarijom mogu se isključiti iz davanja na određeno razdoblje ili se, ukoliko je dostupan, može učiniti test na protutijela četiri mjeseca nakon što se davatelj vratio iz takvog područja i nakon prestanka bilo kakvih simptoma koji mogu upućivati na malariju (vidjeti Standardi). Sličan pristup primjenjuje se i za Chagasovu bolest koju uzrokuje *Trypanosoma cruzi*, koja je endemska u dijelovima Južne i Srednje Amerike. No u ovom slučaju, ako nije dostupno testiranje na protutijela, davatelji za koje se smatra da imaju povećani rizik moraju se trajno isključiti ili se donacije mogu upotrijebiti samo za plazmu za frakcioniranje (vidjeti Standardi*),* jer se prijenos transfuzijom može dogoditi mnogo godina kasnije, čak i ako davatelj ne pokazuje simptome bolesti.

Zemlje bi trebale kontinuirano provoditi analize i pratiti promjene rizika od zaraznih bolesti na međunarodnoj razini zajedno s analizom rizika i koristi, kako bi se utvrdile prikladne mjere za smanjenje rizika u njihovoj zemlji. Rizik unosa uzročnika zarazne bolesti preko davatelja koji posjećuju zahvaćena područja potrebno je odvagnuti, razmatrajući vjerojatnost da se to dogodi i utjecaj koji bi uvođenje novog pravila o odbijanju davatelja imalo na prikupljanje krvi. Rizik neće biti jednak u svakoj zemlji.

Informacije o novim zaraznim bolestima ili onima u nastajanju trebaju se prenositi između zemalja bez odgađanja, kako bi Banke krvi razmotrile vlastite rizike i poduzele odgovarajuće radnje.

Tablica 2-2. Preporučeno razdoblje odbijanja davatelja nakon izlaganja zaraznim bolestima u slučaju kada se ne provodi testiranje

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Zarazna bolest** | **Razdoblje inkubacije** | **Strategije za sprečavanje prijenosa zaraze transfuzijom od zdravih davatelja** | **Strategije za sprečavanje prijenosa zaraze transfuzijom nakon kliničke bolesti** |
| Virus Zapadnog Nila | 2-14 dana | Razdoblje odbijanja od 28 dana nakon napuštanja rizičnog područja | Razdoblje odbijanja od 120 dana nakon povlačenja simptoma |
| Chikungunya | 1-12 dana |
| Denga groznica | 5-6 dana |

Varijanta Creutzfeldt-Jakobove bolesti (vCJB) po prvi je put opisana u Ujedinjenom Kraljevstvu 1996., a prepoznata je kao „humani oblik“ goveđe spongiformne encefalopatije, koja se dobiva konzumiranjem zaražene govedine. Klinička slika se razlikuje od klasične CJB u tome što češće zahvaća mlađu dobnu skupinu i veća je zahvaćenost retikuloendotelnog sustava. Bolest je smrtonosna; u Ujedinjenom Kraljevstvu od prosinca 2011. evidentirano je 176 slučajeva bolesti, od čega niti jedan dijagnosticirani bolesnik više nije živ. Izvan Ujedinjenog Kraljevstva prijavljeno je još 49 slučajeva bolesti, od čega je većina (25) u Francuskoj.

Vrlo je teško bilo procijeniti potencijalne razmjere epidemije vCJB. Incidencija je u Ujedinjenom Kraljevstvu dostigla vrhunac 2000. s 28 slučajeva, od tada se bilježi pad incidencije (samo 3 slučaja u 2009., 3 u 2010. i 5 slučajeva u 2011. godini). Ipak, svi slučajevi potvrđeni do sada pokazali su homozigotnost za metionin na 129.kodonu gena za prionski protein te nije jasno hoće li osobe sa drugačijim genetskim sklopom (homozigot za valin (VV) ili heterozigot (MV)) razviti bolest kasnije i time uzrokovati „drugi val“ ili će i dalje biti bez simptoma, ali s mogućnošću prijenosa bolesti. Jedan slučaj s MV genotipom, vjerojatan prema kliničkoj slici ali nepotvrđen obdukcijom, prijavljen je 2009. godine. Trenutačna procjena rizika, koja se temelji na retrospektivnoj studiji krajnika i crvuljaka, iznosi 1 na 4000 u Ujedinjenom Kraljevstvu, no podliježe vrlo velikim intervalima pouzdanosti i trenutačno se preispituje.

Prijenos vCJB-a transfuzijom zabilježen je u ispitivanjima na životinjama i kod ljudi. U Ujedinjenom Kraljevstvu zabilježena su tri slučaja humanog prijenosa vCJB-a putem pripravaka eritrocita u kojima nije bio smanjen broj leukocita (svi metionin homozigotni). U daljnja dva slučaja, promijenjeni prionski protein identificiran je post-mortem kod primatelja krvi od davatelja kod kojih se naknadno razvila vCJB (jedan bolesnik je primio transfuziju eritrocita, a drugi bolesnik je imao hemofiliju i višekratno je liječen brojnim serijama faktora VIII, uključujući i jednu seriju koja je identificirana kao rizična). Oba primatelja imala su heterozigotni status na 129.kodonu (MV) i nisu imali kliničkih znakova vCJB, ali su umrli od nepovezanih uzroka.

U Ujedinjenom Kraljevstvu već su poduzete neke mjere kako bi se smanjio rizik od daljnjeg prijenosa bolesti transfuzijom. One obuhvaćaju smanjenje broja leukocita u svim pripravcima, uvoz plazme za frakcioniranje i kliničku primjenu kod djece (koja nisu bila izložena goveđoj spongiformnoj encefalopatiji putem hrane), trajno odbijanje davatelja koji su primili transfuziju, povećavanje udjela trombocita dobivenih aferezom (trenutačno do 80 posto opskrbe uz osiguranje da djeca primaju takve pripravke) te smanjenje broja nepotrebnih transfuzija, osobito za kirurške indikacije. Osim toga, bolesnicima za koje se smatra da su izloženi većem riziku jer su primili krv od spornih davatelja ili su primali velike količine krvi, uključujući i frakcionirane pripravke, savjetuje se da ne daju krv, tkiva ili organe, a prilikom operacija kod takvih se bolesnika provode posebne mjere, kao što je uporaba jednokratnih instrumenata ili instrumenata posebno namijenjenih takvoj svrsi. U Ujedinjenom Kraljevstvu trenutačno se razmatraju i druge mjere, kao što je uvoz svježe smrznute plazme za sve primatelje (iz zemlje s nižim rizikom od vCJB-a), uvođenje prionske filtracije eritrocita te alternative za krioprecipitat.

Mnoge zemlje odbijaju davatelje koji su živjeli u Ujedinjenom Kraljevstvu tijekom minimalnog definiranog razdoblja između 1980. i 1996. godine; Europska agencija za lijekove (EMA) dozvoljava razdoblje od 1 godine boravka u Ujedinjenom Kraljevstvu za davatelje plazme za frakcioniranje. U nekim slučajevima, odbijanjem su obuhvaćeni i davatelji iz drugih zemalja sa značajnim brojem slučajeva.

Danas su dostupni filteri kojima se iz eritrocita uklanjaju prioni, u Ujedinjenom Kraljevstvu provodi se klinička studija za procjenu njihove sigurnosti, te se razmatra njihova primjena kod djece i višestruko transfundiranih bolesnika. Trenutačno su dostupni samo za pripravke eritrocita. U filteru dolazi do gubitka dijela eritrocita, pa je u koncentratu eritrocita u kojemu su filtrirani prioni smanjen sadržaj hemoglobina. Filter također uklanja faktore zgrušavanja, pa je potrebna daljnja prerada za rekonstituciju pripravaka koji trebaju sadržavati faktore zgrušavanja (npr. krv za eksangvinotransfuziju).

Do danas ne postoji pretraga koja pouzdano otkriva prione u krvi bolesnika s vCJB. Uvođenje pretrage, u slučaju da takva postoji, moglo bi imati posljedice za davatelje, ali i Banke krvi; u tom bi slučaju trebalo omogućiti pouzdani potvrdni test, obavijestiti davatelja o pozitivnim nalazima ne znajući točno što to za davatelja znači; a posljedično su tu i pitanja osiguranja. Time bi se mogla ugroziti i opskrba krvlju, zbog davatelja koji bi pribjegli samoisključenju kako bi izbjegli ovu pretragu.

Endogeni rizik od vCJB-a razlikuje se ovisno o zemlji. Stoga će biti potrebne različite mjere za smanjenje rizika, ovisno o vlastitoj procjeni rizika svake zemlje, vodeći računa o tome da se međusobno odvagnu mogući rizik i dostatna opskrbljenost krvlju i krvnim pripravcima.

**Zloćudne bolesti u anamnezi**

Osobe sa zloćudnim bolestima ili povijesti zloćudnih bolesti obično se trajno odbijaju (vidjeti Standardi). Ipak, ne postoji dovoljno dokaza koji bi potkrijepili mišljenja da se karcinom prenosi krvlju.

Nedavna su istraživanja značajno doprinijela dostupnim podacima o riziku od karcinoma nakon alogene transfuzije krvi u općenitom smislu te, posebice, o riziku od karcinoma nakon transfuzije od davatelja s nedijagnosticiranim karcinomom. Ove opsežne opservacijske studije donijele su uvjerljive dokaze o tome da je rizik od prijenosa karcinoma transfuzijom krvi nedetektabilan ili je neznatan.

Na temelju navedenog, davatelji sa zloćudnim bolestima u anamnezi mogu se razmotriti provođenjem sljedećih kriterija:

* Trajno odbijanje u slučaju hematoloških zloćudnih bolesti u anamnezi (npr. leukemija, limfom, mijelom).
* Trajno odbijanje u slučaju zloćudnih bolesti u anamnezi za koje se zna da su povezane s virusnim infekcijama (izuzev karcinoma *in situ* grlića maternice, vidjeti dolje).
* Za druge karcinome oporavak davatelja treba biti potpun, uz prognozu da se bolest neće vratiti (to jest, davatelj treba biti izliječen), a primjenjuju se slijedeći uvjeti:
  + Kod karcinoma sa zanemarivim metastatskim potencijalom (npr. bazocelularni karcinom ili karcinom *in situ* grlića maternice), davatelj može biti prihvaćen odmah nakon uspješnog uklanjanja i izlječenja.
  + Za sve druge karcinome treba proći najmanje 5 godina od završetka aktivnog liječenja.
* Isključenje se ne zahtijeva za premaligna stanja.

**3. Posebna razmatranja za davatelje različitih krvnih sastojaka**

**Količina donacije pune krvi**

Standardna donacija pune krvi ne smije se uzimati od osoba čija je tjelesna težina manja od 50 kg. Standardna donacija pune krvi, ne računajući antikoagulans, ne smije premašivati 500 mL i u pravilu treba sadržavati 450 mL ± 10 posto (vidjeti Standardi). Dodatnih 30 do 35 mL krvi obično se uzima za laboratorijske pretrage i čuvanje uzorka donacije.

Zbog rizika od štetnih reakcija, najviše 15 posto procijenjenog volumena krvi može se uzeti prilikom jednog davanja krvi. Volumen krvi davatelja može se izračunati na temelju njegove težine, visine i spola, pomoću važeće formule (preporučuje se računati volumen krvi primjenom formule koju je razvilo Međunarodno vijeće za standardizaciju u hematologiji, ICSH). Formula ICSH-a proizašla je iz opsežnog istraživanja europskog stanovništva u kojemu su izvedena mjerenja mase eritrocita i volumena plazme.[[6]](#footnote-6)6

Općenito je prihvaćeno da svi muškarci koji teže 50 kg ili više imaju dovoljno velik volumen krvi za davanje ukupno 535 mL krvi (500 mL plus 35 mL za testiranje i čuvanje uzorka donacije), dok sve žene koje teže 50 kg ili više imaju dovoljno velik volumen krvi za davanje ukupno 485 mL krvi (450 mL plus 35 mL za testiranje i čuvanje uzorka donacije).

U slučaju da žene koje teže manje od 65 kg daruju ukupno više od 485 mL krvi, potrebno je izračunati volumen krvi. Izračunati volumen krvi trebao bi biti veći od minimalno prihvatljivog za volumen krvi koji će se prikupiti (vidjeti Tablicu 2-3). Ako je izračunati volumen krvi manji od prihvatljivoga, potrebno je uzeti manji volumen krvi ili odbiti davatelja.

U slučajevima u kojima je moguće da volumen donacije premašuje 15 posto volumena krvi davatelja, preporučuje se da Banke krvi koriste tablicu volumena krvi napravljenu prema ICSH-ovoj formuli za provjeru volumena krvi davatelja (vidjeti primjere u Dodatku 4).

Tablica 2-3. Izračunati minimalni volumen krvi davateljice koja daruje 485 mL, 510 mL ili 535 mL

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Volumen krvi koji će se uzeti** | **Maksimalni postotak ukupnog volumena krvi koji se može uzeti** | **Minimalan prihvatljivi volumen krvi** |
| 450 mL + 35 mL | 15% | 3,233 mL |
| 475 mL + 35 mL | 15% | 3,400 mL |
| 500 mL + 35 mL | 15% | 3,567 mL |

**Učestalost davanja pune krvi**

Trenutačna praksa u nekim europskim bankama krvi dozvoljava do 6 standardnih donacija pune krvi godišnje za muškarce i do 4 donacije godišnje za žene, s minimalnim vremenskim intervalom između standardnih donacija od 2 mjeseca. Rutinska mjerenja razine hemoglobina ne odražavaju zalihu željeza u organizmu. Stoga se preporučuje održavanje dovoljno velikog aktivnog poola davatelja kako bi davatelji davali krv rjeđe od navedenog maksimalnog broja davanja na godinu (vidjeti Standardi), s preporukom da se 4 donacije pune krvi na godinu za muškarce i 3 donacije za žene uglavnom ne premašuju, čime će se davatelji dodatno zaštititi, a sustav će biti fleksibilniji za djelovanje u hitnim situacijama velikih razmjera. Maksimalna stopa davanja krvi od 6 donacija pune krvi godišnje za muškarce i 4 donacije godišnje za žene nikada se ne smije premašiti i treba ju usvojiti tek nakon pažljivog razmatranja prehrambenih navika uključenog stanovništva, te uzimajući u obzir da je, osim rutinske kontrole razine hemoglobina i hematokrita, potrebna dodatna pozornost u praćenju davatelja zbog mogućeg manjka željeza.

**Laboratorijske pretrage prije donacije**

*Razina hemoglobina*

Izrazito visoke ili niske vrijednosti hemoglobina potrebno je potvrditi određivanjem kompletne krvne slike i naknadno ispitati, jednako kao i smanjenje koncentracije hemoglobina za više od 20 g/L između dva uzastopna davanja krvi.

*Zalihe željeza*

Ustanovljeno je da davanje krvi može uzrokovati nedostatak željeza kod osoba koje često daju krv. Taj se problem može pojaviti bez da ga se zamijeti prilikom mjerenja razine hemoglobina prije davanja krvi. Takvo što je osobito važno kod žena fertilne dobi i davatelja s nedovoljnim prehrambenim unosom željeza. Banke krvi trebaju usvojiti odgovarajuće mjere za smanjenje toga problema i zaštitu zdravlja davatelja. One mogu uključivati:

* pribavljanje materijala za edukaciju davatelja, osobito u pogledu utjecaja davanja krvi na zalihe željeza;
* individualnu prilagodbu učestalosti davanja krvi i/ili krvnoga sastojka na temelju statusa željeza
* primjenu testova za procjenu statusa željeza, kao što su razina feritina, topljivog transferinskog receptora, cink-protoporfirina i/ili indeksi eritrocita
* može se razmotriti primjena dodataka prehrani, uzimajući u obzir rizik od odgođenog postavljanja dijagnoze prikrivenih bolesti kao što su karcinom želuca ili crijeva. Davatelji moraju biti obaviješteni o nuspojavama pripravaka željeza.

Istodobno, banke krvi trebaju uzeti u obzir da su mnogi davatelji, koji su privremeno odbijeni zbog niske razine hemoglobina, zadovoljavajućeg zdravstvenog stanja. Zalihe željeza oporavljaju se nakon odgovarajućeg perioda privremenog odbijanja. Stoga provedba odgovarajućih mjera za sprečavanje i zbrinjavanje nedostatka željeza kod davatelja pridonosi dobrobiti davatelja, ali također može i znatno pridonijeti postizanju dostatne opskrbljenosti krvlju.

**Davatelji krvi aferezom**

**Opće napomene**

Potencijalnom davatelju moraju se pružiti specifične informacije o vrsti postupaka koji su uključeni u alogeni ili autologni donacijski proces i o rizicima koji su s njima povezani (vidjeti Standardi). Prije prvog postupka afereze treba pribaviti pisani informirani pristanak.

Standardi nalažu da maksimalni izvantjelesni volumen ne smije prelaziti vrijednost od 20 posto. Za davatelje s tjelesnom težinom između 50 i 65 kilograma ukupni volumen krvi treba procijeniti na način opisan u Dodatku.

Standardi određuju maksimalnu godišnju učestalost davanja, minimalan razmak između davanja i maksimalni volumen krvnih sastojaka koji se prikupljaju aferezom. Utjecaj nepotpuno provedenih postupaka afereze, uključujući pritom razmatranja o eritrocitima koji na kraju postupka nisu vraćeni u krvotok davatelja i količina već prikupljenog primarnog krvnog sastojka, moraju se uzeti u obzir kada se određuje usklađenost s tim zahtjevima.

Kod postupaka afereze u kojima se prikupljaju stanični sastojci, primjenjuje se razina hemoglobina određena u standardima.

Kod davatelja koji redovno daju eritrocite aferezom potrebno je pratiti zalihe željeza. To je osobito važno za afereze kojima se prikuplja dvostruka količina eritrocita.

Sve je veća zabrinutost u pogledu dugotrajnih učinaka kod davatelja koji su uključeni u intenzivne programe afereze. To uključuje rizike povezane s izloženošću citratu kod redovnih davatelja trombocita aferezom, što uzrokuje probleme s mineralnom gustoćom kostiju i smanjenu razinu imunoglobulina G nakon dugotrajne intenzivne plazmafereze.

Posebnu pozornost valja obratiti sljedećim stanjima:

* neuobičajenim epizodama krvarenja;
* anamnezi koja upućuje na zadržavanje tekućine (od posebne je važnosti ako se planira primjena steroida i/ili volumnih nadomjestaka plazme);
* unosu lijekova koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu ili druge inhibitore funkcije trombocita unutar pet dana prije afereze trombocita;
* želučanim tegobama u anamnezi (ako se planira primjena steroida);
* štetnim reakcijama kod prethodnih davanja krvi.

**Učestalost davanja krvnih sastojaka aferezom i maksimalna količina prikupljene plazme**

Trenutačne su preporuke izdane u nedostatku konačnih istraživanja ishoda različitih režima plazmafereze (različita učestalost i volumen plazmafereze). Iako su dostupni neki podaci iz studija koje uključuju nekoliko godina praćenja, potrebna su daljnja kratkotrajna i dugotrajna prospektivna istraživanja.

Prikupljeni volumen (bez antikoagulansa) za svaki postupak plazmafereze ne smije biti veći od 16 posto procijenjenog ukupnog volumena krvi (vidjeti *Standardi*). Ukupni volumen krvi treba izračunati na temelju spola, tjelesne težine i visine. Alternativno, prikupljeni volumen od 10,5 mL po kilogramu tjelesne težine otprilike je jednak 16 posto procijenjenog ukupnog volumena krvi. Kratkotrajni se učinci mogu ublažiti praćenjem maksimalnog izvantjelesnog volumena (ECVmax), koji nikada ne smije premašiti 20 posto (vidjeti Standardi), s preporučenom vrijednosti od 16 posto.

Uzorkovanje i rezidualna krv koja preostaje u uređaju za plazmaferezu mogu uzrokovati gubitak eritrocita koji nije zanemariv, s posljedičnim smanjenjem serumskog željeza i feritina. To je osobito važno za davatelje ženskog spola. Razinu hemoglobina potrebno je odrediti prilikom svakog davanja. Minimalna vrijednost za plazmaferezu je 120 g/L za davatelje ženskog, odnosno 130 g/L za davatelje muškog spola.

Standardima su određeni zahtjevi za testiranje davatelja koji prolaze postupak plazmafereze. Povrh toga, posebnu pozornost treba posvetiti bilo kakvom značajnijem padu vrijednosti u rezultatima testiranja, čak i ako su iste još uvijek unutar prihvaćenih normalnih granica.

**Dodatne preporuke za trombaferezu**

Broj trombocita prije donacije ne smije biti manji od 150 x 109/L (vidjeti Standardi). Osim toga, kod prikupljanja većeg broja doza trombocita (˃ 5 X 1011 trombocita po pripravku), potrebno je voditi računa o tome da njihov broj nakon davanja ne padne ispod 100 x 109/L.

**Dodatne preporuke za granulocitaferezu**

Klinička učinkovitost, indikacije i doziranje transfuzije granulocita nisu utvrđeni. Prije prikupljanja potencijalni davatelj granulocita mora primiti lijek, a tijekom postupka afereze mogu biti potrebna i sedimentirajuća sredstva. Oboje može imati teške nuspojave o kojima davatelj mora biti obaviješten u procesu informiranog pristanka.

Osim poznatih komplikacija rutinske afereze, kod davatelja se mogu javiti sljedeće popratne pojave:

* Hidroksietil škrob (HES): djeluje kao volumni nadomjestak. U davatelja koji su primili HES mogu se javiti glavobolje ili periferni edemi zbog povećanog cirkulirajućeg volumena. HES se može nakupljati, što može uzrokovati svrbež, a moguće su i alergijske reakcije.
* Kortikosteroidi: mogu uzrokovati primjerice povišen krvni tlak, dijabetes, očnu mrenu i peptički ulkus.
* Granulocitni faktor rasta (G-CSF): najčešća kratkotrajna komplikacija nakon primjene G-CSF-a kod davatelja perifernih matičnih stanica (PBSC) su bolovi u kostima; iako u vrlo rijetkim slučajevima može doći do rupture slezene ili ozljede pluća. Zabrinutost koja se odnosi na razvoj akutne mijeloične leukemije (AML) ili mijelodisplazije (MDS) nakon primjene G-CSF-a temelji se prvenstveno na izvješćima o povećanim stopama tih bolesti kod žena s rakom dojke koje su primile kemoterapiju ili kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji su primali G-CSF kao potporno liječenje. No do danas podaci iz registara Europe i Sjedinjenih Američkih Država nisu identificirali povećani rizik od AML-a i MDS-a kod više od 100 000 zdravih osoba koje su dale periferne matične stanice i primile G-CSF prije postupka davanja. Međutim, medijan praćenja kod tih istraživanja manji je od 5 godina. Stoga kod primjene G-CSF-a treba uspostaviti protokol za dugotrajno praćenje davatelja (prema preporuci JACIE[[7]](#footnote-7)7).

Dodatne preporuke za 1 dozu eritrocita dobivenu aferezom (samih eritrocita ili u kombinaciji s plazmom i/ili trombocitima)

*Napomena: Jedna doza je ekvivalentna pripravku koncentrata eritrocita dobivenom iz jedne donacije pune krvi.*

Dodatne preporuke za davatelje eritrocita za RhD imunizaciju

Potrebno je uspostaviti posebne protokole za davatelje eritrocita za RhD imunizaciju koji moraju uključivati najmanje sljedeće:

* Dodatno ispitivanje prisutnosti biljega zaraznih bolesti: anti-HTLV-I/II, anti-HBc i NAT testiranja za provirusnu HIV-DNK i HIV-RNK, HCV-RNK, HBV-DNK, parvovirus B19-DNK ili protutijela na parvovirus B19 i hepatitis A-DNK.
* Opsežno određivanje fenotipa eritrocita treba izvršiti najmanje dvaput, a ono se može nadopuniti i određivanjem genotipa.
* Eritrociti za imunizaciju trebaju se pohraniti na period od najmanje 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci svi gore navedeni biljezi zaraznih bolesti moraju biti negativni (ili upućivati na odsutnost zaraze) u novom uzorku davatelja prije izdavanja pohranjenih eritrocita za imunizaciju.

Kako bi se uzeo u obzir utjecaj promjena koje se s vremenom mogu pojaviti u kriterijima za odabir davatelja i u testiranju prisutnosti biljega zaraznih bolesti, protokoli trebaju nalagati:

* pohranjivanje uzoraka od svake donacije prikladnih za buduća testiranja;
* ponovnu kvalifikaciju prethodnih donacija ocjenjivanjem sukladnosti s dodatnim zahtjevima za prihvaćanje davatelja uključujući, gdje je to moguće, testiranje davatelja i/ili pohranjenih uzoraka;
* Izuzeće prethodnih donacija iz trenutno važećih standarda ne preporučuje se i treba ga razmatrati samo u iznimnim okolnostima, nakon pažljive procjene rizika za imunizirane davatelje i krajnje primatelje pripravaka plazme.

**Usmjereno davanje krvi**

Iako je davanje krvi dobrovoljno, neplaćeno i anonimno, u iznimnim okolnostima može biti potrebno pribjeći usmjerenom davanju krvi. Ono se provodi samo na temelju jasnih medicinskih indikacija, a takvi davatelji moraju proći postupak odabira i testiranja jednako kao i dobrovoljni alogeni davatelji.

Usmjerene donacije namijenjene su imenovanim bolesnicima na temelju medicinskih indikacija. U takvim slučajevima krv mogu davati članovi obitelji, pri čemu odgovorni liječnik mora odvagnuti rizike i korist za bolesnika. Praksa transfundiranja krvi roditelja njihovim potomcima nije bez rizika. Majke mogu imati protutijela na antigene koji su prisutni na djetetovim eritrocitima, trombocitima ili leukocitima i stoga se plazma majke ne smije transfundirati. Očevi ne smiju biti davatelji krvnih stanica za novorođenčad jer su majčina protutijela na antigene naslijeđene od oca možda prenesena kroz posteljicu do ploda. Osim toga, zbog djelomične tkivne podudarnosti, transfuzije stanica od roditelja ili članova obitelji nose povećani rizik od transfuzijom uzrokovane bolesti transplantata protiv primatelja, čak i kod imunokompetentnih primatelja, pa se takvi pripravci moraju ozračiti. U slučaju trombocita, mogu se upotrijebiti pripravci sa smanjenim brojem patogena, kao alternativa ozračivanju.

Okolnosti u kojima usmjereno davanje krvi može biti indicirano uključuju:

* bolesnike s rijetkim krvnim grupama, kada nisu dostupne kompatibilne donacije anonimnih davatelja;
* kada su transfuzije od određenog davatelja indicirane za imunomodulaciju ili imunoterapiju; na primjer, u postupku pripreme za transplantaciju bubrega ili transfuzije limfocita čiji je cilj učinak transplantata protiv leukemije;
* u nekim slučajevima neonatalne aloimune trombocitopenije; na primjer, kada HPA-tipirani trombociti nisu dostupni, a terapija intravenskim imunoglobulinima nije dostatna.

**Usmjereno davanje krvi**

Usmjereno davanje krvi je ono koje je namijenjeno određenom bolesniku, a ostvaruje se na zahtjev bolesnika, članova obitelji ili prijatelja. Javnost često vjeruje da su takve donacije sigurnije od anonimnih, dobrovoljnih, neplaćenih donacija. No to nije slučaj; čak i ako su prošle postupak odabira i testiranja na isti način kao i dobrovoljne neplaćene donacije, stope biljega zaraznih bolesti općenito su veće kod davatelja u usmjerenom davanju krvi.

Usmjereno davanje krvi ne smatra se dobrom praksom i ne treba ga poticati.

**4. Primjer upitnika za odabir davatelja**

Glavne stavke koje trebaju biti obuhvaćene upitnikom ili izravnim pitanjima u razgovoru s davateljem uvrštene su u dolje navedeni primjer upitnika:

**Opća pitanja**

* Jeste li zdravi?
* Za žene: jeste li bili trudni u proteklih godinu dana? Jeste li sada trudni?
* Bavite li se opasnim zanimanjem ili hobijem?
* Je li vam ikada rečeno da ne dajete krv?
* Jeste li ikada imali neobjašnjivu groznicu?
* Uzimate li trenutačno bilo kakav lijek, uključujući aspirin?
* Jeste li nedavno primili kakvo cjepivo ili imali stomatološki zahvat?
* Jeste li ikada uzimali lijek s izotretinoinom (npr. Accutane), etretinatom (npr. Tegison), acitretinom (npr. Neotigason), finasteridom (npr. Proscar, Propecia), dutasteridom (npr. Avodart)?
* Jeste li ikada bolovali od neke teške bolesti, kao što su:
  + žutica, malarija, tuberkuloza, reumatska groznica?
  + srčana bolest, visok ili nizak krvni tlak?
  + teška alergija, astma?
  + konvulzije ili bolesti živčanog sustava?
  + kroničke bolesti kao što su dijabetes ili zloćudne bolesti?

**Pitanja vezana za rizik prijenosa HIV-a ili hepatitisa**

* Jeste li pročitali i razumjeli informacije o AIDS-u (infekciji HIV-om) i hepatitisu?
* Jeste li si ikada ubrizgavali bilo kakve droge?
* Jeste li ikada primili naknadu za spolni odnos u novcu ili drogama?
* Za muškarce: jeste li ikada imali spolni odnos s drugim muškarcem?
* Za žene: prema vašem saznanju, je li ijedan muškarac s kojim ste imali spolni odnos u proteklih 12 mjeseci imao spolne odnose s muškarcem?
* Tijekom proteklih 12 mjeseci jeste li imali spolni kontakt s nekim tko je:
  + HIV pozitivan ili boluje od hepatitisa?
  + Uzimao drogu venskim putem?
  + Primao ili prima naknadu za spolne odnose u novcu ili drogi?
* Jeste li imali spolno prenosivu bolest?
* Jeste li bili izloženi hepatitisu (preko obitelji ili posla)?
* Od vašeg posljednjeg davanja krvi ili u proteklih 12 mjeseci jeste li:
  + imali operaciju ili prošli medicinsko ispitivanje?
  + napravili tetovažu i/ili bušili uho ili bilo koji drugi dio tijela?
  + prošli liječenje akupunkturom koje je provela osoba koja nije licencirani specijalist za akupunkturu?
  + primili transfuziju?
  + pretrpjeli ozljedu koja je uključivala ubod iglom i/ili izloženost sluznice tuđoj krvi?

**Pitanja povezana s rizikom od Creutzfeldt-Jakobove bolesti**

* Je li netko u vašoj obitelji bolovao ili boluje od Creutzfeldt-Jakobove bolesti?
* Jeste li primili presadak rožnice?
* Jeste li ikada primili presadak tvrde moždane ovojnice?
* Jeste li ikada prošli liječenje ekstraktima humane hipofize?

**Pitanja povezana s rizikom od putovanja**

Jeste li rođeni ili ste živjeli u inozemstvu te jeste li putovali u inozemstvo? Gdje?

**3. poglavlje**

**Načela uzimanja krvi**

**1. Pregled**

Za sve aktivnosti vezane uz davanje krvi potrebno je voditi evidenciju. Evidencija mora uključivati i svaku neuspješnu donaciju, odbijanje davatelja, štetne reakcije ili neočekivane događaje. Kvalificirani zdravstveni radnik mora potpisati evidenciju odabira davatelja i konačnu procjenu.

Sterilni kolekcijski sistemi moraju se upotrebljavati u skladu s uputama proizvođača. Prije uporabe potrebno ih je provjeriti kako bi se potvrdilo da upotrijebljeni kolekcijski sistem nije oštećen ili kontaminiran i da je prikladan za namijenjeno prikupljanje. Oštećenja u kolekcijskim sistemima moraju biti prijavljena dobavljaču i podvrgnuta analizi.

Identifikacija davatelja, razgovor za selekciju davatelja i konačna procjena davatelja obavezna je prije svakog davanja krvi. Neposredno prije venepunkcije davatelj mora biti ponovno identificiran.

**2. Prostori za uzimanje krvi**

Kada je prostor za uzimanje krvi stalan i pod kontrolom banke krvi, potrebno je uspostaviti odredbe za odgovarajuće održavanje, primjerice, postavljanje protukliznog, perivog materijala za prekrivanje podova, koji će biti postavljen tako da nema nepristupačnih kutova i izbjegavanje postavljanja unutarnjih prozorskih dasaka, itd. Gdje je to moguće, klimatizacijske jedinice se moraju upotrebljavati tako da omogućuju ventilaciju kako bi se izbjeglo otvaranje prozora. Izmjene zraka te upravljanje temperaturom i vlažnosti moraju odgovarati maksimalnom broju osoba koje će se naći u prostoriji i toplini koju stvara oprema u uporabi.

Kada uzimanje krvi provode terenski timovi, prostor u kojem se odvija uzimanje krvi mora ispunjavati određene uvjete. Uvjeti koji se uzimaju u obzir su odgovarajuće grijanje, rasvjeta i ventilacija, čistoća prostora, osigurana opskrba vodom i električnom energijom, primjereni sanitarni čvor, sukladnost sa protupožarnim odredbama, zadovoljavajući pristup za utovar/istovar opreme terenskog tima, odgovarajući prostor za slobodan pristup ležajevima za davanje krvi i ležajevima za odmor.

**3. Oprema koja se rabi tijekom uzimanja krvi**

Preporučuje se da podaci o proizvođaču i kolekcijskom sistemu (kataloški broj i broj kolekcijskog sistema), kao i serijski broj (broj lot-a) proizvođača budu u obliku koda koji je čitljiv okom i čitačem bar koda.

**4. Provjera prije uzimanja krvi i obilježavanje**

Oštećenja na kolekcijskom sistemu mogu biti prekrivena naljepnicom. Neuobičajena vlažnost ili promjena boje na površini vrećice ili naljepnice nakon raspakiranja ukazuju na istjecanje sadržaja kroz oštećenje na vrećici.

Jedinstven identifikacijski broj obično se sastoji od šifre krvne banke, godine donacije i serijskog broja.

**5. Venepunkcija**

**Priprema mjesta venepunkcije**

Mjesto venepunkcije mora se pripremiti definiranim i validiranim postupkom dezinfekcije. Učinkovitost postupka dezinfekcije treba pratiti, a ako je potrebno i provesti odgovarajuće korektivne mjere.

Iako je nemoguće jamčiti stopostotnu sterilnost mjesta venepunkcije, za pripremu istoga mora postojati strogi, standardizirani postupak (vidjeti Standardi).Od iznimne je važnosti da se upotrijebljena antiseptička otopina u potpunosti osuši prije venepunkcije. Vrijeme koje je za to potrebno razlikovat će se ovisno o odabranom antiseptičkom proizvodu, ali uvijek se mora primijeniti minimum od 30 sekundi.

Pripremljeno se područje ne smije dirati prije nego što se igla uvede u venu (vidjeti Standardi).

**Uspješna venepunkcija i ispravno miješanje**

Kada se upotrebljava antikoagulantna otopina, vrećica za prikupljanje krvi mora se pažljivo promiješati neposredno nakon što uzimanje krvi počne i u redovitim intervalima nakon toga, tijekom cjelokupnog razdoblja uzimanja krvi. Maksimalno trajanje uzimanja krvi koje je prihvatljivo za preradu krvi u krvne pripravke treba se odrediti i nadzirati. Donacije koje premaše maksimalno vrijeme trebaju se zabilježiti i odbaciti.

Ispravno miješanje krvi s antikoagulantnom otopinom neophodno je u svim fazama uzimanja krvi.

Pozornost se treba obratiti na:

* kada krv počne utjecati u vrećicu za prikupljanje, mora odmah doći u kontakt s antikoagulansom uz njihovo ispravno miješanje;
* protok krvi mora biti dostatan i neprekinut;
* donacija doze pune krvi u idealnom slučaju ne smije trajati dulje od 10 minuta. Ako uzimanje krvi traje dulje od 12 minuta, krv se ne smije upotrijebiti za pripravu trombocita. Ako uzimanje krvi traje dulje od 15 minuta, plazma se ne smije upotrijebiti za izravnu transfuziju ili pripravu faktora zgrušavanja;
* u slučaju afereze, bilo kakav neplanirani prekid protoka koji se dogodi tijekom postupka mora se evaluirati zbog mogućeg isključenja tog krvnog sastojka.

**Rukovanje punim spremnicima i uzorcima**

Po završetku uzimanja krvi, broj donacije mora se provjeriti u svim podacima, na svim vrećicama i laboratorijskim uzorcima. Naljepnice s brojevima donacija koje nisu upotrijebljene moraju biti uništene kontroliranim postupkom. Potrebno je uspostaviti rutinske procedure za sprječavanje pogrešne identifikacije.

Ako se segmenti za testiranje priređuju iz dijelova sistema koji su integralni dio kolekcijskog sistema treba ih zavariti na kraju sistema, a potom ispuniti krvlju pomiješanom s antikoagulansom neposredno nakon uzimanja krvi.

Nakon prikupljanja krvi, vrećicama s krvi mora se pažljivo rukovati te ih transportirati i pohraniti u skladu sa definiranim propisima.

Odmah po zavarivanju donjeg kraja vrećice za prikupljanje, sadržaj cjevčice treba u potpunosti biti vraćen u vrećicu.

Proces bi trebao smanjiti mogućnost pogrešaka u obilježavanju vrećica za prikupljanje i uzoraka krvi na najmanju moguću mjeru. Preporučuje se da svaki ležaj za davatelja ima zasebnu opremu za rukovanje uzorcima i njihovo obilježavanje tijekom davanja krvi.

Uzorci za laboratorijsko testiranje moraju se uzeti za vrijeme davanja krvi. Potrebno je uspostaviti procedure za smanjenje rizika bakterijske kontaminacije prikupljene krvi ili propadanja uzorka kao i za sprječavanje potencijalne pogrešne identifikacije.

Uzorci za testiranje uzimaju se izravno dijela sistema za uzimanje krvi ili iz predonacijske vrećice kolekcijskog sistema.

Ako se uzorci uzimaju na kraju davanja, to mora biti učinjeno neposredno nakon postupka uzimanja krvi.

Vrećice za prikupljanje krvi i odgovarajući uzorci moraju ostati uz ležaj davatelja dok se ne potvrdi ispravnost podataka na naljepnici.

Nakon uzimanja krvi, vrećice krvi moraju biti uskladištene na kontroliranoj temperaturi i transportirane na mjesto prerade pod odgovarajućim temperaturnim uvjetima za pojedini pripravak. Trebaju se evidentirati podaci koji će pokazati da uvjeti skladištenja i transporta nakon prikupljanja osiguravaju održavanje temperature krvi unutar propisanog raspona.

**6. Afereza**

**Premedikacija i afereza**

Uz iznimku davatelja granulocita, premedikacija davatelja u svrhu povećanja razine drugih krvnih komponenti se ne preporučuje.

Poseban oprez je potreban kod davatelja kod kojih se prije donacije primjenjuju kortikosteroidi i faktor stimulacije granulocitnih kolonija.

**Automatizirana afereza**

Preporučuje se obratiti posebnu pozornost kod postavljanja seta za aferezu kako bi se izbjegle pogreške; osobito slučajne zamjene antikoagulantne i fiziološke otopine, što bi moglo uzrokovati teške štetne reakcije kod davatelja (prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom zbog trovanja citratom).

**Ručna afereza**

Više se ne preporučuje ručna afereza.

**7. Arhiviranje uzoraka**

Arhiviranje uzoraka davatelja tijekom određenog vremenskog perioda može donijeti korisne informacije. Uspostavljanje takvih sustava ovisi o dostupnosti odgovarajućih ljudskih i financijskih resursa.

Ako se uzorci donacija arhiviraju, moraju postojati procedure koje propisuju način njihove uporabe i vrijeme čuvanja (vidjeti Standardi).

**8. Upravljanje štetnim reakcijama kod davatelja**

Posebna pozornost se mora posvetiti svim davateljima kod kojih je potvrđena štetna reakcija povezana sa davanjem krvi.

U slučaju štetne reakcije, davatelja se mora što prije uputiti nadležnom zdravstvenom djelatniku/liječniku.

Mora se identificirati izvor štetne reakcije i razmotriti provođenje korektivnih i preventivnih mjera.

Sve štetne reakcije, uključujući liječenje i poduzete preventivne radnje, moraju se evidentirati u dokumentaciji davatelja i dokumentaciji sustava kvalitete.

Teške štetne reakcije kod davatelja moraju se prijaviti državnom sustavu hemovigilancije (vidjeti 10. poglavlje *Načela hemovigilancije*  i 10. poglavlje *Standardi hemovigilancije*).

Tablica 3-1. Primjeri štetnih reakcija vezanih uz uzimanje krvi

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lokalne reakcije vezane uz uvođenje igle** | | | | | | | | |
| Ozljede krvnih žila | | | | | | | | |
|  | Hematomi  Punkcija arterije  Tromboflebitis | | | | | | | |
| Ozljede živaca | | | | | | | | |
|  | | Ozljeda živca  Ozljeda živca uslijed hematoma | | | | | | |
| Druge komplikacije | | | | | | | | |
|  | | | Ozljeda tetive  Alergijska reakcija (lokalno)  Infekcija (lokalno) | | | | | |
| **Opće reakcije** | | | | | | | | |
| Vazovagalna reakcija | | | | | | | | |
|  | | | | Trenutačna  Odgođena | | | | |
| **Rijetke, značajne komplikacije** | | | | | | | | |
| Povezane s ozljedom krvnih žila | | | | | | | | |
|  | | | | | Pseudoaneurizma brahijalne arterije  Arteriovenska fistula  Compartment sindrom  Tromboza aksilarne vene | | | |
| Incidenti | | | | | | | | |
|  | | | | | | Incidenti ili ozljede povezane  s vazovagalnom sinkopom  Druge vrste incidenata | | |
| Kardiovaskularne reakcije | | | | | | | | |
|  | | | | | | | Angina pektoris  Infarkt miokarda  Cerebralna ishemija | |
| Povezane s aferezom | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | Citratna toksičnost  Sistemska alergijska reakcija  Anafilaksija  Hemoliza  Zračna embolija |

**Prevencija štetnih reakcija kod davatelja**

Potencijalni davatelji moraju biti upućeni u moguće štetne reakcije vezane uz davanje krvi i u postupke njihova sprječavanja.

Obučavanje osoblja koje uzima krv treba uključivati prevenciju i prepoznavanje (ranih) znakova štetnih reakcija i njihovo brzo liječenje.

Nadležni liječnik je odgovoran za nadzor nad uzimanjem krvi, a tijekom svakog uzimanja mora biti prisutan kvalificirani zdravstveni djelatnik.

**Liječenje štetnih reakcija kod davatelja**

Liječenje štetnih reakcija povezanih s davanjem krvi mora biti opisano u standardnim operativnim postupcima.

Djelatnici se moraju ispravno i redovito obučavati kako bi na vrijeme uočili rane znakove štetnih reakcija i proveli odgovarajuće mjere.

U svakoj ustanovi za prikupljanje krvi potreban je odgovarajući prostor za davatelje kod kojih se razvila štetna reakcija.

Davatelja je potrebno motriti dok se u potpunosti ne oporavi. U slučaju teške štetne reakcije banka krvi mora ostati u kontaktu s davateljem dok se komplikacija ne povuče ili dok stanje davatelja ne bude stabilno.

**Evidentiranje štetnih reakcija kod davatelja**

Liječenje i ishod svih štetnih reakcija povezanih s davanjem krvi, u bilo kojoj fazi postupka uzimanja, mora se u potpunosti dokumentirati.

Nadležni liječnik mora odmah biti obaviješten o svim teškim štetnim reakcijama.

Potrebno je prikupiti i analizirati podatke kako bi se poduzele korektivne mjere koje će spriječiti ili smanjiti učestalost ili ublažiti ozbiljnost štetnih reakcija u budućnosti.

Teške štetne reakcije moraju se prijaviti i odgovarajućem državnom nadležnom tijelu.

**Informacije za davatelja sa štetnim reakcijama**

Kada dođe do štetne reakcije, davatelj mora biti obaviješten o reakciji, njezinu liječenju i očekivanom ishodu. Davatelj treba imati mogućnost kontaktirati nadležnog liječnika banke krvi u bilo kojem trenutku.

Djelatnici banke krvi dužni su uputiti davatelja u skrb nakon davanja krvi i nadzirati davatelja sve dok on/ona ne bude otpušten.

Osobito je važno obavijestiti davatelja koji je imao vazovagalnu reakciju o mogućoj odgođenoj reakciji. Davatelj ne smije upravljati vozilom, vratiti se na posao ili se baviti bilo kakvim opasnim zanimanjem ili hobijem u sljedećih 12 sati zbog moguće odgođene reakcije tipa nesvjestice, kojom može izložiti sebe ili druge osobe riziku.

**9. Dokumentacija o davatelju**

Tijekom uzimanja krvi mora se voditi dokumentacija koja mora sadržavati slijedeće podatke:

* vrstu prikupljenog krvnog sastojka, datum, broj donacije, identitet i povijest bolesti davatelja;
* datum, broj donacije, identitet i povijest bolesti davatelja za svaku neuspjelu donaciju, zajedno s razlozima neuspjeha donacije;
* evidentiranje odbijenih davatelja , zajedno s razlozima njihova odbijanja;
* sve pojedinosti o bilo kakvim štetnim reakcijama kod davatelja u bilo kojoj fazi uzimanja krvi;
* u slučaju afereze, volumen prikupljene krvi, volumen obrađene krvi i upotrijebljene zamjenske otopine i antikoagulansa.

Koliko god je to moguće, podaci o uzimanju krvi moraju djelatnicima banke krvi omogućiti identificiranje svakog važnog koraka povezanog sa donacijom. Ti se podaci trebaju koristiti za sastavljanje statistike, koju treba proučiti osoba s krajnjom odgovornošću za uzimanje krvi i koja može poduzeti potrebne mjere kada se procijeni da su potrebne.

**4. poglavlje**

**Načela prerade krvnih pripravaka**

**1. Pregled**

U prošlosti se transfuzijsko liječenje uglavnom temeljilo na uporabi pune krvi. Iako se puna krv još uvijek vrlo rijetko primjenjuje, suvremena transfuzijska terapija većinom je usmjerena ka uporabi specifičnih krvnih pripravaka prema njihovim kliničkim indikacijama. Krvni su pripravci oni terapijski sastojci krvi koji se iz pune krvi pripravljaju centrifugiranjem, filtracijom i smrzavanjem, služeći se konvencionalnim metodama krvnih banki.

Transfuzije se primjenjuju uglavnom u slijedećim indikacijama:

* za održavanje adekvatnog transporta kisika/ugljikovog dioksida;
* za korekcije poremećaja zgrušavanja te nadoknadu volumena kod krvarenja.

Očito je da puna krv nije nužno uvijek prikladna za sve te indikacije, osim ako pacijent kojemu je potrebno transfuzijsko liječenje ima višestruki manjak krvnih sastojaka. Čak je i tada uporaba pune krvi neodgovarajuća zbog različitih uvjeta skladištenja koji odgovaraju pojedinom krvnom pripravku. Bolesnike treba liječiti isključivo onim komponentama krvi koje im nedostaju. Time se izbjegava nepotrebna i moguće štetna primjena suvišnih sastojaka. Prelazak s prikupljanja krvi u staklene boce na višestruke sustave plastičnih vrećica uvelike je olakšao pripravu visokokvalitetnih krvnih pripravaka. Različiti uvjeti skladištenja koji odgovaraju pojedinom krvnom pripravku glavni su razlog promicanja uporabe pojedinačnih krvnih pripravaka.

Optimalni uvjeti pa tako i rok uporabe različiti su za pojedini krvni pripravak. Eritrociti zadržavaju optimalnu funkcionalnu sposobnost pri čuvanju u hladnjaku. Kvaliteta plazmatskih sastojaka najbolje se održava u smrznutom stanju, dok je skladištenje trombocita najoptimalnije na sobnoj temperaturi (20-24 °C), uz konstantnu agitaciju. Stoga su, pri čuvanju pune krvi u hladnjaku, ispunjeni jedino uvjeti skladištenja za eritrocite, uz posljedični gubitak terapijske učinkovitosti većine ostalih sastojaka.

Liječenje pojedinačnim krvnim pripravcima također ima i svoje logističke, etičke i ekonomske prednosti. Većini pacijenata kod kojih je indicirana transfuzija nije potrebna ona količina plazme koja se nalazi u dozi pune krvi, a svakako ne u omjeru 1 naprema 1. Stoga uporaba eritrocita umjesto doze pune krvi olakšava i proizvodnju derivata plazme. Smanjenje broja leukocita dodatno unapređuje kvalitetu krvnih pripravaka.

**2. Postupci prerade**

U postupcima prerade krvnih pripravaka trebale bi biti detaljno navedene specifikacije pojedinih materijala koji se koriste jer oni uvelike utječu na kvalitetu konačnog krvnog pripravka. Osobito je važno da specifikacije budu navedene za krv i krvne pripravke (međuproizvode i konačne pripravke), početne materijale, hranjive otopine, primarne materijale za uzimanje krvi (vrećice) i opremu.

Prostore za preradu krvnih pripravaka treba održavati u čistim i higijenskim uvjetima, te kontrolirati i pratiti sterilnost na ključnoj opremi, površinama i okruženju prostora koje se koristi za preradu.

Uređaje za sterilno spajanje treba koristiti u skladu s provedenim validacijskim postupcima. Spojeve dobivene uporabom uređaja za sterilno spajanje treba provjeriti na poravnanje i njihovu ispravnost je potrebno validirati. Ako se validira i ispravno upotrebljava, ovakav način proizvodnje može se smatrati obradom u zatvorenom sustavu, bez probijanja sterilne barijere.

Za krv i krvne pripravke moraju biti osigurani karantenski prostor i radne upute kako bi se spriječilo njihovo puštanje u promet do zadovoljenja svih potrebnih zahtjeva.

Krvni pripravci mogu se pripraviti i tijekom samog prikupljanja postupkom afereze. Na taj se način mogu pribaviti plazma, koncentrati leukocita, trombocita i eritrocita. Osim toga, krvni pripravci mogu se dobiti i standardnim načinom proizvodnje, iz doze pune krvi, razdvajanjem na njezine pojedinačne frakcije.

Za proizvodnju krvnih pripravaka potrebno je definirati i vremensko ograničenje.

Uvjeti skladištenja i vrijeme proteklo od uzimanja krvi od ključne su važnosti za proizvodnju krvnih pripravaka visoke kvalitete, najviše zbog mogućeg propadanja i gubitka aktivnosti i funkcionalnosti labilnih krvnih sastojaka. Odgađanje postupka proizvodnje ili neodgovarajući uvjeti skladištenja mogu nepovoljno utjecati na kvalitetu konačnog pripravka.

**3. Odabir antikoagulantne otopine i sistema za uzimanje**

Puna se krv prikuplja u vrećicu koja sadrži antikoagulantnu otopinu. Otopina sadrži citrat i hranjive tvari potrebne stanicama, kao što su glukoza i adenin. U prvim fazama centrifugiranja uklanja se više od polovine tih hranjivih tvari iz ostatnih eritrocita. Stoga bi bolji izbor bio osigurati stanicama odgovarajuće hranjive tvari koristeći dodatno otopinu za resuspenziju, umjesto da je se uvrsti u početnu antikoagulantnu otopinu.

Plastična oprema koja se upotrebljava za prikupljanje krvi, aferezu i pripravu krvnih pripravaka mora biti u skladu sa zahtjevima specifikacija Europske farmakopeje u pogledu hemokompatibilnosti te biti prikladna za postizanje odgovarajućeg tehnološkog cilja. Polivinilklorid (PVC) se smatra prihvatljivim za skladištenje eritrocita. Za svu plastičnu opremu mora biti osigurano svojstvo biokompatibilnosti. Skladištenje trombocita na 20-24 °C zahtijeva uporabu plastike s povećanom propusnošću kisika. To se postiže plastičnom opremom promijenjenih fizičkih i/ili kemijskih karakteristika. Otpuštanje omekšivača plastike u krv ili krvni pripravak ne smije predstavljati nepotreban rizik za primatelja. Bilo kakvo moguće prodiranje ljepila s naljepnica ili drugih sastavnih dijelova opreme mora se održavati unutar prihvatljivih sigurnosnih granica. Potrebno je voditi računa o smanjenju ostatnih toksičnih tvari nakon sterilizacije (npr. etilen oksid).

Kada se razmatra uporaba novih plastičnih materijala potrebno je ispitati postupak priprave i/ili skladištenja,tj. istražiti na koji će način promjena materijala utjecati na slijedeće parametre za pojedini pripravak:

* eritrociti: glukoza, pH, hematokrit, hemoliza, ATP, laktat, izvanstanični kalij i 2,3-bisfosfoglicerat;
* trombociti: pH, pO2, pCO2, bikarbonatni ion, glukoza, nakupina laktata, ATP, P-selektin, otpuštanje laktat dehidrogenaze, otpuštanje beta tromboglobulina, reakcija na hipotonični šok i fenomen vrtloženja, morfološki rezultat i razmjer promjene oblika;
* plazma: faktor VIII i znakovi aktivacije koagulacijskog sustava, npr. trombin-antitrombin kompleksi .

Ovakva istraživanja obično provodi sam proizvođač prije uvođenja novog materijala u proces proizvodnje i njihovi rezultati moraju biti dostupni transfuzijskim službama.

Prikladnost novih plastičnih materijala može se odrediti procjenom poslijetransfuzijskog *in-vivo* oporavka i preživljenja autolognih eritrocita nakon 24 sata te procjenom oporavka trombocita, njihovog preživljenja i korigiranog porasta broja trombocita (eng. *corrected count increment* – CCI).

Kako bi tijekom cijelog postupka razdvajanja krvi održali zatvoreni sustav obrade (bez probijanja sterilne barijere) potrebno je koristiti se sustavom višestrukih plastičnih vrećica (tvornički spojenih ili spojeni uporabom uređaja za sterilno spajanje tijekom postupka proizvodnje). Dizajn i redoslijed sustava vrećica mora omogućavati sterilnu pripravu željenog pripravka.

Iako se uporaba zatvorenih sustava preporučuje u svim fazama obrade pripravaka, otvoreni sustavi ponekad mogu biti potrebni zbog lokalnih ograničenja. U slučaju primjene otvorenih sustava u procesu proizvodnje, postupak se mora provoditi u posebno uređenom okruženju kako bi se rizik od bakterijske kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru, a posebna se pozornost mora posvetiti provođenju aseptičkih mjera. Eritrociti pripravljeni u otvorenim sustavima moraju se transfundirati unutar 24 sata od pripreme dok se trombociti pripravljeni u otvorenim sustavima moraju transfundirati unutar 6 sati od pripreme.

**4. Centrifugiranje**

Svojstvo taloženja (sedimentacije) krvnih stanica prvenstveno ovisi o njihovoj veličini ali i o razlici u gustoći između samih stanica i medija u kojem se nalaze (vidi Tablicu 4-1). Preostali faktori uključuju viskoznost medija i gibljivost stanica (koja je ovisna o temperaturi). Optimalna temperatura za centrifugiranje uzimajući u obzir navedene faktore je + 20 °C ili viša.

Tablica 4-1: volumen i gustoća glavnih krvnih sastojaka

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Prosječna gustoća (g/mL)** | **Prosječan volumen tjelešaca (10-15 litra)** |
| **Plazma** | 1.026 |  |
| **Trombociti** | 1.058 | 9 |
| **Monociti** | 1.062 | 470 |
| **Limfociti** | 1.070 | 230 |
| **Neutrofili** | 1.082 | 450 |
| **Eritrociti** | 1.100 | 87 |

U prvoj fazi centrifugiranja, okolnu tekućinu predstavlja mješavina plazme i antikoagulantne otopine. Leukociti i eritrociti talože se mnogo brže od trombocita jer je i njihov volumen veći. Ovisno o vremenu i brzini centrifugiranja, veći dio leukocita i eritrocita taloži se u donjoj polovini vrećice, dok u gornjoj polovini ostaje plazma bogata trombocitima. Dugotrajnije centrifugiranje rezultirat će i taloženjem trombocita, vođenih silom proporcionalnom kvadratu broja okretaja u minuti i udaljenosti pojedine stanice od središta rotora, dok se leukociti (sada okruženi medijem veće gustoće, točnije masom eritrocita) potiskuju prema gore. Na kraju procesa centrifugiranja, plazma siromašna krvnim stanicama zauzima gornji dio vrećice a eritrociti ostaju na njezinom dnu.

Trombociti se nakupljaju na vrhu sloja eritrocita, dok je veći dio leukocita smješten odmah ispod sloja trombocita, u gornjih 10 mL mase eritrocita. Hematopoetske matične stanice imaju slična obilježja kao i normalne mononuklearne krvne stanice. Međutim, takav pripravak mogu kontaminirati nezrele ili maligne stanice iz različitih hematopoetskih loza, koje su obično većeg volumena i manje gustoće od njihovih zrelih ekvivalenata.

Uvjeti centrifugiranja, kao što su gravitacija, akceleracija, vrijeme, deceleracija itd. određuju sastav željenog pripravka. Na primjer, ako želimo dobiti plazmu bogatu trombocitima, centrifugiranje mora stati prije faze u kojoj počinje taloženje trombocita. Niska brzina centrifugiranja dozvoljava manje promjene u vremenu centrifugiranja. Ako želimo dobiti plazmu siromašnu stanicama, brzo centrifugiranje kroz dovoljno dugo vremena omogućuje razdvajanje plazme siromašne stanicama i gusto zbijenih stanica. Posebno je važno da se za svako centrifugiranje pažljivo standardiziraju optimalni uvjeti za odvajanje. Velik je izbor mogućnosti za odabir odgovarajućeg postupka centrifugiranja za pripravu pripravaka iz pune krvi.

U tablici 4-2 prikazano je pet različitih metoda provedbe prve faze centrifugiranja doze pune krvi kao i približni sastav neobrađenih frakcija koje takvim metodama nastanu. Odabir početne faze u centrifugiranju snažno utječe na daljnji izbor metode za obradu početne (neobrađene) frakcije. To rezultira sustavom međusobno ovisnih procedura priprave krvnih pripravaka i uvijek je potrebno napraviti poveznicu s početnom fazom centrifugiranja.

Tablica 4-2. Pet različitih metoda provedbe prve faze centrifugiranja doze pune krvi i približan sastav tako dobivenih frakcija (brojke se odnose na standardnu donaciju od 450ml ± 10%, uzete u 60-70ml antikoagulantne otopine).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Metoda** | **I** | **II** | **III** | **IV** | **V** | |
| Početna filtracija\* | ne | ne | ne | ne | da | |
| Brzina centrifugiranja | niska | niska | visoka | visoka | visoka | |
| Odvajanje na | plazma + leukocitno-trombocitni međusloj + eritrociti | plazma + eritrociti | plazma + leukocitno-trombocitni međusloj + eritrociti | plazma + eritrociti | plazma + eritrociti, leukoreducirani | |
| **Neprerađene frakcije koje nastaju:** | | | | | | |
| Volumen plazme | 200-280 mL | 200-280 mL | 270-320 mL | 270-330 mL | | 240-290 mL | |
| Trombociti | 70-80% | 70-80% | 10-20% | 10-20% | | < 1% | |
| Leukociti | 5-10% | 5-10% | 2-5% | 2-5% | | < 0.01% | |

\*ondje gdje nije provedena početna filtracija, centrifugiranje je prvi korak.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Eritrociti:** | | | | | |
| Hematokrit | 0.75-0.80 | 0.65-0.75 | 0.85-0.90 | 0.80-0.90 | 0.80-0.90 |
| Trombociti | 5-15% | 20-30% | 10-20% | 80-90% | < 1% |
| Leukociti | 25-45% | 90-95% | 25-45% | 95-98% | < 0.01% |
| **Leukocitno-trombocitni međusloj:** | | | | | |
| Hematokrit | 50-70% |  | 40-60% |  |  |
| Eritrociti | 10-15% |  | 10-15% |  |  |
| Trombociti | 10-25% |  | 80-90% |  |  |
| Leukociti | 60-70% |  | 50-70% |  |  |

**5. Odvajanje**

**Odvajanje nakon početnog centrifugiranja**

Nakon centrifugiranja, sustav vrećica treba pažljivo ukloniti iz centrifuge. Primarnu vrećicu potrebno je tada smjestiti u sustav za ekstrakciju plazme koji će slojeve premjestiti, jednog po jednog, u satelitske vrećice unutar zatvorenog sustava.

Potrebno je odlučiti hoće li se leukocitno-trombocitni sloj odvajati od istaloženih stanica. Prednost odvajanja leukocitno-trombocitnog međusloja jest ta što koncentrat eritrocita tada sadrži relativno malen broj leukocita, čime se sprečava stvaranje agregata tijekom skladištenja. Eritrociti se mogu resuspendirati u otopini čiji sastav pruže optimalne uvjete za skladištenje eritrocita (sol-adenin-glukoza-manitol; SAGM). Takvo se resuspendiranje i dalje može učiniti unutar zatvorenog sustava. Nakon odvajanja, plazma se može smrznuti i skladištiti kao svježe smrznuta plazma te se koristiti kao takva ili može poslužiti kao početni materijal za druge produkte, kao što su derivati dobiveni iz ljudske plazme.

U tablici 4-2 prikazane su frakcije koje se mogu dobiti provođenjem početnog centrifugiranja (4 mogućnosti) ili početnog filtriranja (1 mogućnost).

Ovisno o izboru metode vrijedi slijedeće:

* nakon metode I i II slijedi ponovno centrifugiranje plazme bogate trombocitima za pripravu plazme siromašne krvnim stanicama i koncentrata trombocita;
* nakon metode III slijedi priprava koncentrata trombocita iz leukocitno-trombocitnog međusloja.

**Odvajanje nakon početne filtracije**

Puna se krv može filtrirati radi smanjenja broja leukocita i prije centrifugiranja na velikoj brzini. Takav postupak omogućuje odvajanje na plazmu siromašnu stanicama i eritrocite sa smanjenim brojem leukocita ( i trombocita).

**Druga načela odvajanja**

Zonalno centrifugiranje

Sedimentacija (taloženje) krvnih stanica može se postići primjenom centrifugalne sile na krv u protoku manje ili više okomito na smjer protoka krvi. Učinkovitost odvajanja ovisi o omjeru između centrifugalne sile i brzine protoka. Ako je taj omjer veći, dobivena plazma siromašna je trombocitima dok se u slučaju manjeg omjera dobije plazma bogata trombocitima.

Danas je na tržištu dostupan veliki broj uređaja za aferezu koji primjenjuju ovakva načela za proizvodnju plazme siromašne krvnim stanicama ili plazme bogate trombocitima.

Zonalno centrifugiranje primjenjuje se i kod uklanjanja proteina plazme iz suspenzije krvnih stanica. Doza krvi postavlja se u centrifugu a protok tekućine za pranje održava se sve dok se koncentracija proteina u otpadnom volumenu tekućine ne smanji do zadovoljavajuće razine. Centrifugiranje se tada prekida i kao krajnji produkt ostaje „oprana“ suspenzija krvnih stanica.

Isto načelo primjenjuje se i pri dodavanju i uklanjanju krioprotektivnih otopina prije smrzavanja i nakon otapanja smrznutih suspenzija krvnih stanica.

Centrifugiranje na temelju gradijenta gustoće

Ovakvim načinom centrifugiranja krvi, koštane srži ili stanica leukocitno-trombocitnog međusloja na površini sloja gustoće 1,077 g/mL stvara se sloj mononuklearnih stanica koje plutaju na granici između dva medija i masa gusto zbijenih eritrocita i granulocita koji su prodrli kroz razdvajajući medij ovisno o njihovoj gustoći.

Centrifugiranje na temelju gradijenta gustoće uglavnom se primjenjuje za odvajanja temeljena na razlici u gustoći između stanica, npr. za odvajanje stanica koje čine komplekse s eritrocitima i za odvajanje stanica koje čine rozete od onih koje ne čine rozete.

Protustrujno centrifugiranje (elutriacija)

Stanice koje su istodobno podvrgnute protoku tekućine i centrifugalnoj sili ali u suprotnim smjerovima imaju tendenciju razdvajanja prema svojoj veličini. Ovo se svojstvo primjenjuje u staničnim separatorima za prikupljanje koncentrata trombocita dobivenih aferezom sa smanjenim brojem leukocita čiji broj, kod nekih uređaja, može biti manji od 106 leukocita po dozi ( maksimalni propisani broj leukocita u procesu smanjenja broja leukocita određenog pripravka).

Koristeći posebne centrifuge, protustrujno centrifugiranje također se upotrebljava i za odvajanje subpopulacija mononuklearnih stanica dobivenih iz pune krvi ili koštane srži.

Filtracija

Trenutno su dostupne dvije glavne vrste filtracije za pripravu krvnih pripravaka:

* separacija plazme od krvi unakrsnom filtracijom.
* uklanjanje leukocita iz staničnih suspenzija dubinskom ili površinskom filtracijom.

Unakrsna filtracija

Plazma siromašna stanicama može se dobiti protjecanjem krvi duž membrane čija veličina pora omogućuje prolazak proteina plazme, ali ne i krvnih stanica.

Razvijeni su uređaji za plazmaferezu kod kojih pumpni sustav uzima krv iz davateljeve vene, miješa ju u uvijek istom omjeru s antikoagulantnom otopinom i zatim ju provodi iznad membrane propusne za plazmu (ravna membrana ili sustav šupljih vlakana). Time se na krv vrše dvije vrste pritiska: jedan koji je paralelan s membranom i omogućuje konstantni protok krvi duž membrane i drugi koji je okomit na membranu i koji je u konačnici odgovoran za filtraciju. Time se sprječava nakupljanje stanica na površini membrane dok se plazma izdvaja iz pune krvi (hematokrit se tako poveća sa 0,40 na 0,75). Kod nekih uređaja brzina protoka krvi duž membrane može se povećati dodatnim vrtloženjem ili pomicanjem membrane.

Kada se dostigne propisani stanični volumen u staničnom separatoru, stanice se infuzijom vraćaju davatelju, nakon čega počinje slijedeći ciklus i tako sve dok se ne prikupi željeni volumen plazme.

Dubinska i površinska filtracija

Zahvaljujući specifičnim svojstvima trombocita i granulocita kao i maloj gibljivosti limfocita, te se stanice lakše zaustavljaju na vlaknima filtera nego eritrociti. Filtracija, tj. smanjenje broja leukocita u koncentratima eritrocita može se odvijati na 4 različita načina:

* aktiviranjem trombocita koji time prianjaju na vlakna u gornjem dijelu filtera nakon čega se, za tako pričvršćene trombocite vežu i granulociti;
* aktivacijom granulocita drugačijom vrstom vlakana što rezultira prianjanjem granulocita za središnji dio filtera;
* uglavljivanjem limfocita u pore i mjesta križanja najtanjih vlakana filtera u njegovim donjim slojevima. Mreže vlaknastog materijala različitih veličina pora i debljine vlakana koriste se za proizvodnju filtara za smanjenje broja leukocita u koncentratima eritrocita;
* površinska obrada materijala za filtere omogućila je proizvodnju filtera koji sprečavaju aktivaciju trombocita i smanjuju količinu leukocita u koncentratima trombocita.

Filteri koji se upotrebljavaju za uklanjanje leukocita iz koncentrata eritrocita ili trombocita pokazuju znatna odstupanja u učinkovitosti i propusnoj moći. Na konačni rezultat filtracije, osim svojstava filtera utječu i neki procesni parametri (npr. brzina protoka, temperatura, *priming* i ispiranje) i svojstva pripravka koji će se filtrirati (npr. vrijeme skladištenja pripravka, startni broj leukocita i trombocita). Kada se utvrdi standardizirani postupak filtracije moraju se postaviti i granice za sve varijable koje bi mogle utjecati na njezinu učinkovitost. SOP ( standardne operativne procedure) potrebno je u potpunosti validirati prema uvjetima pod kojima će se proces provoditi.

Pranje staničnih pripravaka

Ova se metoda koristi povremeno, kada postoji zahtjev za krvnim pripravkom s vrlo malom količinom proteina plazme.

**6. Smanjenje broja leukocita**

Postupak uvođenja bilo koje metode smanjenja broja leukocita, bez obzira radi li se o filtraciji ili posebnom načinu centrifugiranja, zahtijeva pažljivu validaciju. Također se treba koristiti i odgovarajuća metoda brojanja ostatnih leukocita nakon provedenog smanjenja broja leukocita i takvu je metodu potrebno validirati.

Postupak validacije treba provoditi Krvna banka koristeći se uputama proizvođača koji se odnose na uvjete za smanjenje broja leukocita i druge uvjete kvalitete pripravaka, uključujući i plazmu za frakcioniranje.

Kako bi se omogućila usporedba filtera koji se mogu upotrijebiti za smanjenje broja leukocita i kako bi se olakšao njihov odabir, proizvođači bi trebali izvještavati o njihovoj učinkovitosti u definiranim uvjetima. Proizvođači bi također trebali dostaviti Krvnim bankama i upute o korištenju za svaku pojedinu vrstu i seriju filtera.

Posebnim matematičkim modelima izračunata je veličina uzorka potrebnog za validaciju i kontrolu procesa smanjenja broja leukocita (vidjeti 1. poglavlje *Načela sustava kvalitete za krvne banke*).

Nakon završene validacije procesa, mogu se koristiti i statističke kontrole za otkrivanje bilo kakvih promjena u tijeku procesa i/ili postupka.

Specifični problemi mogu se javiti kod donacija davatelja sa određenim nepravilnostima eritrocita (npr. srpasti eritrociti) gdje se ne može uvijek postići zadovoljavajuće smanjenje broja leukocita i gdje su potrebni detaljniji postupci kontrole kvalitete (npr. brojanje ostatnih leukocita za svaku donaciju). Kvaliteta eritrocita prikupljenih nakon procesa filtracije zahtijeva daljnje ispitivanje.

**7. Smrzavanje i otapanje plazme**

**Obrazloženje**

Smrzavanje je ključni korak u očuvanju plazmatskog faktora VIII. Tijekom smrzavanja formira se čisti led a tvari otopljene u plazmi koncentriraju se u preostaloj vodi. Svaka tvar otopljena u plazmi tvori kristale kada se premaši njezina topivost ali na to može utjecati i vrsta upotrijebljene antikoagulantne otopine. U tijeku su daljnja istraživanja na tom području.

Stvaranje leda ovisi o brzini izvlačenja topline, dok brzina difuzije otopljenih tvari određuje njihov razmještaj. Pri sporom smrzavanju difuzija tvari otopljenih u plazmi bolje se prilagođava brzini stvaranja leda pa se tako tvari otopljene u plazmi koncentriraju najvećim dijelom u sredini doze plazme.

Budući da se sve otopljene tvari razmještaju istodobno, to dovodi do dugotrajne izloženosti molekula faktora VIII visokim koncentracijama soli zbog čega dolazi do njihove inaktivacije. Pri brzom smrzavanju stvaranje leda prevladava nad pomicanjem otopljenih tvari i male nakupine sada očvrsnulih otopljenih tvari ostaju ravnomjerno zarobljene u ledu bez dugotrajnog kontakta između faktora VIII i visoko koncentriranih soli.

Kako bi se očuvala najveća moguća koncentracija Faktora VIII, plazma se mora smrznuti na temperaturi od – 30 °C ili niže.

Do smanjenja u koncentraciji Faktora VIII dolazi pri smrzavanju plazme dužem od jednog sata. To se može provjeriti mjerenjem ukupne koncentracije proteina u uzorku uzetom iz sredine doze plazme i ona bi trebala biti identična ukupnoj koncentraciji proteina prije smrzavanja. Brzina izvlačenja topline od 38 kcal/h/dozi plazme smatra se zadovoljavajućom i može se pratiti posebnim uređajima za mjerenje temperaturne razlike.

Kako bi se ove tehnike učinkovito uvrstile u svakodnevnu rutinu, osoblje Krvne banke mora biti upoznato sa svim njihovim prednostima ali i mogućim ograničenjima i zamkama.

**Načini smrzavanja**

Pri smrzavanju plazme brzina hlađenja bi trebala biti što veća, te bi temperaturu u središtu doze plazme trebalo spustiti na – 30 °C ili niže unutar 60 minuta.

Iskustva su pokazala da bi za takvo smrzavanje, bez upotrebe uređaja za brzo smrzavanje, trebalo i po nekoliko sati da se postigne željena temperatura. To se vrijeme može skratiti, primjerice pravilnim slaganjem doza plazmi kako bi se omogućila njihova maksimalna izloženost procesu hlađenja (npr. vrećice položene ravno na podlogu ili vertikalno, u redove) te njihovim uranjanjem u medij vrlo niske temperature. Ako se koristi tekući medij, potrebno je voditi računa o tome da tekućina nikako ne smije prodrijeti u spremnik s dozom plazme. (vidjeti *Standardi*, 5. poglavlje, Specifikacije krvnih pripravaka i relevantne specifikacije Europske farmakopeje za zahtijevane uvjete skladištenja pojedinačnih krvnih pripravaka za daljnju izradu lijekova).

**Načini otapanja**

Smrznutim se dozama treba rukovati vrlo pažljivo jer vrećice u takvom stanju mogu biti lomljive. Cjelovitost vrećice mora se detaljno provjeriti prije i nakon otapanja kako bi se uočila eventualna oštećenja. Oštećene doze odmah se odbacuju. Pripravak se mora odmah odmrznuti nakon uzimanja sa skladišta i to u kontroliranim uvjetima na +37°C i u skladu s validiranim postupkom. Nakon otapanja plazme pripravak se mora vizualno pregledati i provjeriti da nije zaostao nikakav neotopljeni krioprecipitat.

Ukoliko se uoči prisutnost neotopljenog materijala takva se plazma ne smije upotrijebiti. Kako bi se očuvala funkcionalnost labilnih faktora zgrušavanja, plazma se mora primijeniti odmah nakon otapanja. Ne smije se ponovno smrzavati.

Otapanje plazme ipak je neizbježno u nekim procesima inaktivacije virusa i u tom slučaju plazma se može ponovno smrznuti. Kako bi se osigurala funkcionalnost njezinih komponenti konačni se pripravak mora primijeniti odmah drugog otapanja i ne smije se ponovno smrzavati.

**Krioprecipitacija**

Koristeći svojstvo njihove smanjene topljivosti pri niskim temperaturama, neki se proteini plazme mogu izdvojiti, primjerice Faktor VIII, vWF, fibronektin, fibrinogen. U praksi se to postiže smrzavanjem doza plazme, potom njihovim otapanjem te centrifugiranjem na niskim temperaturama.

Detalji vezani uz smrzavanje, odmrzavanje i uvjete centrifugiranja koji moraju biti ispunjeni za proizvodnju krioprecipitata navedeni su u *Standardima,* 5. poglavlje, Specifikacije pripravaka.

**8. Otvoreni i zatvoreni sustavi i uređaji za sterilno spajanje**

Preporuča se da svaka promjena u procesu proizvodnje koja uključuje otvoreni sustav mora biti podvrgnuta detaljnom ispitivanju tijekom eksperimentalne faze kako bi se osigurala sterilnost takvog načina proizvodnje.

Krvni pripravci proizvedeni u otvorenom sustavu trebaju biti primijenjeni u što kraćem roku.

Pripravci proizvedeni u sustavima koji se koriste potpuno validiranim uređajima za sterilno spajanje mogu se skladištiti kao da su proizvedeni u zatvorenom sustavu. Spojevi nastali upotrebom uređaja za sterilno spajanje trebaju se kontrolirati pritiskom i ekstenzijom svakog pojedinog spoja.

**9. Ozračivanje krvnih pripravaka**

Prisutnost vijabilnih limfocita u krvnom pripravku može uzrokovati kobnu, transfuzijski uzrokovanu reakciju presatka protiv domaćina, osobito kod teško imunokompromitiranih bolesnika, npr. bolesnika koji prolaze kroz postupak transplantacije krvotvornih matičnih stanica, djece s urođenim sindromima stanične imunodeficijencije te nedonoščadi niske porođajne težine. Još neka od kliničkih stanja s povećanim rizikom od ove rijetke komplikacije uključuju i intrauterinu transfuziju, transfuziju krvi između bliskih srodnika te transfuziju između HLA-podudarnih osoba.

Limfociti se mogu inaktivirati izlaganjem zračenju. Zračenje pri određenim dozama ne utječe značajno na kvalitetu ostalih krvnih komponenti te se takvi pripravci mogu sigurno primijeniti bolesnicima. Ipak, *in vitro* istraživanja su pokazala da funkcija ozračenih eritrocita slabi brže od funkcije neozračenih. Stoga postupak zračenja rezultira smanjenjem roka uporabe koncentrata eritrocita.

**10. Sprečavanje prijenosa CMV-a**

Citomegalovirus (CMV) česti je infektivni uzročnik koji se može prenijeti transfuzijom krvnih pripravaka. Rizik prijenosa je veći kod svježijih pripravaka koji sadrže mono i polimorfonuklearne leukocite. Kod zdravih osoba CMV infekcija obično prođe asimptomatski. Protutijela se uglavnom javljaju 4-8 tjedana nakon infekcije i mogu se dokazati standardnim serološkim testovima. Budući da je CMV infekcija dosta česta, testiranje se mora ponavljati kod svake donacije čiji je davatelj na prethodnom testiranju bio negativan.

Infekcija CMV-om uglavnom nije klinički značajna kod imunokompetentnih primatelja ali može uzrokovati teške, pa čak i fatalne reakcije u određenim skupina bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi virusu:

* osobe nakon transplantacije;
* pacijenti s teškom imunodeficijencijom;
* fetusi (intrauterina transfuzija);
* anti-CMV negativne trudnice;
* nedonoščad i novorođenčad niske porođajne težine;

Takvi bolesnici trebali bi primiti krvne pripravke odabrane ili obrađene na način koji smanjuje rizik od CMV infekcije na najmanju moguću mjeru. Rizik prijenosa CMV infekcije i pojave bolesti uzrokovane CMV infekcijom kod imunokompromitiranih bolesnika značajno je smanjen primjenom krvnih pripravaka dobivenih od anti-CMV negativnih davatelja ili pripravaka u kojima je smanjen broj leukocita. Međutim, niti jedna metoda ili kombinacija više njih ne može u potpunosti spriječiti prijenos virusa i to zbog mogućih slučajeva CMV viremije u davatelja tijekom rane faze akutne infekcije.

Ne postoji konsenzus o potrebi za probirnim testiranjem na CMV u krvnim bankama koje provode metodu smanjenja broja leukocita. Dok su neke službe ukinule probirno testiranje na CMV (osobito u područjima s visokom prevalencijom CMV-a) drugi smatraju da provođenje probirnog testiranja zajedno sa smanjenjem broja leukocita pruža dodatnu sigurnost.

**11. Smanjenje broja patogena**

Svrha metoda smanjena broja patogena jest ukloniti ili inaktivirati bakterije i/ili druge uzročnike (viruse, parazite) primjenom fizičkih i/ili kemijskih metoda. Za sada još uvijek nije moguće smanjenje broja patogena na dozi pune krvi pa se krv prethodno mora razdvojiti na svoje komponente.

Metode smanjenja broja patogena plazmatskih pripravaka dostupne su i godinama se rutinski koriste u Europi. Trenutno još uvijek nisu dostupne metode za smanjenje broja patogena eritrocita ali su njihova ispitivanja u tijeku.

Danas postoje brojni uređaji s oznakom CE namijenjeni smanjenju broja patogena trombocita. Njihova uporaba podrazumijeva dodavanje fotoosjetljivih kemijskih sredstava trombocitima u kombinaciji s izlaganjem trombocita UV zrakama. U razvoju je i alternativni sustav koji se temelji na izlaganju trombocita isključivo UV zrakama i ne zahtijeva dodavanje nikakvih kemijskih sredstava.

Pokazalo se da metode koje su trenutačno dostupne inaktiviraju široki raspon virusa, bakterija, parazita i leukocita ali njihovom se primjenom ne smanjuje mogućnost zaraze prionima, pa time i vCJB.

Metode smanjenja broja patogena trombocita dovode i do određenog gubitka broja trombocita. Međutim, taj se gubitak može nadoknaditi povećanjem prikupljenog volumena tijekom trombafereze ili povećanjem broja leukocitno-trombocitnih slojeva upotrijebljenih u proizvodnji pool-ova trombocita. Većina kliničkih istraživanja pokazala su smanjeni korigirani porast broja trombocita (CCI) kod primjene trombocita koji su podvrgnuti nekoj od metoda redukcije patogena u odnosu na kontrolnu skupinu kod koje trombociti nisu tretirani a jedno je istraživanje čak otkrilo povećani rizik krvarenja kod primjene takvih trombocita. Ostala istraživanja nisu pokazala značajan učinak na pojavu kliničkih znakova krvarenja. Drugi mogući rizici primjene ovakvih trombocita uključuju toksičnost i izlaganje skrivenim, novonastalim antigenima (tzv. neoantigenima). Niti jedan od ovih rizika nije dosada zamijećen u kratkotrajnim istraživanjima hemovigilancije ali potrebna su dugotrajnija nadzorna ispitivanja koja bi isključila mogućnost toksičnosti kod dugotrajne primjene tretiranih trombocita. Jedno od istraživanja pokazalo je da se metode smanjenja broja patogena trombocita mogu primjenjivati u rutinskom radu bez utjecaja na primjenu trombocita ili eritrocita te da primjena takvih trombocita smanjuje pojavu akutnih transfuzijskih reakcija. Metode smanjenja broja patogena mogu produžiti rok uporabe trombocita na 7 dana te time smanjiti broj neiskorištenih trombocita. Još jedna od prednosti metoda smanjenja broja patogena je i inaktivacija limfocita koja uklanja potrebu za zračenjem trombocita.

Pod pokroviteljstvom Europskog direktorata za kvalitetu lijekova i zdravstvenih proizvoda (EDQM) i Vijeća Europe, 2. i 3. rujna 2010. održan je simpozij o primjeni metoda smanjenja broja patogena za krvne pripravke. Konsenzus o njihovoj primjeni nije postignut. Primijećeno je da su zemlje usvojile različita stajališta u pogledu primjene sustava smanjenja broja patogena, ovisno o razlikama u stupnju rizika pojedinog patogena. Objavljen je konačni sažetak koji uključuje preporuke, a može ga se preuzeti s: www.edqm.eu/medias/fichiers/Executive\_Summary\_Path

ogen\_Reduction.pdf. Nekoliko je krvnih banki u Europi usvojilo sustav smanjenja broja patogena trombocita, dok druge o tome ozbiljno razmišljaju. Vrijednost i isplativost primjena tih tehnologija potrebno je procijeniti u odnosu na trenutačne i alternativne metode smanjenja rizika (vidjeti 13. odjeljak Sigurnost krvnih pripravaka u pogledu bakterijske kontaminacije).

Koristeći se metodama smanjenja broja patogena krvne bi banke trebale razmotriti uvođenje mjera kontrole kvalitete kako bi se omogućilo praćenje učinkovitosti takvih metoda. Također bi trebalo razmotriti i mogućnost uklanjanja aktivnih supstanci i/ili njihovih metabolita u situacijama gdje je to moguće. Način kontrole metoda smanjenja broja patogena mogla bi biti PCR mitohondrijske DNA usmjerena na područja 16S rDNK, citokroma *c* oksidaze I i citokroma *c* oksidaze III.

Metode smanjenja broja patogena zaustavljaju replikaciju amplikona veličine 1000 parova baza dok na replikaciju amplikona manjih od 300 parova baza nemaju utjecaj pa se takva njihova osobina može iskoristiti kao unutarnja kontrola.

**12. Čistoća pripravaka**

Obzirom da se krvni pripravci koriste za korekciju ustanovljenog manjka, svaki se pripravak mora podvrgnuti strogoj kontroli kvalitete. Cilj je proizvodnja „čistih“ pripravaka međutim visoki stupanj čistoće ponekad je teško i skupo postići a nije uvijek niti neophodan u svim slučajevima. Ipak, svakako je nužno deklarirati kvalitetu pojedinog pripravka i biti u stanju proizvesti različite vrste pripravaka kako bi kliničari raspolagali razumnim izborom za pacijente s različitim potrebama.

Na primjer, koncentrati eritrocita ovisno o načinu proizvodnje, mogu sadržavati različite količine zaostalih leukocita i trombocita. Pripravak bez leukocitno-trombocitnog međusloja u kojemu je uklonjen veliki dio leukocita i trombocita može se primijeniti u većine primatelja obzirom da se takvim načinom proizvodnje sprečava stvaranje mikroagregata u pripravku tijekom skladištenja. Smanjenje broja leukocita mora biti što učinkovitije kod pacijenata koji su stvorili protutijela na leukocitne antigene i kod onih za koje se pretpostavlja da će biti višestruko transfundirani.

Kako bi se ustanovila odgovarajuća shema terapije pripravcima, svi pripravci moraju se pažljivo definirati, i jasno ustanoviti minimalni zahtjevi koje moraju ispuniti. Kliničari trebaju biti obaviješteni o karakteristikama svakog pojedinog pripravka.

**13. Bakterijska sigurnost krvnih pripravaka**

**Pregled**

Iako se prikupljanje krvi i postupci obrade provode s ciljem proizvodnje sterilnih krvnih pripravaka, ipak može doći do bakterijske kontaminacije. Stoga bi dobar izbor mogao biti ispitivanje bakterijske kontaminacije svih krvnih pripravaka. Međutim, kulture bakterija koncentrata trombocita smatraju se najboljim pokazateljem sveukupne stope kontaminacije, pod uvjetom da je uzorak za ispitivanje uzet u odgovarajućem volumenu i u prikladno vrijeme nakon prikupljanja. Nadzorna istraživanja otkrila su stopu kontaminacije od čak 0,4 posto u koncentratima trombocita dobivenim od jednog davatelja iako se češće prijavljuju stope od 0,2 posto ili manje. Najčešći uzroci bakterijske kontaminacije uglavnom su okultna bakterijemija kod davatelja, neodgovarajući postupak dezinfekcije kože na mjestu uboda, uklanjanje kožnog čepa iglom za venepunkciju i oštećenja zatvorenog sustava uzrokovana manjkavošću opreme ili lošim rukovanjem. Koncentrati trombocita najčešće se povezuju sa pojavom sepse kod primatelja i to zbog njihova skladištenja na sobnoj temperaturi koja pogoduje rastu bakterija.

Brojni se postupci mogu koristiti za dobivanje valjanog uzorka za ispitivanje bakterijske kontaminacije trombocita. Neizostavne su aseptičke mjere uzimanja kako bi se maksimalno smanjio rizik lažno pozitivnih kultura u vrijeme uzimanja uzorka ili tijekom inokulacije. Osim toga, razborito je sačuvati uzorak koji se poslije može koristiti za ponovljena testiranja kako bi se potvrdio pozitivan rezultat. Uzorci većeg volumena uzeti iz *pooliranog* pripravka trombocita više doza ili iz koncentrata trombocita dobivenih trombaferezom mogu se kultivirati u bilo kojem trenutku nakon prikupljanja. Međutim, uzorci malog volumena (npr. 2-5 mL uzeti iz jedne doze pune krvi) trebaju se uzeti za kultivaciju 24-48h nakon prikupljanja krvi. Odgođeno uzorkovanje malog volumena omogućuje rast bakterija do razine koju će naknadna testiranja moći pouzdano otkriti, prevladavajući time pogreške u uzorkovanju pri niskim razinama kontaminacije.

Metode redukcije patogena predstavljaju dodatnu sigurnost u osiguranju bakterijske sigurnosti krvnih pripravaka. Trenutačno su takve metode dostupne za trombocite ali ne i eritrocite.

**Kontrola kvalitete aseptičnog uzimanja i obrade krvnih pripravaka**

Svrha provođenja kontrole kvalitete za bakterijsku kontaminaciju jest osigurati da prikupljanje krvi i postupci obrade zadovoljavaju trenutačne standarde. Važno je unaprijed definirati i validirati način uzorkovanja trombocita za kulturu ( ili testiranje nukleinskih kiselina) jer će se provođenjem takvog načina uzorkovanja moći pouzdano procijeniti stopa kontaminacije svih krvnih pripravaka. Metode kontrole kvalitete mogu biti korisne u dugotrajnim procesnim kontrolama ukoliko se validiraju i provode u skladu s odgovarajućim statističkim planom.

Na temelju tih razmatranja, ovo je jedan od mogućih pristupa nadzoru sterilnosti:

* U sklopu kontrolu kvalitete čistoće krvnih pripravaka, krvne banke trebale bi odrediti stopu bakterijske kontaminacije trombocita na godišnjoj razini kultiviranjem 1500 ili više doza (otprilike 30 doza na tjedan ili 5 posto doza izdanih 48 sata od prikupljanja, ovisno o tome što je veća količina). Potrebno je koristiti se standardnim statističkim metodama za identifikaciju značajnih odstupanja od kontrolne stope kontaminacije kako ne bi prelazila 0,2 posto. Odabrana metoda treba se temeljiti na prethodno određenoj razini pouzdanosti kako bi se isključila maksimalno tolerirana stopa kontaminacije te je potrebno utvrditi granicu za djelovanje.
* Svi slučajevi pozitivne kulture moraju se pravodobno ispitati kako bi se otkrio uzrok i kako bi se na njega djelovalo.
* Svaki put kada se primijeti stopa bakterijske kontaminacije koja nadilazi definiranu granicu za djelovanje, potrebno je provesti opsežno istraživanje mogućih uzroka kontaminacije a sve postupke prikupljanja i obrade ponovno validirati.

Primjer

Transfuzijska ustanova želi uspostavljanjem nadzora otkriti prelazi li stopa bakterijske kontaminacije dozvoljenih 0,2 posto. Tablica 4-3 koja je sastavljena koristeći se binomnom statistikom, može poslužiti za određivanje razine pouzdanosti otkrivanja stopa kontaminacije.

Tablica 4-3. Primjeri dobiveni binomnom statistikom za određivanje razine pouzdanosti otkrivanja stopa kontaminacije

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Granica djelovanja** | **Pouzdanost pozitivnog rezultata** | **Snaga za otkrivanje stvarne stope kontaminacije pri** | | | |
| Br. pozitivnih doza/broj uzorkovanih doza |  | 0.4% | 0.6% | 0.8% | 1.0% |
| ≥ 3 na 400 | 95.3% | 22% | 43% | 62% | 76% |
| ≥ 5 na 800 | 97.6% | 22% | 52% | 77% | 90% |
| ≥ 7 na 1 600 | 95.5% | 46% | 84% | 97% | 99.6% |

Krvna banka prikuplja 12 doza trombocita na dan, 5 dana u tjednu. Zbroj kultura doza izdanih nakon 48 sati i prestarjelih doza iznosi 30 doza na tjedan i one se obrađuju kao 6 tjednih kultura *poolova od 5* doza. Postavljena je granica djelovanja za ponovnu validaciju postupaka prikupljanja ako primijećena stopa kontaminacije prelazi 0,42 posto za godišnje uzorke od 1560 doza. Granica djelovanja postavljena je na temelju očekivane stope kontaminacije od 0,2 posto, veličine uzorka od 1560 i granične vrijednosti (cut-off) određene kao polazna vrijednost plus 2-sigma varijacije. Za tu shemu, vjerojatnost za odbijanje usklađenog procesa je 4,5 posto (jedan svakih 22 godine). Razina pouzdanosti (tj. snage) za isključivanje stvarnih stopa kontaminacije pri 1%, 0,8% i 0,6% su 99,6%, 97%, odnosno 84%.

Tijekom jednogodišnjeg razdoblja, identificirano je 7 pozitivnih *poolova* trombocita, sljedivih do 7 pojedinačnih doza. Ispitan je svaki pojedini slučaj ali nije identificiran nijedan jasno pripisiv uzrok. Primijećena stopa kontaminacije od 7/1 560 = 0,45 posto premašuje granicu djelovanja. Vjerojatnost da stvarna stopa kontaminacije premašuje 0,2 posto veća je od 95 posto. Provodi se intenzivni pregled i svi se postupci prikupljanja i obrade ponovno validiraju.

**Puštanje u promet pripravaka s oznakom „do danas negativno na kulture“ nakon bakteriološkog testiranja svih trombocita**

Rutinsko testiranje svih trombocita prije izdavanja kako bi se utvrdio kriterij za izdavanje trombocita kao „do danas negativnih na kulture“ čini suvišnim preporuke iz odjeljka „Kontrola kvalitete aseptičkog prikupljanja i obrade krvnih pripravaka“. Uzorkovanje trombocita u svrhu ustanovljavanja kriterija izdavanja na temelju negativnog rezultata bakterijskih kultura zahtijeva održavanje intaktnosti zatvorenog sustava. Razlog tomu jest taj što trombociti mogu i dalje biti skladišteni tijekom određenog razdoblja nakon uzorkovanja a prije uporabe. Prikladne metode uzorkovanja u ovom slučaju uključuju uporabu pridruženih satelitskih vrećica ili *stripping*, ponovno punjenje i potom odvajanje duplikata „repića“. Uzorkovanje se također može izvršiti u transfer vrećice uporabom uređaja za sterilno spajanje.

**14. Skladištenje krvnih pripravaka**

Uvjeti skladištenja krvnih pripravaka osmišljeni su kako bi osigurali optimalnu vijabilnost i funkcionalnost tijekom čitavog razdoblja skladištenja. Rizik od bakterijske kontaminacije znatno se smanjuje već samom uporabom zatvorenih sustava za razdvajanje i skladištenje.

**Oprema**

Krvni pripravci skladište se na temperaturama + 20-24 °C, na + 2-6 °C ili na različitim temperaturama ispod 0 °C. Bez obzira na to koji se uređaj za skladištenje odabere, prije nabave potrebno je razmotriti sljedeće stavke:

* hladnjaci i zamrzivači moraju imati dovoljno prostora u kojemu je moguće na jednostavan način provesti inspekciju;
* rukovanje uređajem mora biti pouzdano, a raspodjela temperature jednolična unutar jedinice;
* oprema mora imati funkciju praćenja temperature i uređaje za alarmiranje;
* oprema mora biti jednostavna za čišćenje i biti otporna na snažne deterdžente. Također mora biti u skladu s lokalnim zahtjevima za sigurnost.

**Skladištenje na + 2 to + 6 °C**

Svaki od pripravaka mora imati jasno određen prostor. Temperatura unutar uređaja za skladištenje mora se kontinuirano pratiti. Senzor uređaja za praćenje temperature treba biti smješten unutar vrećice za krv ispunjene s 10% otopinom glicerola, u volumenu od 250 mL ili volumenu jednakom standardnom volumenu skladištenog pripravka. Takav spremnik mora biti smješten u gornjem dijelu hladnjaka. U velikim hladnjačama, potrebno je postaviti dva takva uređaja.

Poželjno je da se sustav za alarmiranje služi i zvučnim i vizualnim signalima i njegova se ispravnost treba redovito testirati.

Hladnjaci za skladištenje krvnih pripravaka u idealnim bi uvjetima trebali, osim na glavni dovod električne energije, biti spojeni i na rezervni agregat.

Trebao bi biti uspostavljen sustav za održavanje i kontrolu skladištenja krvnih pripravaka tijekom njihovog roka uporabe, uključujući i transport pripravka ukoliko je to potrebno. Krv i krvni pripravci za autolognu transfuziju moraju se skladištiti zasebno. Potreban je kontinuirani nadzor temperature i higijenskih uvjeta a sustavi upozorenja trebaju se koristiti kad god je to moguće.

**Skladištenje smrznute plazme**

Zamrzivače s automatskim odmrzavanjem treba izbjegavati ukoliko se ne može jamčiti da će se niska temperatura održavati tijekom odmrzavanja.

U idealnim uvjetima zamrzivači bi trebali, osim na glavni izvor, biti spojeni i na rezervni izvor energije.

**Skladištenje na + 20 do + 24 °C**

Trombociti se skladište na + 20 to + 24 °C. Preporučuje se uporaba zatvorenog uređaja koji omogućuje kontrolu temperature. Ako takav uređaj nije dostupan, odabrani prostor skladištenja mora biti u stanju održavati potrebnu konstantnu temperaturu.

Trombociti se moraju skladištiti u agitatorima koji:

* omogućuju zadovoljavajuće protresanje trombocita u vrećici, kao i izmjenu plinova kroz stjenke vrećice;
* sprečavaju presavijanje vrećica;
* održavaju zadanu brzinu kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.

**Aspekti očuvanja eritrocita**

Antikoagulantne otopine koje se upotrebljavaju u prikupljanju krvi razvijene su u svrhu sprečavanja zgrušavanja i kako bi omogućile skladištenje eritrocita tijekom određenog razdoblja. Iako su prvotno osmišljene za skladištenje pune krvi, također su upotrebljavane za krv iz koje se pripravljaju pripravci. Sve otopine sadrže natrijev citrat, citratnu kiselinu i glukozu, a neki od njih mogu sadržavati adenin, gvanozin i fosfat.

Citrat ima svojstvo vezivanja kalcija i time sprečava zgrušavanje krvi. Glukozu koriste eritrociti tijekom skladištenja, a od svake molekule glukoze nastaju dvije molekule adenozin tri-fosfata (ATP), koji nastaje fosforilacijom adenozin di-fosfata (ADP). ATP je molekula bogata energijom koja osigurava energetski zahtjevne funkcije eritrocita kao što su fleksibilnost membrane i neke od njezinih transportnih funkcija. Tijekom procesa koji zahtijevaju potrošnju energije, ATP se pretvara natrag u ADP. Citratna kiselina dodaje se antikoagulantnoj otopini kako bi se održala visoka koncentracija vodikovih iona koja je zadovoljavajuće visoka na početku skladištenja pri + 4 °C. Bez dodavanja citratne kiseline krv je pri temperaturi skladištenja previše alkalna.

Tijekom skladištenja povećava se stupanj kiselosti što dovodi do smanjenja glikolize. Suprotno tome, razina nukleotida (ATP, ADP, AMP) smanjuje se tijekom skladištenja. Dodavanjem adenina, koji je glavni sastojak svih nukleotida, eritrociti mogu sintetizirati nove molekule ADP, ATP, AMP i time kompenzirati (ili barem ublažiti) njihovo smanjenje. Tijekom postupka proizvodnje koncentrata eritrocita značajna količina glukoze i adenina uklanja se zajedno s plazmom. Ukoliko se taj gubitak ne nadoknadi na druge načine (npr. dodavanjem puno veće količine adenina i glukoze u antikoagulantnu otopinu ili naknadnim dodavanjem suspenzije/otopine za pohranu) zadovoljavajuća vijabilnost eritrocita može se održati samo ukoliko nisu previše koncentrirani. Stoga uobičajeni koncentrat eritrocita (CPD adenin) ne smije imati veći hematokrit od prosječnog 0,70. Time se i viskoznost održava dovoljno niskom pa prije same transfuzije primatelju nije potrebno dodatno razrjeđivati pripravak.

**Hranjive otopine**

Hranjiva otopina trebala bi održavati vijabilnost eritrocita čak i ako se ukloni više od 90 posto plazme a dodavanje adenina i glukoze nužno je za održavanje vijabilnosti i nakon transfuzije. Dodavanjem fosfata može se potaknuti glikoliza a dodavanjem drugih hranjivih tvari (npr. manitol, citrat) sprječava se *in vitro* hemoliza. Natrijev klorid ili di-natrijev fosfat u hranjivoj otopini osiguravaju joj potrebnu osmotsku aktivnost.

**Mikroagregati**

Trombociti i leukociti brzo gube svoju vijabilnost na + 4 °C. Oni oblikuju mikroagregate koji nastaju u znatnim količinama već nakon 3 do 4 dana skladištenja pune krvi, a kod skladištenja koncentrata eritrocita čak i ranije. Takvi mikroagregati mogu proći kroz filtre standardnog seta za transfuziju krvi i uzrokovati smanjenje plućne funkcije blokirajući plućne kapilare što može biti od velikog kliničkog značaja kod masivnih transfuzija. Uklanjanje trombocita tijekom procesa proizvodnje smanjuje stvaranje mikroagregata. Također, smanjenje broja leukocita uklanjanjem leukocitno-trombocitnog međusloja smanjuje učestalost febrilnih reakcija i pomaže u postizanju visokog stupnja smanjenja broja leukocita kada se u tu svrhu koriste i filtri za uklanjanje leukocita.

**Pripravci eritrocita**

Krajnji rok uporabe mora biti naznačen na svakom pojedinom pripravku. On se razlikuje ovisno o načinu proizvodnje (koncentraciji stanica, vrsti antikoagulantne otopine, dodavanju hranjive otopine itd.) i treba biti određen za svaki tip pripravka ovisno o stupnju preživljenja najmanje 75 posto transfundiranih stanica 24 sata nakon transfuzije.

Eritrociti se mogu skladištiti u tekućem stanju pri kontroliranoj temperaturi od + 2-6 °C. Ispravnost hladnjaka za skladištenje mora se pažljivo kontrolirati.

Eritrociti u smrznutom stanju trebaju se smrznuti i dekonzervirati slijedeći odobrene protokole. Potrebno je skladištiti ih na < -60 °C i nakon primjene trebali bi pokazivati zadovoljavajući stupanj preživljenja.

**Pripravci trombocita**

Trombociti trebaju biti skladišteni u uvjetima koji jamče očuvanje njihove vijabilnosti i hemostatske aktivnosti (vidi *Standarde*).

Plastične vrećice namijenjene skladištenju trombocita moraju biti dovoljno propusne za plinove kako bi jamčile dostupnost kisika i difuziju ugljičnog dioksida. Količina potrebnog kisika ovisi o broju trombocita i njihovoj koncentraciji u pripravku. Manjak kisika povećava anaerobnu glikolizu i proizvodnju mliječne kiseline a kvaliteta trombocita očuvat će se ako pH pripravka ostane iznad 6,4 tijekom cijelog razdoblja skladištenja.

Protresanje trombocita tijekom skladištenja mora biti dostatno kako bi osiguralo dostupnost kisika, ali i dovoljno blago kako bi se spriječila aktivacija trombocita i njihova oštećenja tijekom skladištenja (*storage lesions*). Temperatura skladištenja mora biti + 20-24 °C. Pri temperaturama nižim od + 20 °C dolazi do aktivacije trombocita i promjene oblika stanične membrane te se diskoidni oblik trombocita postupno gubi i prelazi u sferični.

**Pripravci granulocita**

Pripravci granulocita uglavnom se proizvode na zahtjev (za određenog pacijenta) i primjenjuju se odmah nakon priprave.

Pripravci plazme

Preporučeni uvjeti skladištenja svježe smrznute plazme i krioprecipitata te plazme siromašne krioprecipitatom navedeni su u tablici 4-4.

Tablica 4-4. Preporučeni uvjeti skladištenja svježe smrznute plazme, krioprecipitata i plazme siromašne krioprecipitatom.

|  |  |
| --- | --- |
| **Proizvod**[[8]](#footnote-8)1 | **Duljina skladištenja i temperatura**[[9]](#footnote-9)2 |
| Svježe smrznuta plazma, krioprecipitat i plazma siromašna krioprecipitatom | 36 mjeseci na - 25 °C ili nižoj temperaturi  3 mjeseca na - 18 °C do - 25 °C |

**15. Transport krvnih pripravaka**

Krvni se pripravci moraju prevoziti na način koji je validiran s ciljem očuvanja intaktnosti pripravka tijekom preporučenog maksimalnog vremena i ekstremnih promjena temperature tijekom transporta. Preporučuje se korištenje nekih od oblika pokazatelja temperature kako bi se ista pratila tijekom transporta. Također, temperatura se po primitku krvnih pripravaka može provjeriti na slijedeći način:

* Izvadite dvije vrećice iz spremnika.
* Smjestite termometar između vrećica i vrećice povežite gumenim trakama.
* Brzo ih vratite natrag u spremnik i zatvorite poklopac.
* Očitajte temperaturu nakon 5 minuta.

Osim toga, može se upotrijebiti i elektronski senzorni uređaj za trenutačno mjerenje temperature s vanjske strane spremnika.

Po primitku se proizvod, ukoliko ga nije potrebno odmah transfundirati, treba uskladištiti u preporučenim uvjetima.

**Transport standardnih eritrocitnih pripravaka**

Koncentrati eritrocita moraju se čuvati između + 2 i + 6 °C. Temperatura vrećica u kojoj se nalaze eritrociti ne smije se spustiti ispod + 1 °C niti premašiti + 10 °C. Obvezno je koristiti se validiranim sustavom transporta kako bi se osiguralo da, na kraju maksimalnog preporučenog vremena trajanja transporta od 24 sata, temperatura ne premašuje + 10 °C.

**Transport trombocitnih pripravaka**

Koncentrati trombocita obično se ne protresaju (agitiraju) tijekom transporta pa je stoga i prijenos kisika prema trombocitima smanjen. Protresanje trombocita može se prekinuti (simulirajući uvjete tijekom transporta) na razdoblje od 30 sati u jednom do tri navrata bez velikog utjecaja na *in vitro* kvalitetu trombocita pri isteku roka uporabe od 5-7 dana. pH vrijednost koncentrata trombocita bolje je očuvana ako je agitacija prekinuta u nekoliko kraćih razdoblja u usporedbi s prekidom na jedan, duži period.

Koncentrati trombocita trebaju se transportirati u izoliranom spremniku zajedno s tijelima koja stabiliziraju temperaturu i time osiguravaju da se temperatura tijekom transporta održava što bliže preporučenoj temperaturi skladištenja. Vrijeme transporta tijekom kojeg se ne provodi agitacija trombocita ne smije premašivati 24 sata. Po primitku, ukoliko ih se ne treba odmah primijeniti, koncentrate trombocita treba odmah uskladištiti pod preporučenim uvjetima (uključujući i daljnju agitaciju).

Utjecaj uvjeta transporta na kvalitetu koncentrata trombocita treba se provjeriti testovima kontrole kvalitete, npr. testom vrtloženja i mjerenjem vrijednosti pH pripravaka na isteku roka uporabe.

**Transport smrznute plazme**

Smrznuta plazma mora se transportirati u smrznutom stanju na temperaturi što bližoj preporučenoj temperaturi skladištenja.

**16. Podaci o pripravku i načela obilježavanja**

Svaki se pripravak, neposredno prije uporabe, mora obilježiti naljepnicom s relevantnim podacima koja opisuje njegov identitet. Vrsta naljepnice koja će se upotrijebiti, kao i metodologija označavanja, moraju biti propisane u zapisanim procedurama. Gdje god je to moguće, ključne informacije trebale bi biti zapisane u računalno čitljivom formatu kako bi se eliminirale transkripcijske greške.

Krvne banke odgovorne za proizvodnju krvnih pripravaka dužne su osobama koje se koriste krvnim pripravcima pružiti sve potrebne podatke o njihovoj uporabi, sastavu i posebnim informacijama koje nisu navedene na naljepnici.

Kliničarima bi trebala biti dostupna kratka uputa o svim krvnim pripravcima s naglaskom na sastav, uvjete skladištenja, transfuzijsku praksu te indikacije primjene, uključujući i podatak o neprimjenjivosti pripravka u slučaju neželjene hemolize ili drugog oblika propadanja. Također bi trebalo istaknuti da se svi krvni pripravci trebaju transfundirati kroz filter veličine pora 150-200 μm ukoliko nije navedeno drugačije. Navedene bi informacije trebale biti opisane i ponuđene kliničarima u obliku brošure i/ili letka.

Obilježavanje krvnih pripravaka mora biti u skladu s relevantnim državnim zakonodavstvom i međunarodnim sporazumima. Svaki krvni pripravak mora biti označen jedinstvenim identifikacijskim brojem i točnim opisom pripravka, po mogućnosti kodom koji je čitljiv računalno i golim okom. Identifikacijski broj mora omogućavati potpunu sljedivost do davatelja i podataka o prikupljanju, testiranju, preradi, skladištenju, izdavanju, distribuciji i konačno, transfuziji krvnog pripravka.

Naljepnica na pripravku koji je spreman za distribuciju mora sadržavati informacije (čitljive okom) neophodne za sigurnu transfuziju, npr. jedinstveni identifikacijski broj (koji se po mogućnosti sastoji od šifre organizacije koja prikuplja krv, godine donacije i serijskog broja), ABO i RhD krvnu grupu, naziv krvnog pripravka i osnovne podatke o svojstvima i načinu rukovanja krvnim pripravkom te datum isteka roka uporabe (također vidjeti zahtjeve za označavanje naljepnicama u 5. poglavlju, *Specifikacije pripravaka*).

**5. poglavlje**

**Načela specifikacija krvnih pripravaka**

Specifikacije s detaljnim podacima o različitim kategorijama krvnih pripravaka navedene su u dijelu *Standardi,* 5. poglavlje, *Specifikacije pripravaka.*

* Dio A – Pripravci pune krvi
* Dio B – Koncentrati eritrocita
* Dio C – Koncentrati trombocita
* Dio D – Pripravci plazme
* Dio E – Pripravci leukocita

Krvni pripravci opisani u tim specifikacijama smatraju se standardnim krvnim pripravcima diljem Europe. Ipak, neki od tih pripravaka u upotrebi su samo u pojedinim zemljama. Ovisno o budućem konsenzusu, broj pripravaka mogao bi se smanjiti.

Specifikacije pripravaka imaju standardiziranu strukturu koja obuhvaća sljedeće glavne naslove:

**1. Definicija i svojstva**

U ovom se poglavlju izlažu podaci o pripravku, uključujući njegovo podrijetlo, aktivne sastojke i kontaminirajuće stanice (ukoliko se prisutne).

**2. Priprava**

Pod ovim se naslovom izlaže kratak opis metoda priprave, s razlikama između primarne i sekundarne obrade. Primarnom obradom proizvode se različiti krvni pripravci, od kojih je svaki opisan u 5. poglavlju *Standarda.* Sekundarnom obradom dobivaju se varijante pripravaka, koje su vrlo slične primarnom pripravku i ne razlikuju se u pogledu rukovanja, puštanja u promet i primjene. Procesi priprave podrobnije su opisani u 4. poglavlju odjeljka *Principi.*

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

Tipičan način rukovanja i testni parametri kontrole kvalitete specifični za svaki pripravak navedeni su u sljedećim tablicama:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |

Ako je prikladno, zahtjevi se mogu ispuniti testiranjem uzorka donacije koji je uzet u sklopu procesa probira davatelja umjesto testiranja svakog pojedinačnog pripravka.

Kontrola kvalitete može se provesti kao zaseban postupak za dani pripravak ili kao rutinski dio puštanja u promet i transfuzije tih pripravaka. Detaljni podaci o procesima priprave navedeni su u 4. poglavlju *Principi obrade krvnih sastojaka.*

**4. Skladištenje i transport**

Za svaki pripravak navedeni su tipični obvezni uvjeti skladištenja i prijevoza. Podrobniji i opisni podaci o procesima skladištenja i prijevoza navedeni su u 4. poglavlju *Principi obrade krvnih sastojaka.*

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje treba provoditi u skladu s relevantnim državnim zakonodavstvom i međunarodnim sporazumima. Podaci o pripravku moraju biti prikazani na naljepnici ili navedeni u uputama za uporabu pripravka.

**6. Upozorenja**

Opisana su tipična upozorenja i popratne pojave o kojima treba obavijestiti liječnika (u pisanom obliku, kao i u uputama za uporabu pripravka).

**6. poglavlje**

**Načela primjene krvnih pripravaka u fetalnoj, neonatalnoj i** **dječjoj dobi**

**1. Pregled**

Za intrauterine i neonatalne transfuzije te transfuzije namijenjene maloj djeci potrebni su posebni krvni pripravci. Činjenice koje se moraju uzeti u obzir kod transfundiranja novorođenčadi su: (1) manji volumen krvi, (2) smanjen metabolički kapacitet, (3) viši hematokrit i (4) nezreli imunološki sustav. Sve su te činjenice posebno važne kod intrauterinih transfuzija te kod transfundiranja nedonoščadi niske porođajne težine. Prilikom transfundiranja fetusa ili male djece postoji značajan rizik od reakcije transplantata protiv primatelja (GvDH) ili zaraze citomegalo virusom.

Ove grupe bolesnika moraju biti transfundirane odabranim ili obrađenim pripravcima kako bi se rizik od zaraze cmv-om sveo na najmanju mjeru.

Davatelji od kojih će se proizvesti koncentrati eritrocita za ove bolesnike u testu pretraživanja na hemoglobin S moraju biti negativni.

Svaka država ima specifične norme ili smjernice za prijetransfuzijsko određivanje krvne grupe i provođenja testa podudarnosti kod novorođenčadi.

**2. Pripravci za intrauterine transfuzije**

Svi se pripravci za intrauterinu transfuziju (iut) moraju zračiti.

Kako bi se umanjio učinak prekomjerne količine kalija, koncentrati eritrocita za iut moraju se primijeniti pet dana od donacije i 24 sata od zračenja.

Indikacije za uporabu:

* Intrauterine transfuzije koncentrata eritrocita primjenjuju se za liječenje teške anemije ploda.
* Intrauterina transfuzija pripravaka trombocita primjenjuje se za liječenje teške trombocitopenije, koja može biti posljedica prenatalne hpa aloimunizacije.

**3. Pripravci za neonatalnu eksangvinotransfuziju**

Eksangvinotransfuzija je poseban oblik masivne transfuzije. Primijenjeni pripravci moraju biti dovoljno svježi kako bi se metabolički i hemostatski disbalans sveo na najmanju moguću mjeru.

Za eksangvinotransfuziju mogu se upotrijebiti brojni pripravci, uključujući:

* punu krv (sa smanjenim brojem leukocita);
* punu krv (sa smanjenim brojem leukocita i smanjenom količinom plazme);
* koncentrati eritrocita (sa smanjenim brojem leukocita i resuspendirani u svježe smrznutoj plazmi).

Krvne grupe abo i Rh, kao i drugi eritrocitni antigeni, na koje je majka senzibilizirana, moraju se uzeti u obzir pri odabiru pripravaka za eksangvinotransfuziju.

Pripravci pune krvi i koncentrata eritrocita za eksangvinotransfuziju moraju se zračiti, ali samo ako taj postupak ne ugrožava krajnji klinički ishod. Zračenje je obvezno ako je novorođenče prethodno primilo intrauterinu transfuziju.

Kako bi se umanjio učinak opterećenja kalijem, pripravci pune krvi i koncentrata eritrocita moraju se primijeniti pet dana od donacije i 24 sata od zračenja. Za rekonstituirane pripravke, vijek trajanja je 24 sata.

Indikacije za uporabu:

* Eksangvinotransfuzija novorođenčadi.
* Masivne transfuzije (velikog volumena) novorođenčadi i male djece.
* Ako je razina trombocita niska u tijeku ili nakon eksangvinotransfuzije ili druge masivne transfuzije, potrebno je primijeniti pripravke trombocita.

**4. Koncentrati eritrocita malog volumena za neonatalnu i dojenačku transfuziju**

Prijevremeno rođena djeca su bolesnici koji najčešće primaju transfuziju i bolesnici s najvećim potencijalom za dugotrajnim preživljenjem. Stoga je smanjenje izloženosti velikom broju davatelja od velike važnosti u primjeni odgovarajućih pripravaka i vođenju transfuzijske prakse.

Dobra je praksa razdijeliti pripravak na nekoliko manjih doza i namijeniti sve pripadajuće doze istom bolesniku. Budući da se za intrauterinu transfuziju i eksangvinotransfuziju koriste svježa krv i koncentrati eritrocita, često se smatra da su svježi pripravci potrebni za sve neonatalne transfuzije. Ne postoji znanstveni ni klinički dokaz koji bi podržao takav koncept u slučaju transfuzija malog volumena, top-up transfuzija (nadoknada krvi zbog uzorkovanja), pod uvjetom da se brzina transfuzije pažljivo nadzire.

Pripravak se može zračiti kada je to klinički indicirano. Ako se pripravak zrači, treba ga primijeniti unutar 48 sati.

Indikacije za uporabu:

* anemija kod nedonoščadi;
* nadomjestak gubitka krvi zbog uzimanja uzoraka za ispitivanje;
* gubitak krvi kod kirurških zahvata u dojenčadi i djece.

**5. Svježe smrznuta plazma za uporabu kod novorođenčadi i dojenčadi**

Kako bi se smanjila izloženost velikom broju davatelja, doza svježe smrznute plazme može se podijeliti u podjednakim volumenima u satelitske vrećice prije zamrzavanja, koristeći zatvoreni ili funkcionalno zatvoreni sustav. Tri do četiri takve podijeljene doze mogu se dati jednom bolesniku.

Potrebno je upotrijebiti plazmu kompatibilnu u ABO krvnogrupnom sustavu. Državni propisi mogu nalagati uporabu plazme samo od AB RhD-negativnih i pozitivnih davatelja.

Indikacije za uporabu:

* svježe smrznuta plazma može se upotrijebiti kod poremećaja zgrušavanja, osobito u onim kliničkim stanjima u kojima postoji složeni koagulacijski poremećaj i samo kada ne postoji alternativa u obliku drugog pripravka, koji je prošao postupak inaktivacije virusa.
* urođeni manjak pojedinačnih faktora zgrušavanja, kada ne postoji alternativa u obliku drugog pripravka, koji je prošao postupak inaktivacije virusa.

Kontraindikacije:

* Svježe smrznuta plazma ne smije se primijeniti za nadoknadu volumena kod dojenčadi bez poremećaja zgrušavanja ni kao izvor imunoglobulina.
* Svježe smrznuta plazma ne smije se primijeniti, kada je dostupan odgovarajući pripravak sa faktorima zgrušavanja, koji je prošao postupak inaktivacije virusa.
* Svježe smrznuta plazma ne smije se primijeniti kod bolesnika koji su alergični na proteine plazme.

**6. Trombociti za uporabu kod novorođenčadi i dojenčadi**

Prilikom proizvodnje pripravka trombocita za djecu, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se smanjila izloženosti velikom broju davatelja.

Trombociti dobiveni aferezom su za takve bolesnike optimalni pripravci, jer smanjuju izloženost velikom broju davatelja na minimum i mogu se podijeliti u satelitske vrećice uporabom zatvorenog sustava, jednako kao kod svježe smrznute plazme.

Kliničko stanje maloga djeteta može zahtijevati uporabu trombocita smanjenog volumena; smanjenje volumena na otprilike 25 ml uzrokuje gubitak trombocita od otprilike 10 posto. Nakon smanjenja volumena trombocitni pripravci bi se trebali čim ranije primijeniti.

Pripravak trombocita mora se upotrijebiti unutar 24 sata od bilo kojeg postupka pranja i unutar 6 sati od bilo kojeg postupka koncentracije. Pripravak trombocita mora se zračiti kada postoji klinička indikacija. Brzinu transfuzije potrebno je kontrolirati kako bi se izbjegle pretjerane fluktuacije u volumenu krvi.

Indikacije za uporabu:

* Teška neonatalna trombocitopenija (iz bilo kojeg razloga).

**7. poglavlje**

**Načela autologne transfuzije**

**1. Pregled**

Neke metode autologne transfuzije su korisne u kirurgiji. Ove metode se prakticiraju kako bi se izbjegao rizik od aloimunih imunizacija transfuzija krvi i smanjio rizik od infektivnih komplikacija povezanih s transfuzijom.

Akutna normovolemijska hemodilucija je uzimanje krvi neposredno prije operacije, uz nadoknadu volumena krvi (što rezultira hematokritom nižem od 0,32), uz naknadnu ponovnu infuziju tijekom ili nakon kirurškog zahvata.

Prikupljanje eritrocita tijekom operacije još je jedan od načina autologne transfuzije. Krv prikupljena u operacijskom polju može se vratiti pacijentu nakon jednostavne filtracije ili nakon postupka pranja. Takve tehnike ne dozvoljavaju skladištenje prikupljene krvi. Obično se izvode pod nadzorom anesteziologa i/ili kirurga.

U ovome se poglavlju opisuju unaprijed pohranjene autologne donacije. One mogu biti prikupljene i prerađene u krvne pripravke tjednima prije kirurškog zahvata. U kontroliranim uvjetima, koncentrati eritrocita ili trombocita mogu biti prikupljeni pomoću staničnog separatora; u jednom postupku 2 doze eritrocita ili do 3 standardne doze trombocita za odrasle.

Unaprijed pohranjeni autologni krvni pripravci dobiveni na opisani način moraju se prikupiti, obraditi i skladištiti u istim uvjetima kao i alogene donacije. Iz tih razloga, takvi se krvni pripravci moraju prikupiti od strane ili pod nadzorom krvne banke ili u ovlaštenim kliničkim odjelima koji su podložni istim pravilima i kontrolama kao i krvne banke (vidjeti *Standardi*).

Načelo unaprijed pohranjene autologne donacije i transfuzije bilo je popularno 1990-ih među kirurzima i među pacijentima, prvenstveno zbog smanjenja rizika od infekcija koje se prenose transfuzijom. Ipak, od tada su se prednosti takvih transfuzija preispitivale, a njihova je primjena još uvijek kontroverzna. Učestalost štetnih učinaka transfuzije, kao što su bakterijska kontaminacija ili administrativne greške, ne smanjuju se kod autolognih transfuzija, a učestalost potonjih možda je i veća. Pokazalo se da je pojava teških štetnih reakcija i štetnih događaja znatno veća kod autolognih davatelja, u usporedbi s alogenim davateljima. Autologne donacije mogu biti jedini izbor za pacijenta s protutijelima za kojega je teško pronaći kompatibilnu krv.

Drugi nedostaci vezani uz autologne donacije su da ti pacijenti mogu postati anemični prije operacije, što će povećati potrebe za transfuzijom, zatim neiskorištavanje autolognih donacija (procijenjeno je da se samo 50 posto autologne krvi upotrijebi), a isplativost je niska. U nekim okolnostima, autologna krv može biti neodgovarajuće transfundirana, čak ako transfuzija nije indicirana. U modernoj kirurgiji je smanjena potreba za transfuzijom zbog bolje prijeoperacijske pripreme i intraoperacijskog zbrinjavanja krvarenja, te su prednosti autolognih transfuzija još su manje.

**2. Odabir pacijenata za unaprijed pohranjenu autolognu transfuziju i uzimanje krvi**

**Uloga liječnika**

Liječnici bi sa svojim pacijentima trebali razgovarati o rizicima i prednostima alogenih i autolognih krvnih transfuzija. Ako zajednički odluče nastaviti s autolognom transfuzijom, potrebno je ocijeniti opće zdravlje bolesnika, uključujući podatak može li bolesnik podnijeti opetovani gubitak volumena uzete krvi pri svakom davanju. Potrebno je i pribaviti informirani pristanak (vidjeti *Standardi).*

**Indikacije**

Autologna transfuzija se treba uzeti u obzir samo ako postoji očiti razlog za davanjem prednosti autolognoj nad alogenom transfuzijom, te ako postoje veliki izgledi da će ta krv biti upotrijebljena.

Posebna se pozornost treba posvetiti uporabi autologne transfuzije u iznimnim okolnostima, kao što su bolesnici s rijetkim krvnim grupama, kada je odgovarajuću alogenu krv teško pronaći.

**Unaprijed pohranjene autologne donacije kod djece**

Unaprijed pohranjene autologne donacije mogu se razmotriti kod djece koja prolaze kroz proces prikupljanja matičnih stanica i u iznimnim slučajevima, kada odgovarajuća alogena krv nije dostupna za elektivni kirurški zahvat. Dijete mora biti upoznato sa cijelim postupkom i surađivati. Informirani pristanak mora se pribaviti od roditelja koji imaju skrbništvo nad maloljetnikom, djetetovog zakonskog predstavnika ili bilo koje osobe ili tijela koje zakon odredi.

Unaprijed pohranjene autologne donacije mogu se razmatrati samo kod djece teže od 25 kg. Za djecu lakšu od 25 kilograma obično je potrebna i nadoknada volumena. Djeca lakša od 10 kilograma ne smiju se razmatrati.

Potrebno je utvrditi zalihe željeza u organizmu djeteta. Ako nema kontraindikacija, preporučuje se uzimanje preparata željeza.

Prije autologne donacije razina hemoglobina mora biti ≥ 110 g/l. Maksimalni volumen koji se može uzeti pri svakoj donaciji je 10 ml/kg ili 12 posto procijenjenog volumena krvi.

Volumen antikoagulansa u vrećici treba prilagoditi kako bi se održao odgovarajući omjer krvi i antikoagulansa. Pedijatrijske vrećice od 200 ml ili 250 ml (dostupno s iglama malog promjera) potrebno je upotrijebiti kada god je moguće.

Štetne reakcije povezane s davanjem krvi, kao što su hemodinamski poremećaji, znatno češće se javljaju kod djece. Nadoknada volumena kristaloidnim otopinama smanjuje učestalost tih štetnih reakcija.

**Kontraindikacije**

Aktivna bakterijska infekcija apsolutna je kontraindikacija. Dob je relativna kontraindikacija, a pažljivije razmatranje potrebno je kod pacijenata starijih od 70 godina.

autologna donacija se ne smije provoditi kod pacijenata s razinom hemoglobina nižom od 100 g/l. Kod pacijenata s razinom hemoglobina između 100 i 110 g/l, autologna donacija se može razmotriti ovisno o broju predviđenih donacija i uzroku anemije.

Bolesnici s pozitivnim biljezima zaraznih bolesti (kako su pokazala testiranja za alogene donacije) ne smiju biti uključeni u program unaprijed pohranjenih autolognih donacija, osim u slučaju da ne postoji odgovarajuća alogena krv. Razlog tome je povećani rizik od infekcije za osoblje i druge pacijente u slučaju pogreške pri transfundiranju. Također, zbog mogućnosti pogreške pri transfundiranju, pacijenti s malignim bolestima mogu se uvrstiti samo u iznimnim slučajevima.

Postojanje srčane bolesti relativna je kontraindikacija, te je potrebna procjena kardiologa. Bolesnici s nestabilnom anginom pectoris, teškom stenozom aorte ili nekontroliranom hipertenzijom ne smiju se razmatrati.

**Uzimanje krvi**

Kirurško dopuštenje i dan kirurškog zahvata moraju biti sigurni.

Potrebno je omogućiti dovoljno vremena za optimalno uzimanje krvi, ali ono ne smije premašivati vrijeme skladištenja krvnog pripravka.

Potrebno je omogućiti dovoljno vremena od dana i sata posljednjeg uzimanja krvi prije kirurškog zahvata, kako bi bolesnik postigao potpuni cirkulatorni, kao i oporavak volumena krvi. Za to trebaju proći najmanje 72 sata.

Za nadoknadu pacijentova hemoglobina mora se razmotriti davanje preparata željeza i/ili eritropoetina u spoju sa autolognom transfuzijom.

Za pacijente koji prolaze aferezu dvostruke doze eritrocita, mogući su kraći intervali između donacija pod nadzorom liječnika odgovornog za uzimanje krvi.

**3. Priprava, skladištenje i izdavanje unaprijed pohranjenih autolognih pripravaka**

Unaprijed pohranjeni pripravci autologne krvi trebaju biti pripravljeni, uskladišteni i izdani jednako kao i alogeni krvni pripravci.

**Prosudba kvalitete**

Banke krvi moraju vršiti prosudbu kvalitete uporabe autologne transfuzije, ondje gdje se ista svakodnevno izvodi.

**Obilježavanje**

Krvni pripravci za autolognu uporabu moraju biti propisno obilježeni.

Obilježavanje treba biti u skladu s relevantnim državnim zakonodavstvom i međunarodnim sporazumima.

**Skladištenje**

Unaprijed pohranjeni autologni pripravci moraju se skladištiti u istim uvjetima kao alogeni pripravci, ali jasno od njih odijeljeni.

**Evidencije**

Banke krvi i bolnice trebale bi voditi sljedeću evidenciju za svakog bolesnika uključenog u proces unaprijed pohranjene autologne transfuzije:

* datum i opis kirurškog zahvata;
* ime anesteziologa ili kirurga;
* vrijeme transfuzije, uz specifikaciju je li krv upotrijebljena tijekom ili nakon operacije;
* stvarna uporaba pripravljenih prijeoperativnih autolognih pripravaka krvi;
* istodobna uporaba perioperativnih tehnika autologne transfuzije;
* primijenjena tehnika i volumen ponovno ubrizgane autologne krvi;
* uporaba alogenih krvnih pripravaka;
* pojava bilo kakve štetne reakcije.

**8. poglavlje**

**Načela serologije krvnih grupa**

**1. Pregled**

Cilj svakog laboratorija transfuzijske ustanove je izvršiti pravi test na pravom uzorku i ostvariti točne rezultate kako bi se osiguralo da je pravi krvni pripravak izdan pravom bolesniku. Od osnovne je važnosti dobiti točne rezultate testova, kao što su određivanje abo/RhD krvnih grupa davatelja i bolesnika, test pretraživanja na neočekivana protutijela i testovi podudarnosti.

Pogreške u bilo kojoj fazi izvođenja ovih testova mogu dovesti do transfundiranja nepodudarne ili neodgovarajuće krvi, uz značajne štetne posljedice na zdravlje bolesnika. Te pogreške mogu biti posljedica tehničkih propusta u serološkom testiranju ili neodgovarajućih procedura koje dovode do pogrešne identifikacije uzoraka bolesnika ili davatelja, pogreški u prijepisu ili pogrešnog tumačenja rezultata. Podaci hemovigilancije ukazuju na to da, u nekim slučajevima, kombinacija više čimbenika pridonosi pogreški, s time da se prvotna pogreška ponavlja ili pogoršava zbog nedostatka primjerenih proceduralnih kontrola unutar laboratorija ili uz krevet bolesnika.

Primjena sustava upravljanja kvalitetom omogućuje smanjenje broja tehničkih, a još češće proceduralnih pogrešaka učinjenih u laboratorijima. Taj sustav obuhvaća mjere osiguranja kvalitete kao što su primjena standardnih operativnih procedura, obuka osoblja, periodična procjena tehničke osposobljenosti osoblja, dokumentiranje i validacija tehnika, reagensa i opreme, postupke kojima se svakodnevno nadzire reproducibilnost rezultata testova i metode za otkrivanje pogrešaka u analitičkim procedurama.

**2. Serološko određivanje krvnih grupa**

Ono uključuje određivanje krvne grupe, test pretraživanja na neočekivana protutijela i testove podudarnosti prije transfuzije koncentrata eritrocita.

**Određivanje krvne grupe**

Preporučuje se da se test pretraživanja za otkrivanje klinički značajnih antieritrocitnih protutijela izvodi zajedno sa određivanjem krvne grupe bolesnika.

Uobičajena je procedura provođenje tih ispitivanja pravodobno, prije očekivanih transfuzija, npr. kod elektivnog kirurškog zahvata. Ipak, u hitnim slučajevima, može biti potrebno osigurati 0 RhD negativne ili ABO podudarne eritrocite, u očekivanju dovršetka probirnog testiranja na protutijela i testova podudarnosti.

**Testiranje podudarnosti**

Osnova podudarnosti je ispravno određena abo i RhD krvna grupa davatelja i primatelja.

U prijetransfuzijskom testiranju može se razmotriti izvođenje testova podudarnosti ili određivanje krvne grupe i probirno testiranje na protutijela („type and screen“), ovisno o situaciji u kojoj se bolesnik nalazi i organizaciji banke krvi i/ili bolničke transfuzijske jedinice.

Testiranje podudarnosti preporučuje se kao rutinski postupak, čak i kada testom pretraživanja nisu otkrivena nikakva antieritrocitna protutijela, ali može se izostaviti ako su poduzete druge mjere (npr. određivanje krvne grupe i probirno testiranje - „type and screen“, vidjeti dolje) koje jamče sigurnost. Testiranje podudarnosti mora biti izvedeno pouzdanom i validiranom tehnikom koja jamči otkrivanje klinički značajnih antieritrocitnih protutijela, kao što je tehnika indirektnog antiglobulinskog testa.

**Određivanje krvne grupe i probirno testiranje na protutijela („type and screen“)**

Kada se koristi umjesto testiranja podudarnosti, postupak određivanja krvne grupe i probirnog testiranja mora uključivati:

* pouzdan i validiran postupak provjere (po mogućnosti računalni) kod izdavanja krvnih pripravaka;
* testne eritrocite koji sadrže sve antigene, po mogućnosti sa homozigotnom ekspresijom antigena koji odgovaraju velikoj većini klinički značajnih protutijela;
* dostatno osjetljive metode za detekciju antieritrocitnih protutijela;
* laboratorijsku evidenciju o izvršenim testovima i o primjeni ili odbacivanju svih uključenih doza krvi (uključujući i identifikacijske podatke o bolesniku).

**3. Validacija i osiguranje kvalitete**

Vijeće Europe izdalo je zahtjeve za reagense koji se koriste u određivanju krvnih grupa i antiglobulinskom testu (Europski sporazum o promjeni reagensa za određivanje krvnih grupa, European Treaty Series, br. 39). Sažeti zahtjevi navedeni su u tablicama 8-1 i 8-2.

Tablica 8-1. Validacija reagensa

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| **TESTNI ERITROCITI** | | |
| Izgled | Bez hemolize ili zamućenosti u supernatantu (utvrđuje se vizualnom inspekcijom) | Svaka serija |
| Reaktivnost i specifičnost | Jasne reakcije s odabranim reagensima koji sadrže antieritrocitna protutijela određene specifičnosti | Svaka serija |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **REAGENSI ZA ODREĐIVANJE KRVNIH GRUPA IZ ABO SUSTAVA** | | | |
| Izgled | Bez taloga, čestica ili želatinoznih formacija (utvrđuje se vizualnom inspekcijom) | | Svaka nova serija |
| Reaktivnost i specifičnost | Bez imunološki posredovane hemolize, rouleaux formacija ili prozonskog učinka. Jasne reakcije s eritrocitima koji imaju oslabljenu ekspresiju odgovarajućeg/ih antigena i bez lažnih reakcija (vidjeti također kontrolu kvalitete za određivanje abo i Rh krvnih grupa). | | Svaka nova serija |
| Potentnost | U testiranju u epruveti nerazrijeđeni bi reagens trebao dati reakciju jačine 3 do 4+ sa 3-postotnom suspenzijom eritrocita na sobnoj temperaturi. Za poliklonalne reagense titar mora biti 128 za anti-A, anti-B i anti-AB sa A1 i B eritrocitima, te 64 sa A2 i A2B eritrocitima. | | Svaka nova serija |
| **REAGENSI ZA ODREĐIVANJE KRVNIHGRUPA IZ RH SUSTAVA** | | | |
| Izgled | Bez taloga, čestica ili želatinoznih formacija (utvrđuje se vizualnom inspekcijom). | Svaka serija | |
| Reaktivnost i specifičnost | Kao za reagense za određivanje krvnih grupa iz abo sustava. | Svaka nova serija | |
| Potentnost | Nerazrijeđeni serum trebao bi dati reakciju jačine 3 do 4+ u određenom testu za svaki serum i titar od 32 za anti-RhD te titar od 16 za anti-C, anti-E, anti-c, anti-e i anti-cde uz korištenje odgovarajućih heterozigotnih eritrocita. | Svaka nova serija | |
| **ANTIGLOBULINSKI SERUM** | | | |
| Izgled | Bez taloga, čestica ili želatinoznih formacija (utvrđuje se vizualnom inspekcijom) | Svaka serija | |
| Reaktivnost i specifičnost | a. Bez hemolitičke aktivnosti i aglutinacije eritrocita bilo koje abo grupe nakon inkubacije s podudarnim serumom | Svaka serija | |
| b. Aglutinacija eritrocita obloženih anti-RhD serumom koji ne sadrži više od 10 nanograma/ml aktivnosti protutijela (0,05 IU/ml aktivnosti protutijela) | Svaka serija | |
| c. Aglutinacija eritrocita obloženih komplement-vežućim alo-protutijelom (npr. anti-Jka) do višeg titra u prisutnosti nego u odsutnosti komplementa ili aglutinacija eritrocita obloženih s C3b i C3d. | Svaka nova serija | |
| **ALBUMIN** | | | |
| Izgled | Bez taloga, čestica ili želatinoznih formacija (utvrđuje se vizualnom inspekcijom). | Svaka serija | |
| Reaktivnost | Bez aglutinacije obloženih eritrocita, bez hemolitičke aktivnosti i bez prozonskog ili „*tailing*“ učinka. | Svaka serija | |
| **PROTEAZE** | | | |
| Izgled | Bez taloga, čestica ili želatinoznih formacija (utvrđuje se vizualnom inspekcijom). | Svaka serija | |
| Reaktivnost | Bez aglutinacije ili hemolize uz uporabu podudarnog ab-seruma.  Aglutinacija eritrocita obloženih slabim IgG anti-RhD. | Svaka serija | |
|  | Bez aglutinacije neobloženih eritrocita, bez hemolitičke aktivnosti | Svaka nova serija | |
| **FIZIOLOŠKA OTOPINA** | | | |
| Izgled | Bez taloga, čestica ili želatinoznih formacija (utvrđuje se vizualnom inspekcijom) | Svaki dan | |
| Sadržaj NaCl | 0,154 mol/L (= 9 g/L) | Svaka nova serija | |
| pH | pH 6.6-7.6 | Svaka nova serija kod puferirane fiziološke otopine | |
| **OTOPINA NISKE IONSKE JAKOSTI (LISS)** | | | |
| Izgled | Bez zamućenosti ili čestica pri vizualnoj inspekciji | Svaka serija | |
| pH | pH 6.7 (raspon 6.5-7.0) | Svaka nova serija | |

**Kontrola kvalitete**

Postupci kontrole kvalitete u serologiji krvnih grupa mogu se podijeliti na kontrole opreme, reagensa i metoda. Smatra se da takva klasifikacija omogućuje jasnoću unatoč djelomičnom preklapanju, osobito između kontrola za reagense i metode.

**Kontrola kvalitete opreme**

Oprema koja se upotrebljava za serološka transfuzijska testiranja (osobito centrifuge i automatski perači stanica, vodene kupelji, inkubatori, hladnjaci i zamrzivači) treba biti podvrgnuta redovnim kontrolama kvalitete. Opremu za automatsko određivanje krvnih grupa potrebno je također sustavno kontrolirati prema uputama proizvođača.

**Kontrola kvalitete reagensa**

Postupci kontrole kvalitete preporučeni u ovome odjeljku mogu se u osnovi primijeniti na reagense koji se rabe za ručne i automatizirane tehnike. Međutim, reagensi za aparate za određivanje krvnih grupa mogu imati posebne zahtjeve za kvalitetu i detaljnije kontrole, koji obično osiguravaju proizvođači opreme.

**Kontrola kvalitete metoda**

Pod uvjetom da kvaliteta opreme i reagensa ispunjava zahtjeve, neispravni rezultati posljedica su same tehnike, ili zbog neadekvatnosti metode ili, što je češći slučaj, zbog operativnih pogrešaka koje su posljedica netočnog izvođenja ili pogrešne interpretacije.

**Unutarnja kontrola kvalitete**

Postupci kontrole kvalitete preporučeni u ovome odjeljku usmjereni su na metode, ali također mogu otkriti lošu kvalitetu opreme i/ili reagensa.

Tablica 8-2. Kontrola kvalitete reagensa

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Minimalni zahtjevi za testiranje** | **Kontrolni uzorci** | **Učestalost kontrole** |
| 1. Određivanje krvnih grupa iz ABO sustava | Testirati dvaput uporabom dvaju različitih reagensa[[10]](#footnote-10)1: monoklonalnog anti-A i anti-B različitih klonova: humani serumi anti-A, anti-B i anti-A,B iz različitih serija[[11]](#footnote-11)2 | Jedan uzorak krvi svake od sljedećih grupa: O, A1, B | Svaka testna serija ili barem jednom na dan pod uvjetom da se cijelo vrijeme rabe isti reagensi. |
| 2. Reverzno određivanje krvnih grupa iz ABO sustava (eritrotest) | Uporaba A i B stanica |  | Svaka testna serija ili barem jednom na dan pod uvjetom da se cijelo vrijeme rabe isti reagensi. |
| 3. Određivanje RhD krvne grupe | Testirati dvaput uporabom 2 anti-RhD reagensa različitih klonova ili serija: uporaba indirektnog antiglobulinskog testa za slabi D  Potvrda kod davatelja, gdje je potrebno. Mora biti potvrđeno da sustav prepoznaje najvažnije D varijante (osobito D varijante kategorije VI) kao RhD pozitivne. | Jedan RhD pozitivan i jedan RhD negativan uzorak | Svaka testna serija ili barem jednom na dan po uvjetom da se cijelo vrijeme rabe isti reagensi. |
| 4.Određivanje Rh fenotipa i drugih sustava krvnih grupa | Upotrijebiti specifične reagense. | Pozitivna kontrola: eritrociti s testiranim antigenom u heterozigotnom obliku.  Negativna kontrola: eritrociti bez testiranog antigena. | Monoklonalna protutijela i humani serum jednom na dan. |
| 5. Antiglobulinski test metodom u epruveti | Oprati stanice najmanje 3 puta prije dodavanja antiglobulina | Dodavanje protutijelima- obloženih krvnih stanica negativnom testu | Svaki negativni test |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 6. Testiranje titra anti-A i anti-B (kod davatelja) | Uporaba A1 – i B – eritrocita, titracija u fiziološkoj otopini ili antiglobulinskom testu s plazmom (serumom) razrijeđenim u omjeru 1:50 | Serumski uzorci s količinom imunih anti-A i imunih anti-B iznad, odnosno ispod prihvaćenog aglutinacijskog titra u fiziološkoj otopini anti-A i/ili anti-B(16).  Primjenom antiglobulinskog testa, jedan kontrolni uzorak bi trebao dati pozitivan rezultat, a drugi negativni rezultat. | Svaka testna serija |
| 7. Testiranje na neočekivana aloprotutijela (kod davatelja) | Uporaba antiglobulinskog testa ili drugih testova iste osjetljivosti | Serumski uzorci s poznatim antieritrocitnim aloprotutijelima | Povremeni unos od strane supervizora laboratorija i sudjelovanje u vanjskim vježbama testiranja stručnosti |
| 8. Testiranje na neočekivana aloprotutijela (kod bolesnika) | Uporaba barem indirektnog antiglobulinskog testa ili ručnog ili automatiziranog testiranja jednake osjetljivosti i uz primjenu eritrocita koji su homozigotni za većinu klinički značajnih antigena | Kao za 7 | Kao za 7 |
| 9. Testiranje podudarnosti (uključujući određivanje krvnih krupa iz ABO i RhD sustava kod davatelja i primatelja eritrocita i testiranje na neočekivana protutijela u serumu bolesnika). | Uporaba najmanje indirektnog antiglobulinskog testa, ručnog ili automatiziranog testiranja jednake osjetljivosti | Kao za 7 | Kao za 7 |
| 10. Određivanje krvne grupe i probirno testiranje („type and screen“) | Određivanje krvne grupe kao za 1, 2, 3, i 4, uz barem antiglobulinski test, uz korištenje testnih eritrocita koji su homozigoti za važne antigene | Kao za 7 | Svaka testna serija, ali najmanje jednom dnevno |

**Vanjsko osiguranje kvalitete**

Kod vanjskog osiguranja kvalitete, uzorci krvi za testove stručnosti sa šiframa „normalan“ i „problematičan“ isporučuju se iz državnog ili regionalnog referentnog laboratorija sudionicima, barem dvaput na godinu. Vježba se može ograničiti na testiranje podudarnosti, jer su pritom određivanje krvne grupe iz abo i Rh sustava krvnih grupa, kao i otkrivanje aloprotutijela automatski uključeni. Skup laboratorijskih postupaka za testiranje stručnosti može se sastojati od četiri do šest uzoraka krvi, a od sudionika se traži da testiraju podudarnost svakog uzorka eritrocita sa svakim uzorkom seruma (ili plazme). Skup postupaka treba bi biti sastavljen tako da uključuje i podudarne i nepodudarne kombinacije. Titracija jednog ili dvaju otkrivenih protutijela također može biti zatražena kao dio ispitivanja stručnosti.

U referentnom centru rezultati se uspoređuju i utvrđuje se njihova točnost. Rezultati moraju biti objavljeni svim uključenim laboratorijima (u šifriranom ili nešifriranom obliku, prema lokalnom sporazumu), kako bi svaki laboratorij mogao usporediti vlastite standarde kvalitete s onima velikog broja drugih laboratorija, uključujući i referentne centre.

Ako nikakav program stručnosti nije dostupan u određenom geografskom području, laboratorij bi trebao organizirati zajedničko ispitivanje stručnosti s drugim laboratorijem. Iako takva vanjska kontrola kvalitete nije toliko informativna kao sudjelovanje u opsežnom programu ispitivanja stručnosti, vrijedan je dodatak postupku unutarnje kontrole kvalitete.

**Kontrola kvalitete kvantifikacije protutijela**

Iz praktičnih razloga, kvantifikacija antieritrocitnih protutijela ograničena je na kvantifikaciju anti-RhD. Preporučuje se da se to izvodi automatiziranim tehnikama, radije nego ručnom titracijom. U tom slučaju, testnom serumu se određuje anti-RhD vrijednost koja se izražava u međunarodnim jedinicama po mililitru, nakon usporedbe s krivuljom dobivenom od standardnih seruma. Svi se serumi moraju testirati najmanje dvaput, a svi se državni i interni standardi moraju kalibrirati prema međunarodnim standardima za anti-RhD. Potrebno je voditi evidenciju o podacima koji su dobiveni obradom standardnih seruma; ti podaci ne bi trebali pokazivati odstupanje veće od 2 standardne devijacije. Ako automatizirana tehnika nije dostupna, preporučuje se ručna titracija antiglobulinskim testom.

**9. poglavlje**

**Načela probirnog testiranja biljega zaraznih bolesti**

**1. Pregled (opći komentari za sva obvezna testiranja)**

Osiguranje kvalitete za probirno testiranje donacija na prisutnost biljega zaraznih bolesti osobito je važno i uključuje opće i specifične pristupe.

Koristiti se mogu samo testovi koje relevantno Regulatorno tijelo odobri i smatra prikladnim. U EU ti se testovi smatraju *in vitro* dijagnostičkim proizvodima i moraju nositi oznaku CE. EU Direktiva 98/79/EC probirne testove za HIV, HTLV, hepatitis B i C svrstava u listu A, Dodatak II. Proizvođač mora imati cjelovit sustav kvalitete, certificiran od strane ovlaštenog tijela i mora podnositi prijavu koja sadrži sve kontrolne rezultate za svaku seriju testova.

Osim toga, ispravna validacija dokazuje kontrolu, stvara korisna znanja o testovima i utvrđuje buduće zahtjeve za unutarnju kontrolu kvalitete, vanjsko osiguranje kvalitete, kalibraciju i održavanje opreme i obučavanje osoblja, itd.

Poseban je naglasak potrebno staviti na obuku osoblja, procjenu osposobljenosti osoblja, održavanje i kalibraciju opreme, praćenje uvjeta skladištenja testnih materijala i reagensa, a sve te radnje moraju biti dokumentirane.

Aktualni testovi za probirno testiranje donacija temelje se na detekciji relevantnih antigena i/ili protutijela i genskih sekvenci.

Preporučuje se da testovi uključuju vanjsku slabo pozitivnu kontrolu kako bi se omogućile statističke procesne kontrole.

U idealnom slučaju, potvrdni testovi trebaju biti jednako osjetljivi i istovremeno specifičniji od onih koji se rabe za probirno testiranje. No, neki probirni testovi su osjetljiviji od dostupnih potvrdnih testova. Preporučuje se da se na državnoj razini razviju algoritmi koji će omogućiti konzistentno rješavanje problema u slučaju proturječnih ili nepotvrđenih rezultata.

**2. Algoritam za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti i potvrdno testiranje**

Slika 9-1 prikazuje često korišten algoritam za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti i potvrdno testiranje.

Slika 9-1. Algoritam za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti i potvrdno testiranje

|  |
| --- |
| Ponovljeno reaktivan probirni test[[12]](#footnote-12)1Odbaciti donaciju Provjeriti u evidenciji-je li već prethodno bio ponovljeno reaktivan3  Uzorak/ci donacije u potvrdni laboratorij Blokirati pripravke od davatelja unutar ustanove  Rezultati  potvrdnog  testa Pozitivan[[13]](#footnote-13)2Savjetovati i odbiti davatelja5  Potvrditi rezultate i identitet davatelja na novom uzorku    Obavještavanje davatelja nije obvezno  Negativan2 Ponovno uvrštavanje u bazu davatelja  Obilježiti u evidenciji davatelja kao ponovljeno reaktivnog    Indeterminantan2 Obavijestiti i odbiti davatelja  Dogovoriti ponovno testiranje nakon maksimalnog window perioda[[14]](#footnote-14)3 |

|  |
| --- |
| Ponovljeno reaktivan probirni test u davateljasa Odbaciti donaciju Blokirati pripravke od davatelja unutar ustanove  prethodnim probirnim testiranjem ponovljeno Uzorak/ci donacije u potvrdni laboratorij  reaktivnim3  Rezultati Pozitivan2 Obavijestiti, savjetovati i odbiti davatelja[[15]](#footnote-15)5  potvrdnog Potvrditi rezultate i identitet davatelja na novom uzorku  testa    Negativan2 Obavijestiti i odbiti davatelja  Označiti evidenciju darivatelja kao ponovljeno reaktivnu    Obavijestiti i odbiti davatelja  Indeterminantan2  Dogovoriti ponovno testiranje nakon maksimalnog window perioda ako tako indicira potvrdni laboratorij2,[[16]](#footnote-16)4 |

Specifični pristup kvaliteti procesa probira mora se temeljiti na sljedećim mjerama:

* unutarnja svakodnevna kontrola kvalitete koja obuhvaća i reagense i metode rada. Testiranje prije prihvaćanja novih serija testova treba se provoditi kao dodatna mjera osiguranja kvalitete;
* vanjske provjere kvalitete, osobito potvrda pozitivnih rezultata, mora biti izvršena od strane nadležnog certificiranog referentnog laboratorija;
* povremene unutarnje vježbe na skupini testnih seruma čija je reaktivnost utvrđena usporedbom s dostupnim standardima;
* vanjske provjere stručnosti koje uključuju testiranje skupine seruma poslane laboratorijima od strane odobrene referentne ustanove;
* prikupljanje reprezentativnih podataka može biti korisno za praćenje karakteristika testova.

Preporučljivo je da se učestalost ponovljeno reaktivnih rezultata i potvrđeno pozitivnih rezultata testiranja biljega zaraznih bolesti kao i epidemiološki podaci prikupljaju i prate na državnoj razini kao dio sustava hemovigilancije. To dalje omogućuje međunarodne usporedbe.

Potrebno je istaknuti da se posljedično cijepljenju protiv hepatitisa B može pojaviti prolazno pozitivni rezultat u HBsAg testu.

**3. Potvrdno testiranje**

**Testiranje na anti-HIV, anti-HCV i HBsAg**

Trenutačno se za potvrđivanje infekcije HIV-om ili HCV-om primjenjuje nacionalno utvrđeni algoritam, koji može uključivati alternativne testove ELISA (imunoenzimski test - eng. *enzyme-linked immuno-sorbent assay*), pretragu *western-blot* ili rekombinantni imunoblot test. Testiranja na antigene i primjena tehnike amplifikacije nukleinskih kiselina (NAT) mogu biti korisne u tumačenju nejasnih rezultata pretraga na protutijela. Pozitivni potvrdni test potrebno je ponoviti iz dodatnog uzorka kojeg treba uzeti što prije, ne kasnije od 4 tjedna nakon prvoga uzorka.

Potvrda HBsAg reaktivnosti treba uključivati specifičnu neutralizaciju. Stadij infekcije davatelja može se odrediti testiranjem HBV markera: anti-HBc (ukupni i IgM-specifični) i HBe antigen/protutijelo (HBeAg/anti-HBe).

**Testiranje na sifilis**

U tijeku je rasprava o potrebi testiranja davatelja krvi na sifilis, no takva pretraga može se upotrijebiti kao pokazatelj rizičnog ponašanja za spolno prenosive bolesti i još uvijek je zahtijeva većina europskih zemalja. Većina banaka krvi koristi kardiolipinski test (primjena antigena na bazi lecitina ručno ili na aparatima za određivanje krvnih grupa) ili TPHA (*Treponema pallidum* hemaglutinacijski test). Neke ustanove koriste ELISA test. Pozitivni rezultati probirnog testiranja na sifilis trebali bi se potvrditi pretragom TPHA, fluorescentnim testom na treponemska protutijela (FTA) ili imunoblot testom.

**Testiranje na anti-HTLV-I-II**

Pristup anti-HTLV-I-II potvrdnom testiranju jednak je onome za HIV i obuhvaća nacionalno utvrđene algoritme kao i specifične pretrage koje uključuju imunoblot test i NAT. Osjetljivi testovi za detekciju genoma (uključujući tipizaciju) mogu pomoći u određivanju infektivnog statusa davatelja.

**Dijagnostika Chagasove bolesti**

Krv osoba koje su rođene ili su transfundirane u područjima gdje je ova bolest endemska može se za testirati na protutijela na *T.cruzi.* Plazma za frakcioniranje izuzeta je iz ovoga postupka testiranja.

**4. Molekularno testiranje**

Odbor za lijekove za humanu uporabu preporučio je strategiju predtestiranja mini-*poolova* (od donacija ili uzoraka koji predstavljaju donacije) za HCV od strane proizvođača kako bi se izbjegao gubitak cjelokupnog *poola* za proizvodnju i kako bi se olakšala sljedivost do davatelja u slučaju pozitivnog rezultata testiranja.

Kako bi se postigla osjetljivost koja detektira 5000 IU/mL HCV RNK za donacije testirane u mini-*poolovima* odprimjerice 100, NAT pretragom potrebno je otkriti 50 IU/mL uz 95 postotnu pouzdanost. Validirani postupci zgušnjavanja kao što je centrifugiranje mogu poništiti dilucijski učinak mini­-*poolova.* Svako testiranje treba uključivati vanjsku *run* kontrolu (obično 3 puta uz detekcijski limit od 95%). Ta kontrola mora biti reaktivna kod svakog testiranja. Vanjska *run* kontrola može se izostaviti ako je test licenciran (s oznakom CE) drugim procedurama koje osiguravaju robusnost.

**5. Dodatna serološka testiranja**

**Testiranje na anti-HBc**

Davatelji ili donacije mogu se testirati odobrenim testom koji će otkriti protutijela na antigen jezgre (core antigen) virusa hepatitisa B (anti-HBc). Stav o odbijanju ili ponovnom uključenju anti-HBc pozitivnog davatelja treba utvrditi algoritmom.

Ponovno uključenje anti-HBc pozitivnog davatelja u bazu davatelja i posljedično puštanje u promet njegovih/njezinih donacija može se razmotriti samo kada se pokaže da davatelj ima anti-HBs s titrom od najmanje 100 IU/L i ako je svaka sljedeća donacija negativna na HBsAg i HBV DNK primjenom odobrenih testova.

**Testiranje na CMV**

Testiranje na CMV protutijela najčešće se izvodi pomoću ELISA testa ili testa lateks aglutinacije. Probirno testiranje donacija na anti-CMV omogućuje utvrđivanje poola anti-CMV negativnih pripravaka koji su namijenjeni za uporabu kod visoko rizičnih pacijenata.

**Testiranje na malariju**

Trenutačno je komercijalno dostupno samo nekoliko pouzdanih i robusnih testova na malarijska protutijela. Svako testiranje na malarijska protutijela zahtijeva integraciju u lokalne pristupe obzirom na anamnezu davatelja. Ako je testiranje na malarijska protutijela namijenjeno odluci o prihvaćanju ili odbijanju davatelja, primijenjeni test mora biti dokazano učinkovit u otkrivanju protutijela na one tipove malarije koji predstavljaju rizik od prijenosa transfuzijom. Trenutačno NAT testiranje za malariju nije preporučljivo za selekciju davatelja krvi, jer test katkad ne uspijeva otkriti mali broj parazita u donaciji krvi, koji je ipak dovoljan da zarazi primatelja transfuzije. Potvrdu reaktivnosti u testovima na malarijska protutijela mora provoditi kompetentni i certificirani referentni laboratorij koji može odrediti infektivni status davatelja. Korisnici moraju biti svjesni da testovi mogu ovisiti o detekciji heterotipnih protutijela. Korisnici se moraju pobrinuti za to da test koji primjenjuju otkriva protutijela na one vrste *plasmodiuma* koji prevladavaju u njihovoj populaciji davatelja.

**10. poglavlje**

**Načela hemovigilancije**

**1. Pregled**

Hemovigilancija se definira kao primjena organiziranih postupaka nadzora nad ozbiljnim štetnim događajima i ozbiljnim štetnim reakcijama kod davatelja ili kod primatelja, kao i epidemiološko praćenje biljega zaraznih bolesti kod davatelja.

Krajnji cilj hemovigilancije je spriječiti ponovno javljanje štetnih događaja i reakcija. U tu se svrhu rezultati analize podataka trebaju periodički slati onima koji su podatke dostavili te nadležnim ustanovama (ili regulatornom tijelu), te kad god je to moguće, ukazati na preventivne ili korektivne mjere koje bi trebalo usvojiti.

Hemovigilancija također treba uspostaviti sustav rane dojave/upozorenja.

Hemovigilancija pruža korisne informacije o morbiditetu koji je posljedica davanja krvi ili primjene transfuzije i pruža smjernice za korektivne mjere kako bi se spriječilo ponavljanje nekih incidenata. Osim toga, hemovigilancija se smatra dijelom ukupne vigilancije u području zdravstvene zaštite, uz farmakovigilanciju i vigilanciju medicinskih proizvoda.

Podaci koje omogućuje hemovigilancija pridonose poboljšanju sigurnosti kod postupaka prikupljanja i primjene krvi time što:

* pružaju medicinskoj zajednici pouzdani izvor podataka o štetnim događajima i reakcijama povezanim s prikupljanjem krvi i primjenom krvnih pripravaka;
* ukazuju na korektivne mjere koje su potrebne kako bi se spriječilo ponovno javljanje nekih incidenata ili pogrešaka u transfuzijskom procesu;
* upozoravaju bolnice i banke krvi na štetne događaje i reakcije koje bi mogle uključivati više od jednog primatelja, uključujući:
  + one koji su povezani s prijenosom zaraznih bolesti;
  + one koji su povezani s vrećicama za krvne pripravke, otopinama ili preradom krvi.

**2. Preduvjeti za uvođenje mreže hemovigilancije**

Za hemovigilanciju treba biti odgovorna nacionalna nadležna ustanova (ili regulatorno tijelo) za sigurnost krvi i krvnih pripravaka. Mreže hemovigilancije trebaju povezivati kliničke odjele, bolničke transfuzijske jedinice, banke krvi i državna tijela.

**Sljedivost krvnih pripravaka**

Sljedivost, koja je preduvjet hemovigilancije, definira se kao mogućnost da se u svim smjerovima prati svaka pojedina doza krvi ili krvni pripravci koji su od nje dobiveni, od davatelja do konačnog odredišta, bez obzira na to radi li se o bolesniku, proizvođaču lijekova ili odbacivanju krvi ili krvnog pripravka.

Osnovni element sljedivosti je jedinstvena identifikacijska numerička ili alfanumerička šifra za svaku donaciju, uz podšifru za svaki pripravak proizveden iz te donacije (Preporuka Vijeća Europe br. R (96) 11 o dokumentiranju i vođenju evidencije radi zajamčene sljedivosti krvi i krvnih pripravaka, osobito u bolnicama). Ta jedinstvena identifikacijska oznaka mora biti povezana s podacima koji identificiraju i davatelja i primatelja, tako da se mogu pronaći svi bolesnici koji su primili krv od određenog davatelja (ili svi davatelji koji su dali krv ili krvne sastojke koje je primio bolesnik).

Sljedivost je od temeljne važnosti za:

* retrospektivno pronalaženje moguće zaraženog davatelja u slučaju prijenosa uzročnika zaraze primatelju;
* retrospektivno pronalaženje moguće zaraženog primatelja u slučaju zaraznosti davatelja;
* pronalaženje primatelja u slučaju sustavnih problema koji primatelje dovode u rizik od pojave ozbiljnih štetnih reakcija ili događaja.

Sljedivost može pružiti podatke o ukupnom broju:

* bolesnika koji su primili transfuziju;
* doza krvi ili krvnih pripravaka koji su izdani ili primijenjeni;
* davatelja krvi od kojih potječu doze krvi ili krvni pripravci primijenjeni za transfuzijsko liječenje.

Bez tih podataka teško je izračunati učestalost štetnih događaja i reakcija i procijeniti rizik. Broj štetnih događaja i reakcija tijekom određenog vremenskog razdoblja može pomoći u identifikaciji kritičkih točaka u okviru postupaka prikupljanja, priprave i/ili transfundiranja.

Potrebni su informacijski sustavi koji omogućuju brzu sljedivost tako da se podaci o bolesnicima, krvnim pripravcima i davateljima mogu koristiti kao ključne točke za pristup podacima. Kako bi se osigurala pouzdanost baze podataka, potrebna je potvrda da je krvni pripravak primijenjen za transfuziju bolesniku kojemu je izdan. Bez toga, dokazivanje veze između davatelja i bolesnika zahtjeva da se u povijesti bolesti provjeri je li krvni pripravak pravilno primijenjen za transfuziju. Dokument kojim se potvrđuje primjena transfuzije također mora sadržavati podatak o pojavi ili odsutnosti neposrednih štetnih događaja ili reakcija.

Sljedeći ispravni podaci moraju biti dostupni:

* osobni podaci koji jedinstveno identificiraju davatelja i uključuju način da ga se kontaktira;
* banka krvi u kojoj je izvršeno uzimanje krvi ili krvnog sastojka;
* datum davanja krvi;
* krvni pripravci koji su proizvedeni i dodatni podaci o pripravcima, ako je to potrebno;
* banka krvi ili bolnička transfuzijska jedinica kojoj je krvni pripravak isporučen, ako je različita od ustanove gdje je proizveden;
* bolnica i odjel na koji je krvni pripravak izdan za primjenu;
* datum i vrijeme izdavanja;
* krajnje odredište doze; identitet bolesnika koji ju je primio ili druga namjena (npr. osiguranje kvalitete, reagensi, uništavanje itd.);
* datum i vrijeme početka transfuzije.

U slučaju da krvni pripravak nije izdan za transfuziju, moraju biti dostupni podaci o ustanovi u kojoj je pripravak upotrebljen ili uništen.

**Suradnja između banaka krvi, bolničkih transfuzijskih jedinica i kliničkih odjela**

Odgovornost o izvještavanju o štetnim događajima i reakcijama ne podrazumijeva odgovornost o brizi za pojedinačnog bolesnika.

Analiza i izvještavanje o štetnim događajima i reakcijama povezanim s transfuzijom zahtijeva blisku suradnju između kliničkog odjela gdje je transfuzija primijenjena, bolničke transfuzijske jedinice koja je krvni pripravak izdala i banke krvi koja je prikupila dozu krvi i distribuirala krvni pripravak (ako je različita od bolničke transfuzijske jedinice).

Ta je suradnja od izuzetne važnosti da bi se omogućilo cjelovito istraživanje bilo kakvog štetnog događaja ili reakcije, uključujući manje značajne pogreške pri transfuziji. U krvnoj banci i/ili bolničkoj transfuzijskoj jedinici uključeni liječnik može biti osoba odgovorna za isporuku krvnog pripravka ili određeni liječnik može biti posebno zadužen za hemovigilanciju.

U slučaju ozbiljnih štetnih reakcija u primatelja krvi, koje mogu biti povezane s transfuzijom krvnih pripravaka, u najkraćem mogućem roku mora biti poslana obavijest krvnoj banci u kojoj su krvni pripravci prikupljeni.

Brzo obavještavanje omogućuje krvnoj banci da poduzme mjere u smislu blokiranja krvnih pripravaka od povezanih davatelja, donacija ili načina proizvodnje.

Teške štetne reakcije uključuju: akutne hemolitičke transfuzijske reakcije, sepsu zbog bakterijske kontaminacije, odgođenu hemolizu, akutnu insuficijenciju pluća povezanu s transfuzijom, bolest presatka protiv primatelja povezanu s transfuzijom, zarazne bolesti prenesene transfuzijom, anafilaksiju, preopterećenje krvotoka povezano s transfuzijom, hipokalcemiju, hipotermiju i posttransfuzijsku purpuru.

**3. Vrste štetnih reakcija i događaja koji se prikupljaju sustavom hemovigilancije**

**Štetne reakcije kod bolesnika**

Štetne reakcije povezane s transfuzijom krvnih pripravaka čine primarni djelokrug sustava hemovigilancije, koji treba prikupljati izvješća o bolesnicima u slučajevima kao što su:

* neposredne štetne reakcije koje se pojavljuju u tijeku transfuzije, kao što je hemoliza, nehemolitička febrilna transfuzijska reakcija, osip, eritem, urtikarija, anafilaktički šok, bakterijska zaraza, TRALI, preopterećenje krvotoka povezano s transfuzijom (TACO), GvHD, itd.;
* odgođene štetne reakcije nakon transfuzije, kao što su hemoliza, posttransfuzijska purpura, preopterećenje željezom itd.;
* bakterijska, virusna, parazitarna infekcija, prijenos spongiformne encefalopatije (TSE);
* pojava aloimunizacije na eritrocitne, HLA ili trombocitne antigene.

Pravila za prijavljivanje mogu se razlikovati ovisno o vrsti i ozbiljnosti štetne reakcije. U slučaju blažih reakcija (kao što su nehemolitička febrilna transfuzijska reakcija, osip, eritem i urtikarija) dovoljno je da klinički odjeli pošalju zasebna izvješća bolničkoj transfuzijskoj jedinici. Potom, ovisno o organizaciji mreže hemovigilancije, bolnička transfuzijska jedinica može banci krvi ili ovlaštenom tijelu (regulatornom tijelu) slati periodična izvješća u kojima se opisuje incidencija takvih događaja.

To se odnosi na bilo koji događaj koji može uključivati više osoba ali i na ozbiljne prijetnje zdravlju. Osim toga, u slučaju virusnih infekcija, razmjere potrebnog istraživanja nužno je jasno definirati.

**Štetne reakcije kod davatelja**

Također vidjeti 3. poglavlje *Načela uzimanja krvi*.

Štetne reakcije kod davatelja definirane su kao neželjene reakcije povezane s uzimanjem krvi ili krvnih sastojaka.

Štetne reakcije kod davatelja moraju biti zabilježene u dokumentaciji o davatelju, a ozbiljne štetne reakcije također moraju biti dokumentirane u evidenciji sustava kvalitete.

Hemovigilancija za davatelje:

* omogućuje stvaranje popisa štetnih događaja i reakcija povezanih s uzimanjem krvi;
* omogućuje analizu podataka i povećanje sigurnosti u postupku prikupljanja krvi uvođenjem korektivnih mjera kako bi se spriječilo ponavljanje neželjenih događaja;
* omogućuje analizu podataka i povećanje sigurnosti transfuzijskog liječenja u ovisnosti o selekciji davatelja (učestalost i uzroci odbijanja davatelja krvi) i epidemiološko praćenje populacije davatelja (potvrđeno pozitivni davatelji u testiranju biljega zaraznih bolesti);
* omogućuje sljedivost do davatelja u slučaju pojave prijetnje za sigurnost krvnih pripravaka (primjerice, pojava nove endemske bolesti).

Štetni događaji povezani s davanjem krvi mogu se pojaviti u nekoliko područja:

* selekcija davatelja: davatelj ne ispunjava lokalne selekcijske kriterije, ali mu je dozvoljeno davanje krvi (s mogućim posljedicama na njegovo zdravlje ili kvalitetu krvnih pripravaka), npr. nedovoljna razina hemoglobina prije davanja krvi, premala tjelesna težina itd.
* uzimanje krvi: neprikladan postupak, npr. preveliki gubitak krvi prilikom davanja krvi ili krvnog sastojka, neodgovarajući volumen antikoagulansa upotrijebljenog za postupak afereze
* prikladnost davatelja: postdonacijske informacije mogu imati posljedice na sigurnost doniranih krvnih sastojaka.

Štetni događaji i štetne reakcije kod davatelja mogu također utjecati na kvalitetu doniranih krvnih sastojaka.

Podaci o štetnim reakcijama i štetnim događajima kod davatelja moraju se prikupljati i evaluirati u bankama krvi i, gdje je moguće, na godišnjoj razini o njima treba izvijestiti nacionalni sustav za hemovigilanciju. Podaci o štetnim događajima i reakcijama kod davatelja moraju se smatrati dijelom sustava hemovigilancije.

**Štetni događaji**

Štetni se događaji definiraju kao bilo kakva neželjena pojava povezana s uzimanjem, testiranjem, preradom, skladištenjem i distribucijom krvi i krvnih pripravaka koja može uzrokovati štetnu reakciju kod primatelja ili davatelja krvi.

Ozbiljni štetni događaji su oni koji su mogli uzrokovati smrt ili stanja opasna po život, nesposobnost ili invalidnost bolesnika ili davatelja (ali isto nisu uzrokovali) ili su mogli rezultirati dužim bolničkim liječenjem ili morbiditetom (ali nisu). Primjeri tih ozbiljnih štetnih događaja su neotkrivanje uzročnika zaraze, pogreške u određivanju ABO krvne grupe, neispravno obilježavanje uzoraka krvi davatelja ili krvnih pripravaka. Na primjer, u slučajevima kada pripravci nisu transfundirani ili je za transfuziju primijenjen pogrešan ili neprikladan pripravak zbog netočne identifikacije primatelja, Direktiva EC 2002/98 zahtijeva da se o tim događajima obavijesti nadležna ustanova.

Događaji koji su prepoznati prije pojave greške (tzv. *near-miss* događaji) podgrupa su štetnih događaja, a definirani su kao bilo koja pogreška, koja je, da nije otkrivena, kao posljedicu mogla imati određivanje pogrešne krvne grupe, propust pri otkrivanju antieritrocitnih protutijela ili puštanje u promet, prikupljanje ili primjenu pogrešnog, neodgovarajućeg ili neprikladnog pripravka, ali je pogreška otkrivena prije same primjene transfuzije.

Štetni događaji uključuju primjenu pogrešnih, neodgovarajućih ili neprikladnih krvnih pripravaka koja nije imala štetnih posljedica za primatelja (ali ih je mogla imati). Na primjer, primjena ABO-nekompatibilnog pripravka ili propust da se daju ozračeni pripravci kada je to propisano.

Obavijest o štetnim događajima (tj. transfuzijskim pogreškama koje nisu uzrokovale štetnu reakciju), može pomoći u identifikaciji kritičnih točaka u kliničkom transfuzijskom procesu i na taj način smanjiti rizik od ponovne pojave istih. Sustav hemovigilancije mora obavijestiti uključeno osoblje o važnosti prijavljivanja štetnih događaja. Mora se uspostaviti sustav anonimnog izvješćivanja o *near-miss* događajima kako bi se pojedince zaštitilo od okrivljavanja te kako bi se poticalo dobrovoljno prijavljivanje.

Informacijski sustavi mogu olakšati prijavljivanje i analizu podataka hemovigilancije.

**Neispravnost uređaja**

Izvješćivanje o neispravnosti uređaja može se smatrati dijelom hemovigilancije (vidjeti *Standarde*).

**4. Pronalaženje i povlačenje potencijalno infektivnih donacija za HIV, HCV ili HBV (*look-back*)**

**Poslijetransfuzijska infekcija u primatelja prijavljena banci krvi**

Bolnice moraju obavijestiti banku krvi o svakom slučaju u kojem rezultati laboratorijskih pretraga i/ili simptomi bolesti u primatelja krvnog pripravka upućuju na mogućnost da je krvnim pripravkom prenesen uzročnik zaraze (vidjeti *Standarde*).

Važno je da bolnica bez odgađanja obavijesti banku krvi kako bi se omogućilo daljnje djelovanje u pogledu spornih donacija i davatelja te kako bi se spriječilo nanošenje štete drugim primateljima.

Rezultati testiranja donacija spornih davatelja moraju se ponovno analizirati ili se provode dodatni ili potvrdni testovi na arhiviranim ili na svježe prikupljenim uzorcima od spornih davatelja s ciljem isključivanja zaraženosti davatelja HIV-om, HCV-om ili HBV-om. Ako takva analiza isključuje postojanje infekcije, takvom davatelju može biti omogućeno davanje krvi u budućnosti, a (privremeno) blokirani pripravci mogu biti ponovno pušteni u promet.

Kad je to provedivo i prikladno, banka krvi trebala bi (privremeno) odbiti sve sporne davatelje i (privremeno) povući ili staviti u karantenu sve postojeće krvne pripravke prikupljene od spornih davatelja.

Kad god se kod spornog davatelja potvrdi infekcija HIV-om, HCV-om ili HBV-om, banka krvi mora shodno tome postupiti po pitanju odbijanja davatelja i započeti postupak istraživanja (*look-back* postupak) prethodnih potencijalno infektivnih donacija te o tome obavijestiti uključenu bolnicu ili više njih.

Incident treba biti prijavljen nacionalnom sustavu hemovigilancije i/ili nadležnom tijelu (ili regulatornom tijelu).

**Postdonacijske informacije**

Banka krvi mora (privremeno) blokirati sve krvne pripravke od davatelja koji se nalaze u ustanovi i povući sve pripravke koji imaju važeći rok trajanja. Ustanova za frakcioniranje plazme također mora biti obaviještena.

Banka krvi treba provesti analizu rizika kako bi se procijenilo ukazuje li incident na potencijalno infektivni krvni pripravak. Rezultati testiranja donacija koje potječu od spornih davatelja moraju se ponovno analizirati ili se moraju provesti dodatni ili potvrdni testovi na arhiviranim ili svježe prikupljenim uzorcima davatelja.

Ako se u davatelja potvrdi infekcija HBV-om, HCV-om ili HIV-om, banka krvi mora odbiti davatelja i provesti *look-back* postupak na ranijim potencijalno infektivnim donacijama.

**Povlačenje krvnih pripravaka**

U slučaju odstupanja u kvaliteti (npr. za HBV, HCV ili HIV), banka krvi mora povući sve krvne pripravke distribuirane bolnicama što predstavlja mjeru opreza. To može biti privremena mjera i neki povučeni krvni pripravci mogu naknadno biti ponovno pušteni u promet nakon provedene analize rizika i/ili dodatnog testiranja. Ova mjera se poduzima kako bi se spriječilo nanošenje štete potencijalnim primateljima. Uključeni zavod za frakcioniranje plazme također mora biti obaviješten.

**Pronalaženje primatelja potencijalno infektivnih donacija krvi (*look-back/review*)**

Banke krvi moraju pokrenuti *look-back* postupak s ciljem pronalaženja primatelja krvnih pripravaka proizvedenih od potencijalno infektivne donacije i obavještavanja tih primatelja preko njihovih liječnika, u svim slučajevima gdje je moguće da se davanje krvi dogodilo unutar window perioda kod (višestrukog) davatelja s potvrđenom HIV, HBV ili HCV infekcijom. Spornim donacijama smatramo one unutar vremenskog okvira koji je jednak maksimalnom window periodu specifičnom za određeni test, prethodeći posljednjem negativnom testu probira kod davatelja.

Banka krvi mora o događaju pisanim putem obavijestiti bolnicu i savjetovati bolnici da pronađe primatelja/primatelje spornih krvnih pripravaka te obavijestiti liječnika o potencijalno infektivnim krvnim pripravcima. Također je potrebno obavijestiti i uključenu ustanovu za frakcioniranje plazme.

Liječnikova je odgovornost obavijestiti primatelja o potencijalno infektivnoj transfuziji, osim u slučaju postojanja medicinskih razloga da se to ne učini. Ako se primatelja testira kako bi se ustanovila ili isključila infekcija, bolnica mora obavijestiti banku krvi o rezultatima testiranja. Ako testiranje primatelja nije provedeno, bolnica jednako tako mora o tome obavijestiti banku krvi.

Ako se potvrdi da je primatelj zaražen, incident mora biti prijavljen državnom sustavu za hemovigilanciju i/ili nadležnom tijelu.

Sukladno preporukama državnog nadležnog tijela, banke krvi trebaju razmotriti pronalaženje i obavještavanje primatelja krvnih pripravaka i/ili njihovih liječnika u slučajevima kada je davatelju krvi naknadno dijagnosticirana Creutzfeldt-Jakobova bolest.

**5. Ugovori o hemovigilanciji između banaka krvi i bolnica**

U slučajevima u kojima se uzimanje i prerada krvi provodi u ustanovi koja je smještena izvan bolnice, *trace-back* i *look-back* postupaki postupak povlačenja pripravaka mogu biti opisani u ugovoru između banke krvi i bolnica.

**Minimalni podaci koji moraju biti navedeni u početnom izvješću o incidentu na razini bolnice**

Podacima o bolesnicima koji su primili transfuziju mora se upravljati u skladu sa sporazumima o povjerljivosti podataka odnosno zakonskim odredbama koje su na snazi u određenoj zemlji. Identifikacijski podaci o bolesniku koji se navode u izvješću moraju uključivati najmanje datum rođenja, spol i jedinstveni upisni broj. Svi zapaženi klinički znakovi moraju biti dokumentirani u standardiziranom obliku, ili zasebno za određeni štetni događaj ili reakciju ili u jednakom formatu za svaki nepoželjni učinak. Za svaku štetnu reakciju mora se navesti klinički ishod.

**6. Prijavljivanje podataka o hemovigilanciji**

**Standardizacija izvještavanja**

Prijave štetnih događaja i reakcija moraju biti napravljene na jednak način u svim ustanovama koje sudjeluju u mreži hemovigilancije. To uključuje ne samo uporabu standardiziranih obrazaca izvješća nego i zajednički program obuke kojim se osigurava istovjetan način interpretacije određenog incidenta i definicija raznih vrsta štetnih događaja i reakcija koja je zajednička i usuglašena od strane svih sudionika. U tom smislu, osobe koje su posebno zadužene za hemovigilanciju mogu doprinijeti standardizaciji izvješća i definicija.

Standardizacija izvještavanja u praksi zahtijeva aktivni program obuke pokrenut unutar mreže.

**Analiza podataka**

Svako izvješće mora se pažljivo analizirati prije unošenja u bazu podataka hemovigilancije, koja se može upotrebljavati na više razina: na razini ustanove, regije, zemlje ili na međunarodnoj razini. Bez obzira na veličinu mreže, svaka ustanova mora imati trajan i potpun pristup svim svojim podacima.

**Podaci koji se šalju u bazu podataka hemovigilancije**

Podaci o transfundiranim bolesnicima moraju se voditi sukladno sporazumima odnosno zakonskim odredbama o povjerljivosti podataka koje su na snazi u toj zemlji.

**Podaci o krvnom pripravku**

Ovi podaci moraju uključivati detaljan opis uključenog pripravka:

broj doze i odgovarajuće šifre za pripravak

opis pripravka uključujući:

vrstu pripravka, npr. eritrociti, trombociti ili plazma

način priprave, npr. iz pune krvi ili postupkom afereze

ostale značajke, npr. sa smanjenim brojem leukocita, ozračen, sa smanjenim udjelom plazme itd.

uvjete i trajanje skladištenja prije transfuzije.

**Podaci o ozbiljnosti**

Ozbiljnost mora biti klasificirana. Predložena je sljedeća ljestvica:

|  |  |
| --- | --- |
| **Ljestvica ozbiljnosti** | |
| **0** | Nema kliničkih znakova |
| **1** | Trenutačni znakovi bez opasnosti po život i njihov potpuni nestanak |
| **2** | Trenutačni znakovi uz opasnost po život |
| **3** | Dugotrajan morbiditet |
| **4** | Smrt |

**Informacije o pripisivosti transfuziji**

Moguća veza između opažene štetne reakcije i transfuzije krvnog pripravka mora se evaluirati. Ljestvica pripisivosti transfuziji, prema zahtjevima EU, navedena je kako slijedi (Direktiva 2005/61/EC):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ljestvica pripisivosti** | | **Objašnjenje** |
| **0** | Isključeno | Kada postoji uvjerljiv dokaz izvan razumne sumnje da se štetna reakcija može pripisati drugim uzrocima. |
| Nije vjerojatno | Kada dokaz jasno ide u prilog pripisivanju štetne reakcije drugim uzrocima, a ne krvi i krvnim pripravcima. |
| **NP** | Ne može se procijeniti | Kada podaci nisu dostatni za procjenu pripisivosti. |
| **1** | Moguće | Kada ne postoji siguran dokaz za pripisivanje štetne reakcije krvi ili krvnom pripravku, ili nekim drugim uzrocima. |
| **2** | Vjerojatno | Kada dokaz jasno ide u prilog pripisivanju štetne reakcije krvi ili krvnom pripravku. |
| **3** | Sigurno | Kada postoji uvjerljiv dokaz izvan razumne sumnje za pripisivanje štetne reakcije krvi ili krvnom pripravku. |

**Informacije o vrsti štetnih događaja i reakcija**

Obrasci za izvješća moraju omogućiti razlikovanje između štetnih reakcija kod bolesnika i davatelja, kao i razlikovanje od štetnih događaja.

Obrasci za izvješća trebaju sadržavati kratki sažetak koji opisuje događaj, kao i poduzete korektivne mjere.

Kako bi se omogućila evaluacija učestalosti nepoželjnih učinaka, svaka uključena ustanova mora izvijestiti o broju krvnih pripravaka primijenjenih na godišnjoj razini, broju bolesnika koji su primili transfuziju kao i o detaljima svih prijavljenih događaja.

Dodatne informacije o važećim smjernicama i postupcima u pogledu uporabe krvnih pripravaka korisne su pri usporedbi rezultata iz različitih ustanova ili čak različitih država.

**11. poglavlje**

**Načela kliničke uporabe krvi**

**1. Pregled**

Proces kliničke transfuzije je „transfuzija odgovarajuće doze krvi odgovarajućem bolesniku u ispravnom trenutku te u ispravnim uvjetima i u skladu s odgovarajućim smjernicama“. To je lanac međusobno povezanih događaja, koji počinju ispravnom odlukom da bolesnik treba transfuziju pripravka krvi i završavaju procjenom kliničkog ishoda transfuzije. Sigurnosti transfuzije krvnog pripravka pridonose brojne ključne mjere: ispravna odluka o transfundiranju, pravilno ispunjavanje zahtjeva za transfuzijom, ispravna identifikacija bolesnika i odgovarajući prijetransfuzijski uzorak, testiranje u laboratoriju, odabir i puštanje u promet odgovarajućih krvnih pripravaka i primjena pripravka bolesniku uz odgovarajući nadzor.

**2. Elementi za sustav kvalitete u kliničkoj transfuziji**

Sustav kvalitete u kliničkoj uporabi ljudske krvi i krvnih pripravaka složeni je proces koji uključuje različite medicinske stručnjake. Najveću odgovornost za proces nosi voditelj bolničke banke krvi. Strukture i pojedinci koji pridonose upravljanju procesom su bolnička uprava, bolnički transfuzijski odbor, bolnička banka krvi i transfuzijska ustanova odgovorna za distribuciju pripravaka bolnici te sve bolničko osoblje uključeno u lanac transfuzije.

Elemente sustava čine:

* usvajanje i redovito ažuriranje jasnih smjernica za odgovarajuću uporabu krvi i krvnih pripravaka;
* usvajanje standardnih operativnih procedura za primjenu i nadzor odgovarajuće uporabe krvi;
* podrobno širenje smjernica i standardnih operativnih procedura;
* prikladan odabir odgovarajućeg krvnog pripravka za svako kliničko stanje;
* sigurno puštanje u promet i rukovanje proizvodima namijenjenih liječenju;
* sigurno transfundiranje pacijenta, tj. usvajanje mjera sigurnosti;
* prepoznavanje, upravljanje i sprečavanje štetnih učinaka transfuzije;
* neprestani nadzor kvalitete i revizija procesa, rezultata i proizvoda transfuzijskih medicinskih aktivnosti.

**Indikacije za transfuziju krvnog pripravka i uloga kliničkog nadzora**

Odgovarajuće smjernice za uporabu krvi, koje se redovito ažuriraju, moraju biti dostupne liječnicima koji propisuju transfuziju. One moraju predstavljati razumni model za propisivanje transfuzijske terapije. Smjernice moraju sadržavati detaljne upute o odgovarajućoj uporabi krvnih pripravaka za svako kliničko stanje. Također moraju uključivati upute o doziranju i indikacije o posebnim zahtjevima (npr. o zračenju ili pranju krvnih pripravaka).

Bolnički transfuzijski odbor mora usvojiti procedure za redoviti nadzor nad transfuzijskim liječenjem. Izvješća o nadzoru moraju biti dostupna liječnicima koji propisuju transfuzije. Medicinsko osoblje transfuzijske ustanove i bolničke banke krvi odgovorno je za pružanje podrške u kliničkoj praksi transfuzijske medicine i savjeta o svim aspektima procesa.

**Informirani pristanak na transfuziju**

Informirani pristanak na transfuziju se preporučuje i zapravo je obvezan u mnogim zemljama. To je odgovornost liječnika koji propisuje transfuziju. Obrazac za pristanak/odbijanje treba biti dostupan u svakom bolničkom odjelu i mora uključivati odgovarajuće podatke o rizicima i prednostima transfuzijske terapije te o njezinim alternativama.

Odluka i informirani pristanak bolesnika moraju biti dokumentirani u povijesti bolesti.

**Zahtjev za transfuzijom**

Zahtjev za transfuzijom mora uključivati odgovarajuću kliničku indikaciju (nakon smjernica bolničkog transfuzijskog odbora) i mora se podnijeti u standardnom obrascu. Ti se obrasci moraju ispuniti pod izravnom kliničkom i pravnom odgovornošću liječnika koji propisuje transfuziju (ili medicinskih sestara, ako je takva procedura odobrena) i moraju uključivati podatke koji opravdavaju klinički zahtjev za transfuzijom krvi.

Procedura za nadziranje zahtjeva za transfuzijom mora biti uspostavljena kako bi se otkrile nesukladnosti i poboljšala usklađenost sa smjernicama te, kada je to potrebno, smjernice ažurirale.

Kada je to moguće, obrazac mora biti popraćen ispravnim krvnim uzorcima za prijetransfuzijsko testiranje. Moraju biti uspostavljene procedure koje će osigurati da su uzorci uzeti od ispravnog bolesnika.

Detaljne upute o ispunjavanju obrasca zahtjeva i uzimanju prijetransfuzijskih uzoraka moraju biti dostupne.

**Transfuzija krvnih pripravaka**

Transfuzije neispravnih krvnih pripravaka odgovorne su za velik dio prijavljenih teških štetnih reakcija u transfuziji. Potrebno je usvojiti odgovarajuće standardne operativne procedure za terapiju transfuzijom krvi, uključujući:

* potrebu za izobrazbom i obučavanjem zdravstvenog osoblja o simptomima i znakovima reakcija na transfuziju;
* zahtjev za ispravnom identifikacijom bolesnika i potvrdom da je pripravak namijenjen tom bolesniku, krvnu grupu bolesnika i pripravka i rok valjanosti doze;
* vizualni pregled doze krvnog pripravka kako bi se otkrilo istjecanje, dokaz bakterijske infekcije ili druge nepravilnosti;
* ispravno rukovanje dozama na odjelu;
* upute za davanje krvnog pripravka i praćenje bolesnika prije i tijekom transfuzije;
* maksimalno dozvoljeno vrijeme transfuzije pojedinačnih pripravaka;
* ispravna uporabu pribora za infuziju (filteri, grijači, vrećice pod pritiskom).

**Izvještavanje o transfuziji i upravljanje transfuzijskim reakcijama**

Potrebno je uspostaviti proceduru kojom će se evidentirati da je transfuzija primijenjena i da su svi dokazi o teškim reakcijama prilikom transfuzije prijavljeni bolničkoj banki krvi i, gdje je to primjenjivo, transfuzijskoj ustanovi.

**3. Kliničke indikacije za transfuziju krvnih pripravaka**

**Kliničke indikacije za transfuziju eritrocita**

Cilj transfuzije eritrocita je postizanje dovoljne opskrbljenosti kisikom organa i tkiva. Nedostatan prijenos kisika može biti posljedica akutnog, povremenog ili kroničnog gubitka krvi, zdravstvenih stanja koja utječu na proizvodnju eritrocita i/ili hemoglobina ili stanja koja utječu na kardiovaskularni i dišni sustav.

Ne postoji opći sporazum o tome u kojem se trenutku transfuzija mora primijeniti ili o optimalnim ciljevima vrijednosti (hemoglobina, eritrocita) koje se moraju postići. Nadalje, razina hemoglobina potrebna za održavanje dovoljne opskrbljenosti kisikom organa i tkiva znatno se razlikuje među bolesnicima i različitim kliničkim stanjima.

Klinički korisni kriteriji potrebni su za pomoć kliničarima u procjeni znakova, simptoma i drugih postojećih stanja. Odluka o transfuziji za svakog bolesnika mora uzeti u obzir i razinu hemoglobina, sposobnost kompenzacije anemije i komorbiditete. Sama razina hemoglobina nije odgovarajući pokazatelj opskrbljenosti kisikom. Osim toga, ako je bolesnik hipovolemičan, razina hemoglobina ne odražava na točan način količinu eritrocita kod bolesnika i može biti potrebno odstupiti od dolje navedenih preporuka.

Kod zdrave osobe koja ne krvari i u stanju je mirovanja, razina hemoglobina od 79-80 g/L obično je dovoljna za održavanje opskrbljenosti tkiva kisikom. To je djelomično posljedica poboljšane mikrocirkulacije zbog smanjene viskoznosti krvi. Stoga se u takvom stanju transfuzija eritrocita obično ne zahtijeva sve dok hemoglobin ne padne ispod te razine. Ipak, ako mehanizmi kompenzacije nisu dovoljni da primjereno povećaju minutni volumen srca, na primjer zbog smanjene srčane i/ili plućne funkcije ili septikemije, može biti primjerena i viša razina (npr. 90-100 g/L).

**Akutni gubitak krvi**

Početne mjere u saniranju akutnog gubitka krvi nastoje zaustaviti krvarenje tretiranjem bilo kakvog traumatskog, kirurškog ili opstetričkog izvora i održavanjem protoka krvi kroz kritične organe. Ako se procijeni da je opskrbljenost kisikom organa i tkiva ugrožena, može biti potrebna transfuzija eritrocita kako bi se poboljšala oksigenacija tkiva. Potrebu za transfuzijom eritrocita treba ocijeniti za svaki slučaj posebno i ona se mora temeljiti na kliničkim znakovima i kritičkoj ocjeni laboratorijskih nalaza. Razine hemoglobina i hematokrita moraju se često mjeriti, ali sa spoznajom da one mogu biti loš pokazatelj gubitka krvi u akutnom stanju.

Masivna se transfuzija može opisati kao zamjena pacijentova ukupnog volumena krvi krvlju davatelja u manje od 24 sata, zamjena 50-postotnog volumena krvi unutar 3 sata ili transfuzija za nadoknadu gubitka krvi koji premašuje 150 mL po minuti. Rano raspoznavanje volumena gubitka krvi i učinkovito djelovanje nužni su za prevenciju šoka i njegovih posljedica. Učinkovita komunikacija među kliničarima, dijagnostičkim laboratorijima i bankama krvi od ključne je važnosti, a izričito se preporuča primjena ustanovljenog protokola masivne transfuzije. Korekcija koagulopatije u takvom stanju iziskuje promišljenu primjenu terapije krvnim pripravcima (eritrociti, trombociti, svježe smrznuta plazma i, u nekim slučajevima, krioprecipitat ili koncentrat fibrinogena te farmakološka sredstva).

**Kronična anemija**

Liječenje kronične anemije zbog manjka željeza, folata i vitamina B12 treba prvenstveno biti usmjereno ispravljanju uzroka anemije. Transfuzija eritrocita rijetko je kada potrebna.

Kada mjere za ispravljanje uzroka anemije nisu učinkovite, može se razmotriti transfuzija eritrocita. Odluka za transfuzijom mora se temeljiti na kliničkom stanju bolesnika, uzimanjem u obzir razine hemoglobina, trajanje anemije i prisutnosti stanja koja utječu na opskrbu kisikom, kao što je oslabljena plućna funkcija, srčana ili srčano-žilna bolest. Kod kroničnih bolesti kao što je uremija te zloćudnih bolesti, sve teža anemija znatno je povezana s porastom umora, koji uvelike utječe na funkcionalne sposobnosti bolesnika i kvalitetu života.

Transfuzijsko liječenje kod kronične anemije, primjerice one koja je povezana sa zloćudnom bolesti, obično za cilj ima održavati razinu hemoglobina između 80 i 100 g/L, dok ˃100 g/L može biti prikladno za neke pacijente za izbjegavanje angine pectoris ili zatajenja srca. Potreba za transfuzijom mora se procijeniti za svaki slučaj pojedinačno, sa spoznajom da različiti bolesnici trebaju različito transfuzijsko liječenje kako bi održali prihvatljive društvene i tjelesne sposobnosti te kako bi imali zadovoljavajuću kvalitetu života. Iako je učinkovito, redovito transfuzijsko liječenje ima nekoliko nedostataka. Učinak je kratkoročan i postoji rizik od preopterećenja željezom, uz posljedično oštećenje organa.

Liječenje eritropoeza-stimulirajući agensom (ESA), čiji je cilj održavanje razine hemoglobina do 120 g/L, obično je učinkovito u liječenju anemije kod bolesnika s zatajenjem bubrega, ali svi bolesnici ne reagiraju na takvu vrstu liječenja. Terapija ESA-om se mora upotrebljavati s oprezom u slučajevima zloćudnih bolesti, a njezina je primjena kontraindicirana kod nekih karcinoma, dok kod drugih može biti neučinkovita. Šira uporaba terapije ESA u liječenju kronične anemije ovisi o njezinu trošku, učinkovitosti i sigurnosti.

Kod osoba s talasemijom i onih koji pate od kronične, teške i po život opasne hemolitičke anemije, transfuzijska terapija uključuje redovite transfuzije krvi tijekom čitavog života, koje se obično daju svakih 2 do 5 tjedana i koje su usmjerene održavanju prijetransfuzijske razine hemoglobina iznad 90-105 g/L. Pokazalo se da takav obrazac transfundiranja potiče uredan rast, dozvoljava uobičajene tjelesne aktivnosti, primjereno suzbija hiperaktivnost koštane srži kod većine pacijenata i minimizira nakupljanje željeza. Više ciljne prijetransfuzijske razine hemoglobina (npr. 110-120 g/L) prikladnije su za bolesnike sa srčanom bolesti ili drugim zdravstvenim stanjima te za one bolesnike kod kojih odgovarajuće suzbijanje aktivnosti koštane srži nije postignuto pri nižim preporučenim razinama hemoglobina.

Kod anemije srpastih stanica, indikacije za transfuzijsku terapiju eritrocitima su anemija i začepljenje žila. Transfuzijska terapija nije inače indicirana kod bolesnika s vrijednostima hemoglobina većim od 70 g/L. Kod postojanja vaskularne okluzije, cilj transfuzijske terapije je sprečavanje ili zaustavljanje intravaskularnog stvaranja srpastih stanica razrjeđivanjem ili zamjenom patoloških cirkulirajućih eritrocita zdravim eritrocitima. Bolesnici oboljeli od anemije srpastih stanica moraju se transfundirati eritrocitima koji nemaju hemoglobin S. Nije vjerojatno da će se kod tih bolesnika razviti vazookluzivne krize kada je hemoglobin S ispod 30-40 posto. Izmjena eritrocita može se zahtijevati za veliki elektivni kirurški zahvat, kirurški zahvat na oku te za sprečavanje ili liječenje akutnih vazookluzivnih epizoda.

**Akutna autoimuna hemolitička anemija**

U takvom stanju obično treba izbjegavati transfuziju, ali ona je potrebna u vitalnim indikacijama, usprkos serološkoj inkompatibilnosti.

**Kliničke indikacije za transfuziju trombocita**

Cilj transfuzije trombocita je sprječavanje i liječenje hemoragije kod bolesnika s trombocitopenijom ili oslabljenom trombocitnom funkcijom.

Odluka za transfuziju pripravaka trombocita treba se temeljiti na broju trombocita i kliničkom stanju bolesnika.

**Trombocitopenija**

Uzrok trombocitopenije trebalo bi ustanoviti prije nego što se donese odluka o transfuziji trombocita. Transfuzije trombocita nisu indicirane kod svih slučajeva trombocitopenije i u nekim stanjima su kontraindicirane.

Trombocitopenija uzrokovana primarnim ili sekundarnim zatajenjem koštane srži

Terapeutske transfuzije trombocita indicirane su za bolesnike s aktivnim krvarenjem povezanim s trombocitopenijom. Profilaktične transfuzije trombocita daju se kada je broj trombocita manji od 5-10 x 109/L te kada nema krvarenja ili drugog faktora koji snižava broj trombocita. U prisutnosti povišene temperature, lokalnih ozljeda, poremećaja zgrušavanja i/ili drugih nepovoljnih simptoma, profilaktična transfuzija primjenjuje se kako bi se održao broj trombocita iznad 15-20 x 109/L.

Kod kroničnog zatajenja proizvodnje trombocita zbog aplastične anemije ili mijelodisplazije, najbolje je izbjegavati dugotrajne profilaktične transfuzije zbog rizika od HLA/HPA aloimunizacije i refraktornosti na transfuziju trombocita. Mnogi bolesnici nemaju teška krvarenja usprkos broju trombocita od 5-10 x 109/L. Ako su transfuzije trombocita potrebne, intervali između transfuzija moraju se procijeniti za svakog pacijenta pojedinačno.

*Trombocitopenija i kirurški zahvati ili invazivni postupci*

Transfuzija trombocita treba se razmotriti kako bi se broj trombocita održao iznad 50 x 109/L kod bolesnika koji su u pripremi za veliki invazivni zahvat ili u situacijama kada izravna hemostaza nije moguća (npr. biopsija jetre ili transbronhijalna biopsija).

Visoke razine trombocita (› 100 x 109/L) mogu biti potrebne u kliničkim situacijama koje uključuju kritične rizike krvarenja (npr. neurokirurški i intraokularni zahvati).

**Poremećaji trombocitne funkcije**

Bolesnici s poremećajem funkcije trombocita rijetko trebaju transfuzije trombocita. Uzrok oslabljene funkcije (npr. lijekovi koji oštećuju funkciju trombocita) mora se identificirati i ispraviti, ako je moguće, prije operacije ili prije invazivnih zahvata.

Transfuzija trombocita treba se razmotriti kod bolesnika s poremećajem trombocitne funkcije u slučaju kada takav bolesnik treba invazivni postupak i kada postoji visok rizik od krvarenja. Samo tada, broj trombocita nije pouzdan pokazatelj rizika od krvarenja i transfuziju trombocita treba nastaviti sve dok rizik od krvarenja ne prestane. Transfuzija također može biti indicirana kod spontanog krvarenja koje ne odgovara na jednostavnu lokalnu terapiju ili druge mjere.

**Masivna transfuzija, srčano-plućna premosnica i diseminirana intravaskularna koagulopatija**

U tim slučajevima, broj trombocita i koagulacijske testove treba izvršiti prije transfuzije kako bi se mogla odrediti daljnja terapija. Tijekom operacijskih zahvata na bolesnicima s kvantitativnim ili kvalitativnim poremećajem trombocita, adekvatnost hemostaze kod bolesnika treba ocijeniti procjenom mikrovaskularnog krvarenja. Osnovnu bolest koje je dovela do diseminirane intravaskularne koagulopatije treba po mogućnosti liječiti prije primjene trombocita.

**Druge trombocitopenije**

*Autoimuna trombocitopenija –* transfuzije trombocita indicirane su samo kod krvarenja koja ugrožavaju život.

*Trombotska trombocitopenijska purpura* – transfuziju trombocita treba izbjegavati.

Neonatalna aloimuna trombocitopenija – stanje je koje može zahtijevati hitnu transfuziju trombocita. Budući da je aloimuna trombocitopenija u Europi obično posljedica anti-HPA-1a (ili anti-HPA-5b) protutijela, novorođenčad s aloimunom trombocitopenijom mora primiti trombocite dobivene aferezom koji su antigen-negativni za odgovarajuće protutijelo. Kada nisu dostupni od davatelja, prihvatljivi su i majčini trombociti koji su oprani kako bi se uklonila protutijela i potom resuspendirani u AB plazmi ili hranjivoj otopini, te ozračeni prije primjene.

U hitnim slučajevima (teško krvarenje), ako kompatibilni trombociti nisu dostupni, treba razmotriti transfuziju netipiranih trombocita.

**Kliničke indikacije za transfuziju svježe smrznute plazme**

Cilj transfuzije svježe smrznute plazme je ispravljanje poremećaja zgrušavanja kod bolesnika s krvarenjem koji ima manjak više faktora zgrušavanja.

Svježe smrznuta plazma ima vrlo ograničene indikacije. Može se primijeniti u slučajevima manjka više faktora zgrušavanja ili samo jednog faktora zgrušavanja ako nije dostupan nikakav koncentrat faktora zgrušavanja sa smanjenim brojem patogena.

Kliničke učinke transfuzija svježe smrznute plazme često je teško procijeniti. Klinička reakcija može indicirati učinkovitost transfuzije svježe smrznute plazme, osobito kod bolesnika s krvarenjem. Kada je svježe smrznuta plazma transfundirana za ispravljanje patološke razine hemostatskih varijabli, potrebno je nadzirati učinak kako bi se olakšao proces donošenja odluke o daljnjem liječenju.

Praćenje kliničkih znakova i hemostatskih varijabli pomoći će u procjeni adekvatnosti i vođenju odabira pripravaka, ali ono ne bi smjelo odgoditi prvotno davanje svježe smrznute plazme.

**Kirurško krvarenje i masivna transfuzija**

Masivna se transfuzija može definirati kao zamjena bolesnikovog ukupnog volumena krvi krvlju davatelja u manje od 24 sata, zamjena 50-postotnog volumena krvi unutar 3 sata ili transfuzija za nadoknadu gubitka krvi koji je veći od 150 mL u minuti.

U tijeku su rasprave o odgovarajućoj vrsti krvnih pripravaka upotrijebljenih u ranoj obradi pacijenata s velikim gubitkom krvi. Opservacijske studije nalažu da je početni omjer svježe smrznute plazme u odnosu na eritrocite od 1:1,5 povezan sa smanjenom smrtnošću. Takvi protokoli transfuzija trebaju biti podržani opservacijama kliničkih znakova i pravovremenih testova zgrušavanja. Svježe smrznuta plazma mora se upotrijebiti za održavanje omjera protrombinskog vremena i aktiviranog djelomičnog tromboplastinskog vremena na otprilike 1,5 puta uvećanoj vrijednosti normale ili manje kako bi se fibrinogen održao iznad 1,0 g/L.

**Kompleksni hemostatski poremećaji i diseminirana intravaskularna koagulopatija**

Aktivacija koagulacijskih i fibrinolitičkih sustava troši koagulacijske proteine i inhibitore, fibrinogen i trombocite. Klinička slika može varirati od velikog krvarenja (sa ili bez trombotskih komplikacija) do kompenziranog stanja dijagnosticiranog tek pri laboratorijskim pretragama.

Akutna diseminirana intravaskularna koagulopatija najčešće se javlja kada je koagulacijski (i fibrinolitički) sustav uvelike aktiviran osnovnom bolešću, a prirodni inhibitori ne mogu uravnotežiti tu masivnu aktivaciju. Pozadinski uzrok akutne diseminirane intravaskularne koagulopatije mora se liječiti. Potporno liječenje svježe smrznutom plazmom, trombocitima i fibrinogenom ili krioprecipitatom potrebno je samo ako bolesnik krvari.

Preporučuje se početna doza od 15 mL/kg svježe smrznute plazme, iako postoje dokazi da doza od 30 mL/kg uzrokuje bolju korekciju faktora zgrušavanja.

**Bolest jetre**

Sklonost krvarenju uzrokovana je smanjenom sintezom faktora zgrušavanja, disfibrinogenemijom, trombocitopenijom i povećane fibrinolizom. Ako postoji aktivno krvarenje, potrebno je potporno liječenje svježe smrznutom plazmom. Reakcija na svježe smrznutu plazmu je nepredvidiva u pogledu ispravljanja poremećaja testova koagulacije prije invazivnih zahvata kod bolesnika s bolešću jetre. Stoga je rutinska uporaba svježe smrznute plazme u toj situaciji upitna. Kod transfuzije svježe smrznute plazme moraju se provesti ponovljeni testovi koagulacije, a daljnja se terapija određuje na temelju nalaza tih testova.

**Poremećaj jednog faktora zgrušavanja**

Svježe smrznuta plazma može se upotrijebiti samo kada nikakav koncentrat faktora zgrušavanja pogodan za liječenje poremećaja specifičnog faktora zgrušavanja nije dostupan. Danas se to uglavnom odnosi na rijetke, nasljedne poremećaje koagulacijskog faktora V.

**Trombotska trombocitopenijska purpura (TTP)**

Nakupljanje multimera visoke molekularne težine von Willebrandova faktora (HMW-vWF) zbog manjka enzima metaloproteinaze (ADAMT13) uzrokuje aktivaciju i uništavanje trombocita. Izmjenu plazme zamjenom u obliku svježe smrznute plazme i/ili svježe smrznute plazme s uklonjenim većim dijelom precipitata treba izvesti što je prije moguće, po mogućnosti unutar 24 sata nakon pojave simptoma bolesti. Svakodnevna izmjena plazme treba se nastaviti do najmanje 2 dana nakon remisije.

**Klinička uporaba granulocita**

Cilj transfuzije granulocita je poboljšanje kliničkog stanja bolesnika pogođenih infektivnom bolešću i bolesnika s teškom neutropenijom koji ne odgovaraju na odgovarajuću antibiotsku terapiju. Rijetko su potrebne.

Transfuziju granulocita treba upotrebljavati samo kod:

* bolesnika s teškom neutropenijom koji ispunjavaju sve sljedeće kriterije:
  + broj neutrofila manji od 0,5 x 109/L, zbog urođenog ili stečenog poremećaja koštane srži;
  + povišena temperatura koja traje više od 24-48 sati, zbog dokazane ili visoko vjerojatne gljivične ili bakterijske infekcije, koja ne odgovara na odgovarajuću terapiju;
  + očekivanje oporavka broja i funkcije neutrofila ili u slučaju planirane transplantacije koštane srži;
* bolesnika s teškom disfunkcijom granulocita (urođenom ili stečenom), bez obzira na broj granulocita, s dokazanom ili visoko vjerojatnom i po život opasnom gljivičnom ili bakterijskom infekcijom i koji ne odgovaraju na najmanje 48-satnu odgovarajuću terapiju.

Pripravak može biti indiciran kod dojenčadi s fulminantnom sepsom i relativnom neutropenijom < 3 x 109/L u prvom tjednu života ili < 1 x 109/L nakon prvog tjedna života.

Profilaktične transfuzije granulocita se ne preporučuju.

**4. Obrazac zahtjeva**

Obrazac zahtjeva potrebno je ispuniti nakon što je odluka o transfuziji donesena i bolesnik je pristao na transfuzijsko liječenje.

**Identifikacija bolesnika**: prezime i ime te datum rođenja minimalni su zahtjevi za identifikacijom, ali njih je potrebno dopuniti jedinstvenim identifikacijskim bolničkim brojem. Kod novorođenčadi je također potrebno zabilježiti spol i broj na identifikacijskoj narukvici. Ako nije moguće utvrditi identitet bolesnika, može se upotrijebiti jedinstveni niz brojeva na narukvici koja će se bolesniku pričvrstiti prema određenim pravilima.

Dijagnoza, klinički i laboratorijski razlozi koji opravdavaju primjenu transfuzije, kao i broj doze, vrsta krvnog pripravaka ili više njih te bilo kakvi posebni zahtjevi, datum i mjesto transfuzije te hitnost transfuzije moraju se navesti na obrascu zahtjeva.

Posebni zahtjevi vezani za transfuziju, npr. zračenje ili pranje, moraju se evidentirati na obrascu zahtjeva.

Bolesnik mora biti pozitivno identificiran i, ako je moguće, mora biti zamoljen da svoje podatke kaže dok je pri svijesti.

Zahtjev treba poslati zajedno s uzorkom krvi bolesnika. Ako je krv potrebna hitno, može se uputiti telefonski zahtjev banci krvi.

**5. Izdavanje krvnih pripravaka**

Prije izdavanja krvnih pripravaka, laboratorij mora provjeriti da je odabran ispravni pripravak, da su posebni zahtjevi ispunjeni i da je rok valjanosti pripravka u redu. Trebalo bi napraviti i pregled cjelovitosti doze. Za pripravak mora biti pričvršćena oznaka kompatibilnosti, koja će navoditi podatke o pacijentu dobivene iz uzorka i/ili obrasca za zahtjev.

Svaka vrsta krvnog pripravka treba se prenositi prema odgovarajućim i validiranim sustavima prijenosa (vidjeti 4. poglavlje).

Krvni pripravak ne smije ostati izvan kontroliranih uvjeta skladišta više od pola sata ako je vraćen na skladište, jer nije primijenjen. Transfuziju treba primijeniti 4 sata od prijenosa iz kontroliranih uvjeta.

**6. Primjena krvnih pripravaka**

**Sigurnosne mjere**

Bolesnikov identitet treba potvrditi pored bolničkog kreveta zamolbom bolesnika da navede svoje ime i datum rođenja te provjerom tih podataka ili drugih identifikacijskih pojedinosti, npr. bolesnikove identifikacijske narukvice pričvršćene prema dobro specificiranim pravilima.

Potvrdu da se transfuzijski set koristi prema preporukama proizvođača mora provesti ovlašteni zdravstveni djelatnik prije početka primjene krvnog pripravka. Preporučuje se da se nijedan set za transfuziju ne upotrebljava duže od 6 sati. Potrebno je provesti provjeru da nema nikakvih vidljivih promjena pripravka, s naglaskom na promjenu boje ili istjecanje sadržaja.

Potvrda o kompatibilnosti između bolesnika i doze krvi mora se provesti:

* provjerom pisanog popratnog dokaza o kompatibilnosti;
* usporedbom identifikacijskih podataka dobivenih od bolesnika, s podacima iz laboratorija za testiranje kompatibilnosti (ako je moguće);
* provjerom potvrde o krvnoj grupi bolesnika i krvne grupe na naljepnici doze krvi;
* provjerom odgovara li identifikacijski broj krvnih doza na laboratorijskom nalazu identifikacijskim brojevima na oznakama doza krvi;
* provjerom da rok valjanosti krvne doze nije istekao.

Kako bi se osigurala sljedivost, svi transfundirani krvni pripravci moraju se zabilježiti u kliničkoj evidenciji bolesnika, uključujući identifikacijski broj pripravka te početak i kraj transfuzije.

**Rukovanje krvnim pripravcima i njihovo skladištenje u bolnici**

Prije transfuzije, kvaliteta i sigurnost krvnih pripravaka moraju se održavati u bolnici ili klinici primjerenim rukovanjem i skladištenjem prema preporukama banke krvi, koja je pripravak pustila u promet. Kako bi se izbjeglo ugrožavanje kliničke učinkovitosti i sigurnosti, krvni se pripravci moraju transfundirati unutar vremenskih granica koje zahtijevaju trenutačna pravila ili lokalne procedure.

Uključeno osoblje mora biti upoznato s principima i praksom rukovanja različitim vrstama krvnih pripravaka, a pisane standardne operativne procedure moraju biti odmah dostupne za konzultiranje.

**Zagrijavanje krvi**

Hipotermija potaknuta brzom/masivnom transfuzijom (više od 50 mL/kg/h kod odraslih i 15 mL/kg/h kod djece) povećava rizike kao što su zatajenje organa i koagulopatija. Ako je zagrijavanje krvi indicirano, samo validirani i redovito kontrolirani uređaji za zagrijavanje trebaju se upotrebljavati prema uputama proizvođača.

**Rukovanje zamrznutim dozama**

Zamrznutim se dozama mora rukovati s velikom pažnjom jer spremnici mogu biti krhki i mogu lako puknuti pri niskim temperaturama.

**Zračna embolija**

Tijekom transfuzije krvi, zračna embolija moguća je pod nekim okolnostima ako osoblje nije dovoljno pažljivo i obučeno.

**7. Nadzor**

Nadzor bolesnika tijekom i nakon transfuzije od velike je važnosti. Vitalni znakovi kao što su krvni tlak, puls i temperatura moraju se mjeriti prije početka transfuzije i u idealnom slučaju u intervalima tijekom i nakon transfuzije. Promatranje tijekom prvih 15 minuta transfuzije osobito je važno kako bi se olakšalo rano prepoznavanje znakova teških akutnih reakcija.

Vrijeme kada transfuzija počne, kada se prekine i završi treba jasno upisati u evidenciju bolesnika, kao i vitalne znakove i bilo kakve druge simptome koji ukazuju na transfuzijsku reakciju.

Potvrdu o transfuziji treba poslati natrag u bolničku banku krvi.

Bilo kakvu štetnu reakciju ili događaj povezan s transfuzijom treba ispitati, zabilježiti i prijaviti sustavu hemovigilancije.

Procedure nadzora treba opisati u standardnim operativnim procedurama, a osoblje treba obučiti.

**Učinkovitost**

Potrebno je provesti procjenu učinkovitosti transfuzije (pomoću poslijetransfuzijskog porasta ili poboljšanjima u kliničkoj slici) i zabilježiti je u kliničkoj evidenciji, uz navod o tome je li željeni učinak postignut te o izglednoj potrebi za daljnjom transfuzijom.

**8. Komplikacije transfuzijskog liječenja**

Komplikacije transfuzijskog liječenja uključuju štetne događaje i štetne reakcije povezane s transfuzijom. One su opisane u 10. poglavlju *Principi hemovigilancije.*

Svaka transfuzija krvnog pripravka zaseban je događaj. Komplikacije mogu nastupiti tijekom transfuzije, kratko nakon transfuzije ili s odgodom od nekoliko sati, dana ili mjeseci. Stoga je pažljivo dokumentiranje transfuzije te vođenje evidencije i izvještavanje o bilo kakvoj komplikaciji nakon transfuzije od velike važnosti.

U slučaju sumnje na akutnu transfuzijsku reakciju, transfuziju treba prekinuti,a venski put održavati primjenom fiziološke otopine. Potrebno je poduzeti administrativnu provjeru dokumentacije povezane s transfuzijom, uključujući identifikacijsku provjeru primatelja i krvnog pripravka te podatke da su ABO i RhD krvne krupe pripravka kompatibilne s krvnom grupom bolesnika.

Od bolesnika se moraju uzeti novi uzorci koji se, zajedno sa preostalim krvnim pripravkom i izvješćem o transfuzijskoj reakciji, moraju poslati u bolničku transfuzijsku jedinicu na daljnja ispitivanja. Vrećice s pripravkom se ne smiju baciti najmanje 24 sata nakon početka transfuzije kako bi se omogućila laboratorijska ispitivanjima suspektnih reakcija.

Kada klinički simptomi ukazuju na mogućnost bakterijske infekcije, od bolesnika se mora uzeti hemokultura kao i bakterijska kultura iz vrećice s krvnim pripravkom. Treba voditi računa o tome da se ne kontaminira sadržaj vrećice nakon odvajanja od bolesnika. U slučaju ponovljene nehemolitičke transfuzijske reakcije, preporučuje se uporaba filtriranih krvnih pripravaka.

Može doći i do dugotrajnih komplikacija. One uglavnom obuhvaćaju imunosne komplikacije (npr. aloimunizacija, bolest presatka protiv primatelja) i krvlju prenosive bolesti. Hemosideroza je ozbiljna komplikacije kroničnih transfuzija koncentrata eritrocita koja se javlja kod bolesnika, koji boluju od bolesti ovisnih o transfuziji. Osim ako se bolesnici ne podvrgnu terapiji keliranja željeza kako bi se kontroliralo opterećenje željezom u jetri i srcu, ta komplikacija može dovesti do teškog oštećenja organa i smrti prije trećeg desetljeća života. To je još jedan razlog za održavanje razina hemoglobina na najnižoj prihvatljivoj razini tijekom transfuzije. Kod djece, to je osobito ozbiljna komplikacija i stoga je potrebno razmotriti primjenu sredstava za smanjenje/kaliranje željeza.

Suradnja između nadležnog liječnika i liječnika iz bolničkih banki krvi/transfuzijskih ustanova vrlo je važna kako bi se olakšalo istraživanje o mogućim infekcijama prenesenim transfuzijom i kako bi se omogućilo medicinsko praćenje primatelja u slučajevima kada se naknadno otkrije da se kod davatelja pojavila serokonverzija ili da je postao pozitivan na biljeg krvlju prenosivih bolesti.

Odgovarajuće praćenje i savjetovanje bolesnika također je potrebno kada se dogodi značajna aloimunizacija.

**9. Bolnički odbori za transfuziju**

Važno je poticati osnivanje bolničkog odbora za transfuziju.

Bolnički odbor za transfuziju treba uključivati predstavnike bolničke transfuzijske jedinice, banke krvi i druge kliničke odjele, koji u velikom obujmu koriste transfuzijsko liječenje. Preporučuje se da u takvim odborima svoje predstavnike imaju liječnici, medicinske sestre i bolničari te administrativno osoblje.

Glavni ciljevi takvih odbora su:

* definiranje politika transfuzija krvi prilagođenih lokalnim kliničkim aktivnostima;
* izvođenje redovite ocjene praksi transfuzija krvi;
* analiza štetnih događaja i reakcija povezanih s transfuzijom krvi;
* poduzimanje bilo kakvih korektivnih i preventivnih mjera ako je potrebno;
* osiguranje da svi djelatnici uključeni u transfuzijsku praksu prođu odgovarajuću obuku.

Revizijski sustavi za kliničku uporabu pripravaka povećavaju učinkovitost i sigurnost transfuzijske prakse.

**STANDARDIPoglavlje 1.**

**Standardi sustava kvalitete za banke krvi i bolničke transfuzijske jedinice**

**1. Uvod i opća načela**

**Uvod**

Svaka banka krvi mora uspostaviti i održavati sustav kvalitete temeljen na Direktivi EU 2003/94/EC Dobra proizvođačka praksa (DPP) i sukladan zahtjevima koji su identificirani u Direktivi 2005/62/EC i njezinu Prilogu. Prilog Direktive 2005/62/EC sadrži *Standardi i specifikacije sustava kvalitete*. Oni su također uključeni i istaknuti u ovim preporukama. Specifična numeracija upotrijebljena u Direktivi 2005/62/EC namijenjena je tome da pomogne pri određivanju križnih referenci EU zahtjeva. Glavnina *Standarda i specifikacija sustava kvalitete* (Direktive 2005/62/EC) sadržana je u ovome poglavlju (1. poglavlje), u dijelu Standardi ovih preporuka. No, dio standarda odnosi se više na tehničke zahtjeve procesa transfuzije i opisani su u odgovarajućim poglavljima preporuka. Ti osnovni elementi sustava kvalitete uključuju standarde vezane uz prikladnost davatelja (2. poglavlje), prikupljanje krvi i krvnih sastojaka (3. poglavlje), pripravu i validaciju, obilježavanje, puštanje u promet krvi i krvnih pripravaka, čuvanje i distribuciju (sve u 4. poglavlju) i laboratorijsko testiranje (8. i 9. poglavlje). U svim slučajevima cilj standarda koji se nalaze u ovim preporukama je da prošire i podrobnije opišu standarde koji su navedeni u prilogu Direktive 2005/62/EC.

Pored toga, u 1. poglavlju dijela Principi ovih preporuka sadržane su dodatne informacije kojima se razrađuju zahtjevi standarda iz Direktive 2005/62/EC. Oni su izvedeni iz principa i smjernica Dobre proizvođačke prakse (DPP) i osnovni su elementi Smjernica dobre prakse (SDP) na koje upućuje Direktiva.

Prilog 1 ovih Smjernica (Privremeni elementi smjernica dobre prakse za banke krvi i bolničke transfuzijske jedinice koji moraju biti sukladni Direktivi 2005/62/EC uključuje zahtjeve koji su u glavnim crtama opisani u Standardima zajedno s onima iz priloga Direktive 2005/62/ EC koji su navedeni u drugim poglavljima ovih Smjernica i zahtjeva koje sadrži 1. poglavlje dijela Principi koji su izrađeni na temelju detaljno razrađenih principa DPP-a. Smjernice i Prilog 1 bit će razrađeni i prošireni u idućim izdanjima kako bi u potpunosti sadržavali sva bitna stanovišta DPP-a. Nakon završetka postat će „Smjernice dobre prakse“ na koje upućuje članak 2.2 Direktive 2005/62/EC. Budući da su svi elementi Priloga 1 doslovno navedeni u tekstu poglavlja Principi i Standardi, Prilog 1 služi kao brzi referentni dokument kako bi se istaknuli odgovarajući elementi sustava kvalitete za one banke krvi i bolničke transfuzijske jedinice koje moraju biti sukladne Direktivi 2005/62/EC.

Standardi Sustava kvalitete koji se nalaze u prilogu Direktive 2005/62/EC obvezujući su za banke krvi i bolničke transfuzijske jedinice unutar EU, ali jednako tako mogu biti korisni za slične organizacije izvan EU.

|  |
| --- |
| Za krv i krvne pripravke uvezene iz trećih zemalja, a koji su namijenjeni uporabi i distribuciji u EU, u bankama krv mora postojati sustav kvalitete, u fazama koje prethode uvozu, koji odgovara sustavu kvalitete navedenom u članku 2.2 Direktive 2005/62/EC. |

**Opća načela**

Sustav kvalitete

|  |
| --- |
| Kvaliteta se smatra odgovornošću svih osoba uključenih u procese banke krvi, s tim da rukovodstvo osigurava sustavan pristup kvaliteti te provedbu i održavanje sustava kvalitete (Direktiva 2005/62/EC Prilog 1.1.1).  Sustav kvalitete uključuje upravljanje kvalitetom, osiguranje kvalitete, trajno unapređenje kvalitete, osoblje, prostore i opremu, dokumentaciju, prikupljanje, testiranje i pripravu, čuvanje, distribuciju, kontrolu kvalitete, povlačenje krvnih pripravaka iz uporabe, vanjsku i unutarnju procjenu kvalitete, upravljanje ugovorima, nesukladnostima i samonadzor (*self-inspection*) (Direktiva 2005/62/EC Prilog 1.1.2). |

Sustav kvalitete mora biti osmišljen tako da osigurava kvalitetu i sigurnost krvi i krvnih pripravaka, kao i sigurnost davatelja i korisničku službu. To zahtjeva izradu jasne politike, ciljeva i odgovornosti te provedbu kroz kontrolu kvalitete, osiguranje kvalitete i unapređenje kvalitete.

|  |
| --- |
| Sustav kvalitete mora osigurati da su svi kritični procesi navedeni u odgovarajućim uputama i da se izvode u skladu sa standardima i specifikacijama dobre prakse i da su sukladni sa odgovarajućim propisima kao što je navedeno u poglavljima Standarda ovih Preporuka (što uključuje prilog Direktive 2005/62/EC). Rukovodstvo provodi procjenu ovog sustava u pravilnim vremenskim razmacima u svrhu provjere njegove djelotvornosti i uvođenja korektivnih mjera ako se one smatraju potrebnim (Direktiva 2005/62/EC Prilog 1.1.3). |

Potrebno je uspostaviti nezavisnu funkciju s odgovornošću za osiguranje kvalitete. To ne mora nužno biti osoba odgovorna za provođenje svih aktivnosti, ali mora se održati nezavisnost i odgovornost.

**Osiguranje kvalitete**

|  |
| --- |
| Pri postizanju osiguravanja kvalitete banke krvi i bolničke transfuzijske jedinice moraju imati podršku u funkciji osiguranja kvalitete, bilo unutrašnje ili pridružene. Ova funkcija mora biti uključena u sve aspekte povezane s kvalitetom i pregledavati i odobravati sve odgovarajuće dokumente u svezi kvalitete (Direktiva 2005/62/EC Prilog 1.2.1).  Svi postupci, prostori i oprema koji imaju utjecaj na kvalitetu i sigurnost krvi i krvnih pripravaka moraju se validirati prije uvođenja i ponovno se validiraju u pravilnim vremenskim razmacima koji se određuju na temelju ovih aktivnosti (Direktiva 2005/62/EC Prilog 1.2.2). |

Potrebno je uvesti opću politiku povezanu s kvalifikacijom prostora i opreme i validacijom procesa, automatiziranim sustavima i laboratorijskim pretragama. Službeni cilj validacije je osigurati sukladnost s namjeravanom uporabom i regulatornim zahtjevima.

Potrebno je uvesti formalni sustav kontrole izmjene kako bi se planirale, ocijenile i dokumentirale sve promjene koje mogu utjecati na kvalitetu, sljedivost, dostupnost ili učinak pripravaka ili sigurnost pripravaka, davatelja ili bolesnika. Potrebno je utvrditi potencijalni utjecaj predložene promjene i odrediti stupanj ponovne validacije ili dodatnog testiranja i validacije.

**2. Elementi sustava kvalitete**

**Osoblje i organizacija**

|  |
| --- |
| Ustanova mora imati dovoljno osoblja za provedbu aktivnosti povezanih s prikupljanjem, testiranjem, pripravom , čuvanjem i distribucijom krvi i krvnih pripravaka, koji moraju biti za to educirani i koji se podvrgavaju ocjeni stručnosti za obavljanje svojih zadataka (Direktiva 2005/62/EC Prilog 2.1). |

|  |
| --- |
| Za cjelokupno osoblje moraju postojati važeći opisi poslova koji jasno navode njihove zadatke i odgovornosti. Odgovornost za upravljanje pripravom i osiguranjem kvalitete mora biti dodijeljena različitim osobama koje rade neovisno (Direktiva 2005/62/EC Prilog 2.2). |

Mora postojati shema ustrojstva ustanove u kojoj je prikazana hijerarhijska struktura s jasno naznačenim odgovornostima.

|  |
| --- |
| Svom osoblju mora biti pružena početna i trajna izobrazba u skladu s njihovim zadacima. Moraju se voditi evidencije o osposobljavanju. Moraju postojati programi obuke koji će uključivati dobru praksu (Direktiva 2005/62/EC Prilog 2.3). |

Isključivo osobe koje su ovlaštene putem definiranih procedura i koje su dokumentirane kao takve mogu biti uključene u postupke prikupljanja, priprave i testiranja, uključujući kontrolu kvalitete i osiguranje kvalitete.

|  |
| --- |
| Sadržaji programa izobrazbe moraju se periodično procjenjivati, a stručnost osoblja mora se ocjenjivati redovito (Direktiva 2005/62/EC Prilog 2.4).  Moraju postojati pisane upute za sigurnost i higijenu koje su prilagođene aktivnostima koje se provode i u skladu s Direktivom Vijeća 89/391/EEC i Direktivom 2000/54/EC Europskog parlamenta i Vijeća (Direktiva 2005/62/EC Prilog 2.5). |

**Prostori**

Općenito

|  |
| --- |
| Prostori, uključujući mobilna mjesta, moraju biti smješteni, izvedeni ili prilagođeni i održavani tako da odgovaraju aktivnostima koje se u njima provode. Oni moraju omogućavati odvijanje rada logičnim slijedom, kako bi se rizik od pogrešaka sveo na minimum te moraju omogućavati djelotvorno čišćenje i održavanje, kako bi se rizik od kontaminacije sveo na minimum (Direktiva 2005/62/EC Prilog 3.1). |

Prostor za davatelja krvi

|  |
| --- |
| Mora postojati prostor za povjerljiv razgovor s pojedincima i za ocjenu njihove prikladnosti da budu davatelji. Taj prostor mora biti odvojen od svih prostorija u kojima se obavlja prerada. (Direktiva 2005/62/EC Prilog 3.2). |

Prostor za prikupljanje krvi

|  |
| --- |
| Prikupljanje krvi mora se obavljati u prostoru koji je namijenjen sigurnom uzimanju krvi od davatelja. Prostor mora biti odgovarajuće opremljen za početno zbrinjavanje davatelja kod kojih dođe do štetne reakcije ili ozljede zbog događaja povezanih s davanjem krvi, te mora biti organiziran na takav način da osigurava sigurnost i davatelja i osoblja, kao i izbjegavanje pogrešaka u postupku uzimanja krvi (Direktiva 2005/62/EC Prilog 3.3). |

Prostor za testiranje krvi i pripravu

|  |
| --- |
| Mora postojati namjenski prostor laboratorija za testiranje koji je odvojen od prostora za davatelje krvi i prostora za pripravu krvnih pripravaka. Pristup prostoru dozvoljen je samo ovlaštenom osoblju (Direktiva 2005/62/EC Prilog 3.4). |

Namjenskim prostorom laboratorija za testiranje može se koristiti samo u predviđenu svrhu.

Prostor za skladištenje

|  |
| --- |
| Prostor za skladištenje mora omogućavati odgovarajuće sigurno i odvojeno skladištenje različitih kategorija krvi i krvnih pripravaka i materijala, uključujući materijale koji su u karanteni i koji su pušteni u prometu te doza krvi i krvnih pripravaka koje su prikupljene pod posebnim kriterijima (npr. autologne donacije). Pristup mora biti dozvoljen samo ovlaštenom osoblju (Direktiva 2005/62/EC Prilog 3.5.1).  Moraju postojati predviđene mjere za slučaj kvara opreme i prekida napajanja u glavnom prostoru za skladištenje (Direktiva 2005/62/EC Prilog 3.5.2). |

Pristup prostoru za skladištenje mora biti dozvoljen samo ovlaštenom osoblju.

Prostor za odlaganje otpada

|  |
| --- |
| Mora se odrediti prostor za sigurno odlaganje otpada, potrošnog materijala koji se upotrebljava tijekom prikupljanja, testiranja i priprave te odbijene krvi i krvnih pripravaka (Direktiva 2005/62/EC Prilog 3.6). |

Oprema i materijali

|  |
| --- |
| Sva oprema se mora validirati, kvalificirati, kalibrirati i održavati kako bi bila prikladna za namijenjenu uporabu. Na raspolaganju moraju biti upute za uporabu i mora se voditi odgovarajuća evidencija (Direktiva 2005/62/EC Prilog 4.1).  Oprema mora biti odabrana na način da na najmanju mjeru smanji rizik za davatelje, osoblje ili krvne pripravke (Direktiva 2005/62/EC Prilog 4.2). |

Svi validirani postupci moraju koristiti kvalificiranu opremu. Rezultati kvalifikacije moraju biti dokumentirani. Redovito održavanje i kalibriranje mora se provoditi i dokumentirati sukladno utvrđenim postupcima. Stanje održavanja svakog dijela opreme mora biti dostupno.

Sva kritična oprema mora biti redovito, planski održavana kako bi se otkrile ili spriječile pogreške koje se mogu izbjeći i kako bi oprema bila u stanju optimalne funkcionalnosti. Razdoblja između održavanja i postupci moraju se odrediti za svaki dio opreme.

Nova i popravljena oprema mora ispunjavati kvalifikacijske zahtjeve pri instalaciji te mora biti odobrena prije uporabe.

Svim promjenama, poboljšanjima ili dodacima validiranim sustavima i opremi mora se upravljati kroz postupak kontrole izmjena u banci krvi. Mora se odrediti učinak svake promjene na sustav ili opremu te njen učinak na kvalitetu i sigurnost kako bi se ustanovio opseg potrebne ponovne validacije.

Sukladno uputama za uporabu i priručniku za operatere, moraju biti dostupne upute za uporabu, održavanje, servisiranje, čišćenje i sanitaciju.

Za svaku vrstu opreme moraju biti dostupni postupci s detaljnim opisom aktivnosti u slučaju neispravnosti ili kvara.

|  |
| --- |
| Treba koristiti samo reagense i materijale od ovlaštenih dobavljača koji zadovoljavaju dokumentirane zahtjeve i specifikacije. Kritične materijale mora pustiti u promet osoba koja je osposobljena za taj posao. Kada je to relevantno, materijali, reagensi i oprema moraju zadovoljavati zahtjeve Direktive 93/42/EC za medicinske proizvode i Direktive 98/79/EC za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode, ili u slučaju prikupljanja krvi u trećim zemljama, moraju biti u skladu s odgovarajućim standardima (Direktiva 2005/62/EC Prilog 4.3).  Evidencija skladišta mora se čuvati kroz vremensko razdoblje koje je prihvatljivo i dogovoreno s nadležnim tijelom (Direktiva 2005/62/EC Prilog 4.4). |

Mora se voditi evidencija skladišta za opremu i materijale, koja služi za praćenje svih koraka koji su doveli do pripravljenog krvnog pripravka odnosno kako bi se omogućilo povlačenje iz prometa.

|  |
| --- |
| Kada se koriste elektronički sustavi, softver, hardver i postupci za izradu rezervnih kopija moraju se redovito kontrolirati kako bi se osigurala njihova pouzdanost. Moraju se također validirati prije upotrebe te održavati u validiranom stanju. Hardver i softver moraju biti zaštićeni od neovlaštene upotrebe i neovlaštenih izmjena. Postupci za izradu rezervnih kopija sprečavaju gubitak ili uništenje podataka kod očekivanog ili neočekivanog pada sustava ili kod funkcionalnih pogrešaka (Direktiva 2005/62/EC Prilog 4.5). |

Sustavi se stalno moraju održavati na odgovarajući način. Dokumentirani planovi za održavanje moraju se napraviti i primijeniti. Oni moraju uključivati procjene sustava osiguranja kvalitete.

Promjene u informatičkim sustavima moraju se validirati, primjenjiva dokumentacija mora se revidirati, a osoblje mora proći obuku prije nego što se uvede bilo kakva promjena u rutinsku uporabu. Informatizirani sustavi moraju se održavati u validiranom stanju, to mora uključivati provjere od strane korisnika kako bi se pokazalo da sustav ispravno izvodi sve navedene funkcije, kako za vrijeme početne instalacije tako i nakon bilo kakve izmjene sustava.

Mora postojati hijerarhija dozvoljenog korisničkog pristupa za unos, izmjene, čitanje ili ispis podataka. Moraju se uspostaviti metode kojima se sprečava neovlašteni ulaz, kao što su osobne identifikacijske šifre ili lozinke koje se redovito mijenjaju.

Dokumentacija

|  |
| --- |
| Dokumenti kojima se utvrđuju specifikacije, postupci i zapisi koji pokrivaju svaku provedenu aktivnost unutar banke krvi moraju se uspostaviti i održavati valjanim (Direktiva 2005/62/EC Prilog 5.1). |

Sustav kontrole dokumenata, definiran u pisanom postupku, mora biti uspostavljen za reviziju, evidenciju revizija i arhiviranje dokumenata, uključujući standardne operativne postupke.

Svaka aktivnost koja može utjecati na kvalitetu i/ili sigurnost krvi i krvnih pripravaka mora biti opisana u standardnom operativnom postupku i evidentirana.

|  |
| --- |
| Zapisi moraju biti čitljivi i mogu biti pisani rukom ili preneseni na neki drugi medij, kao na primjer mikrofilm, ili mogu biti vođeni u informatičkom sustavu (Direktiva 2005/62/EC Prilog 5.2). |

Sustav evidencije mora osigurati kontinuirano dokumentiranje provedenih postupaka od davatelja krvi do primatelja, odnosno svaki značajan korak mora biti zabilježen na način da bude omogućena sljedivost krvnih pripravaka ili postupka u oba smjera od prvog koraka do krajnje primjene ili uništavanja.

Evidencija se mora čuvati za vrijeme razdoblja sukladno lokalnim, nacionalnim ili EU zahtjevima EU, što je prikladno.

|  |
| --- |
| Sve značajne promjene dokumenata moraju se obaviti bez odlaganja, te ih mora pregledati, datirati i potpisati osoba koja je odgovorna za obavljanje te aktivnosti (Direktiva 2005/62/ECPrilog 5.3). |

Prikupljanje krvi, testiranje i priprava

Standardi u Prilogu Direktive 2005/62/EC koji se odnose na ta područja navedeni su u 2. poglavlju *Standardi za odabir davatelja*, 3. poglavlju *Prikupljanje krvi i krvnih sastojaka*, 4. poglavlju *Priprava, skladištenje i distribucija krvnih pripravaka,* 8. poglavlju *Imunohematologija* i 9. poglavlju *Probirno testiranje biljega zaraznih bolesti.*

Skladištenje i distribucija

Standardi u prilogu Direktive 2005/62/EC koji se odnose na ta područja navedeni su u 4. poglavlju *Priprava, čuvanje i distribucija krvnih pripravaka*

Upravljanje ugovorima

|  |
| --- |
| Poslovi koji se obavljaju izvan ustanove moraju se definirati specifičnim pisanim ugovorom (Direktiva 2005/62/EC Prilog 8). |

Odgovornosti svake strane u distribucijskom lancu moraju biti dokumentirane kako bi se osiguralo održavanje principa Dobre Prakse.

**Nesukladnosti**

Odstupanja

|  |
| --- |
| Krvni pripravci koji odstupaju od zahtijevanih standarda navedenih u Standardima, 5. poglavlju *Preporukama za pripremu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih* pripravaka i prilogu V. Direktive 2004/33/EC mogu se izdati za transfuziju samo u iznimnim okolnostima i uz dokumentirani pristanak liječnika koji je tu transfuziju propisao i liječnika iz banke krvi (Direktiva 2005/62/EC Prilog 9.1). |

Mora postojati definirana procedura za izdavanje nestandardne krvi i krvnih pripravaka u planiranom sustavu nesukladnosti. Odluka o takvom izdavanju mora biti jasno evidentirana i odobrena od strane imenovane osobe, a sljedivost mora biti osigurana.

Sustav korektivnih i preventivnih radnji (CAPA) mora osigurati korekciju postojećih nesukladnosti ili problema s kvalitetom i spriječiti ponovno javljanje problema.

Mora postojati sustav koji osigurava evidentiranje odstupanja, štetnih događaja i reakcija te nesukladnosti kao i pažljivo istraživanje uzročnih faktora svih nedostataka, koje će prema potrebi biti praćeno provedbom korektivnih radnji kako bi se spriječilo ponovno javljanje.

Reklamacije

|  |
| --- |
| Sve reklamacije i druge informacije, uključujući ozbiljne štetne reakcije i ozbiljne štetne događaje, koje mogu upućivati na to da su izdani neispravni krvni pripravci moraju se dokumentirati i pomno istražiti u odnosu na uzročne čimbenike neispravnosti, a kada je to potrebno mora uslijediti povlačenje iz prometa te provedba korektivnih radnji kako bi se spriječilo ponavljanje. Moraju postojati postupci koji osiguravaju da će se o ozbiljnim štetnim reakcijama ili ozbiljnim štetnim događajima obavijestiti nadležna tijela na prikladan način i u skladu s regulatornim zahtjevima (Direktiva 2005/62/EC Prilog 9.2). |

Povlačenje iz prometa

|  |
| --- |
| U banci krvi mora postojati osoblje ovlašteno za procjenu potrebe za povlačenjem krvi i krvnog pripravka iz prometa, te za započinjanje i koordiniranje potrebnih radnji (Direktiva 2005/62/EC Prilog 9.3.1).  Mora postojati djelotvoran postupak za povlačenje iz prometa, koji uključuje opis odgovornosti i aktivnosti koje se moraju poduzeti. Ovaj postupak mora uključivati i obavještavanje nadležnih tijela (Direktiva 2005/62/EC Prilog 9.3.2).  Potrebne akcije moraju se poduzeti unutar unaprijed određenog vremenskog razdoblja te moraju uključivati ulaženje u trag svim relevantnim pripravcima, a kada je primjenjivo moraju uključivati postupak praćenja *(trace-back).* Svrha istraživanja je da se identificira svaki davatelj koji je mogao pridonijeti uzrokovanju reakcije na transfuziju; da se povuku raspoloživi krvni pripravci dobiveni od tog davatelja; te da se obavijeste naručitelji i primatelji pripravaka prikupljenih od istog davatelja u slučaju da bi mogli biti izloženi riziku (Direktiva 2005/62/EC Prilog 9.3.3). |

Korektivne i preventivne radnje (*CAPAs*)

|  |
| --- |
| Mora biti uspostavljen sustav koji omogućava provedbu korektivnih i preventivnih radnji u slučaju nesukladnosti krvnih pripravaka i u slučaju problema kvalitete. (Direktiva 2005/62/EC Prilog 9.4.1).  Potrebna je rutinska analiza podataka kako bi se identificirali problemi kvalitete koji mogu zahtijevati korektivnu radnju ili kako bi se identificirali nepovoljni trendovi koji mogu zahtijevati preventivnu radnju (Direktiva 2005/62/EC Prilog 9.4.2).  Sve greške ili nezgode moraju se dokumentirati i istražiti kako bi se identificirali sustavni problemi koje treba ispraviti (Direktiva 2005/62/EC Prilog 9.4.3). |

 Samonadzor, procjene kvalitete (auditi) i poboljšanja

|  |
| --- |
| Za sve dijelove radnih postupaka moraju postojati sustavi samonadzora ili audita da bi se provjerila usklađenost sa standardima navedenim u prilogu Direktive 2005/62/EC. Njih moraju redovito obavljati osposobljene i stručne osobe, neovisno i u skladu s odobrenim postupcima (Direktiva 2005/62/EC Prilog 10.1).  Svi se rezultati moraju dokumentirati te se moraju poduzeti pravovremene i djelotvorne korektivne ili preventivne radnje (Direktiva 2005/62/EC Prilog 10.2). |

**Nadzor i kontrola kvalitete**

Nadzor kvalitete

Kriteriji prihvaćanja moraju biti temeljeni na definiranoj specifikaciji (vidjeti 5. Poglavlje *Monografija pripravaka*) za svaki krvni pripravak.

Kontrola kvalitete

Svi postupci kontrole kvalitete moraju se validirati prije primjene.

Rezultati testiranja u kontroli kvalitete moraju se kontinuirano vrednovati, te se moraju poduzimati radnje s ciljem ispravljanja manjkavih postupaka ili neispravne opreme.

Moraju postojati standardni postupci za kontrolu kvalitete krvnih pripravaka. Prikladnost svih analitičkih metoda za dobivanje željenih podataka mora se validirati.

Kontrola kvalitete krvi i krvnih pripravaka mora se provoditi sukladno planu uzorkovanja napravljenom kako bi se dobili željeni podaci.

Kontrola kvalitete krvi i krvnih pripravaka mora se provoditi sukladno uputama koje preporučuje proizvođač reagensa i opreme za testiranje.

Izvođenje postupaka testiranja mora se redovito procjenjivati sudjelovanjem u službenom sustavu ispitivanja stručnosti (*proficiency testing*).

Zapisi o postupcima kontrole kvalitete moraju uključivati podatke o osobi, odnosno osobama koje izvode testove ili postupke. Sve korektivne radnje također se moraju evidentirati. Ako su u zapisima potrebne ispravke, ne smije se izbrisati izvorni zapis već mora ostati čitljiv.

**Poglavlje 2.**

**Standardi za odabir davatelja**

**1. Pregled**

Potrebno je poduzeti mjere u svrhu promicanja prikupljanja krvi i krvnih sastojaka od dobrovoljnih neplaćenih davatelja u skladu s načelima navedenim u *Konvenciji o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine (Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini*, Serija europskih međunarodnih ugovora br. 164) i njezinu *Dodatnom protokolu u vezi presađivanja organa i tkiva ljudskog porijekla* (Serija europskih međunarodnih ugovora br. 186).

Banke krvi su krajnje odgovorne za kvalitetu i sigurnost prikupljene krvi i krvnih sastojaka te moraju biti ovlaštene odlučivati o konačnom prihvaćanju ili odbijanju davatelja ili potencijalnog davatelja, uzimajući u obzir Rezoluciju Odbora Ministara CM/Res (2008) 5 o odgovornosti davatelja te o ograničenjima prilikom darivanja krvi i krvnih sastojaka.

**2. Informacije koje je potrebno pružiti davatelju**

Sljedeće informacije potrebno je pružiti potencijalnim davateljima krvi ili krvnih sastojaka:

* Točne edukativne materijale, koji su razumljivi široj javnosti, o osnovnoj prirodi krvi, postupku davanja krvi, pripravcima koji se dobivaju iz pune krvi i postupkom afereze te važnim dobrobitima za pacijente;
* Za alogene kao i za autologne donacije, razloge zbog kojih se zahtijeva liječnička procjena, povijest bolesti, testiranje donacija i važnost „informiranog pristanka“;
  + Za alogene donacije, samoisključenje te privremeno i trajno odbijanje i razlozi zašto određene osobe ne smiju darivati krv ili krvne sastojke ukoliko postoji rizik za primatelja ili davatelja;
  + Za autologne donacije, mogućnost odbijanja i razloge zašto se postupak davanja ne može provesti ukoliko postoji zdravstveni rizik za pojedinca, bilo kao davatelja ili primatelja autologne krvi ili krvnih sastojaka;
* Informacije o zaštiti osobnih podataka: bez neovlaštenog otkrivanja identiteta davatelja ili podataka koji se odnose na davateljevo zdravlje ili rezultate obavljenih testova;
* Razloge zašto se neke osobe ne smiju upuštati u davanje krvi koje bi moglo biti štetno za njihovo zdravlje;
* Specifične informacije o prirodi postupaka uključenih u proces alogene ili autologne donacije i njihovim pratećim rizicima. Za autologne donacije, mogućnost da autologna krv ili krvni pripravci ne budu dostatni za namijenjene transfuzijske potrebe ;
* Svim davateljima krvi moraju biti pružene točne i najnovije informacije o prijenosu HIV-a/AIDS-a i hepatitisa te moraju dobiti priliku za samoisključenje kako bi se osobe koje prakticiraju rizične seksualne odnose ili osobe s drugim rizičnim ponašanjem, a koje ih izlaže potencijalno zaraznim izvorima, suzdržale od davanja krvi;
* Informacije o mogućnostima davatelje da promijene mišljenje o darivanju krvi prije nego što nastave s postupkom ili mogućnost da se povuku ili samoisključe u bilo kojem trenutku procesa doniranja, bez ikakvog osjećaja srama ili neugode;
* Razlozi zašto je važno da davatelji obavijeste banku krvi o bilo kakvom naknadnom događaju koji bi prethodnu donaciju učinio neprikladnom za transfuziju;
* Informacije o odgovornosti banke krvi da na prikladan način obavijesti davatelja ukoliko rezultati testova ukazuju na bilo kakvu abnormalnost od značaja za davateljevo zdravlje;
* Informacije zašto se neiskorištena autologna krv i krvni pripravci odbacuju i ne transfundiraju drugim pacijentima;
* Informacije da će rezultati testova koji otkriju biljege za viruse kao što su HIV, HBV, HCV ili drugi relevantan krvlju prenosivi mikrobiološki uzročnik rezultirati s odbijanjem davatelja i uništenjem prikupljene doze i da će kada je to zakonom nužno rezultat biti prijavljen nadležnoj zdravstvenoj instituciji;
* Informacije o mogućnosti davatelje da postavljaju pitanja u bilo kojem trenutku.

**3. Medicinska procjena davatelja**

**Prikladnost davatelja**

|  |
| --- |
| Postupci sigurne identifikacije davatelja, razgovora o davateljevoj prikladnosti i procjena prihvatljivosti moraju se primjenjivati i održavati. Moraju se provesti prije svakog davanja krvi i moraju zadovoljiti zahtjeve navedene u Prilogu II i Prilogu III Direktive 2004/33/EC (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.1.1). |

Svi davatelji moraju proći proces odabira kako bi se ocijenila njihova prikladnost.

Samo se zdrave osobe s dobrom medicinskom anamnezom mogu prihvatiti kao davatelji krvi ili krvnih sastojaka.

Davatelji se moraju ispravno identificirati.

Proces odabira mora uključivati procjenu svakog davatelja, koju provodi odgovarajuće kvalificirani pojedinac, obučen da koristiti prihvaćene smjernice i koji radi prema uputama liječnika. Ta procjena uključuje razgovor, upitnik i daljnja izravna pitanja, ako je potrebno.

**Upitnik i razgovor**

Upitnik mora biti osmišljen tako da otkrije sve relevantne informacije o davateljevu zdravlju i načinu života. Mora biti sastavljen na način da davatelju bude razumljiv i mora se uručiti svim davateljima svaki puta kada pristupe doniranju. Po završetku ispunjavanja, davatelj ga mora potpisati.

Povjerljivi razgovor mora provoditi posebno obučeno osoblje kako bi postavilo daljnja izravna pitanja kojima će se dopuniti podaci u upitniku. Osoba koja obavlja procjenu mora potvrditi da su postavljena relevantna pitanja.

|  |
| --- |
| Razgovor s davateljem mora se provesti na način kojim će se osigurati povjerljivost (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.1.2.)  Zapisi o prikladnosti davatelja i konačnu procjenu mora potpisati kvalificirani zdravstveni radnik (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.1.2.) |

**Pojedinosti o davatelju**

Mora postojati sigurna i jedinstvena identifikacija davatelja, detalji za kontakt i snažni mehanizmi koji povezuju davatelje sa svakom od njihovih donacija krvi.

**Dob davatelja**

Dobne granice za darivanje krvi su minimalno 18 godina i maksimalno 65 godina.

Ondje gdje to dopušta nacionalno zakonodavstvo, davanje krvi može se razmotriti od 17-godišnjih davatelja.

Prihvaćanje donacije krvi od davatelja starijih od 65 godina obavlja se prema nahođenju odgovornog liječnika, kao i prihvaćanje bilo kojeg davatelja starijeg od 60 godina koji krv daruje po prvi put.

**Izgled i pregled davatelja**

Posebna se pozornost mora obratiti u slučaju pletore, lošeg tjelesnog izgleda, oslabljenosti, pothranjenost, anemije, žutice, cijanoze, dispneje, duševne neuravnoteženosti i intoksikacije alkoholom ili drogama.

**4. Odbijanje davatelja**

Odbijenim se davateljima mora dati jasno objašnjenje razloga odbijanja.

U tablicama 2-1, 2-2 i 2-3 navode se zdravstvena stanja koja su uzrok odbijanju. Navedena su i specifična stanja za infektivne bolesti.

Tablica 2-1. Zdravstvena stanja koja su razlog trajnog isključenja

|  |  |
| --- | --- |
| Karcinom /maligne bolesti | Osobe s malignom bolesti ili povijesti takve bolesti, obično se trajno odbijaju. Odgovorni liječnik može u odabranim slučajevima učiniti iznimku (vidjeti *Principe)*. |
| Creutzfeldt-Jakobova bolest | Sve osobe koje su u prošlosti liječenje ekstraktima dobivenim iz humane hipofize, koji su primatelji *dure mater* ili presadaka rožnice ili kojima je otkriven obiteljski rizik od Creutzfeldt-Jakobove bolesti ili bilo koje druge prenosive spongiformne encefalopatije[[17]](#footnote-17)1. |
| Dijabetes | Ako je potrebna inzulinska terapija. |
| Lijekovi | Bilo kakva zloporaba lijekova putem injekcija. |
| Bolesti srca i krvnih žila | Osobe s povijesti bolesti srca, osobito koronarne bolesti, angine pektoris, teške srčane aritmije, povijesti cerebrovaskularnih bolesti, arterijske tromboze ili opetovane venske tromboze (vidjeti također *Principe* 2. poglavlje) |
| Infektivna stanja | Određena infektivna stanja i bolesti zahtijevaju trajno odbijanje:  a) nositelji HIV-a ½, HTLV-a I/II, HBV-a i HCV-  b) babezioza[[18]](#footnote-18)2  c) lišmanijaza (Kala-Azar)2  d) kronična Q-groznica2  e)T*rypanosomiasis cruzi* (Chagasova bolest)2  (vidjeti također 2. i 9. Poglavlje Infektivne bolesti)  f) Osobe koje njihovo seksualno ponašanje izlaže visokom riziku od zaraze ozbiljnim infektivnim bolestima koje se mogu prenijeti krvlju. |
| Ksenotransplantacija | Svi primatelji. |

Tablica 2-2. Zdravstvena stanja koja su uzrok privremenom odbijanju (suspenziji)

|  |  |
| --- | --- |
| **Zdravstveno stanje** | **Razdoblje odbijanja** |
| Endoskopija s biopsijom pomoću fleksibilnih instrumenata, ozljede nastale ubodom igle, akupunktura[[19]](#footnote-19)3, tetoviranje3 ili *piercing* tijela, doticaj sluznice s krvlju, tkivom ili staničnim transplantatom ljudskog podrijetla | 6 mjeseci (ili 4 mjeseca, pod uvjetom da je NAT testiranje za hepatitis C negativno). |
| Transfuzija krvnih pripravaka | 6 mjeseci ili 4 mjeseca pod uvjetom da je NAT testiranje za hepatitis C negativno. Ubrizgavanje eritrocita kao dio odobrenog programa imunizacije zahtjeva kliničku procjenu. |
| Epilepsija | 3 godine bez liječenja i bez napadaja. |
| Tjelesna temperatura iznad 38°C, bolest slična gripi | 2 tjedna nakon prestanka simptoma. |
| Bolest bubrega | Akutni glomoerulonefritis; petogodišnje razdoblje odbijanje nakon potpunog oporavka. |
| Uzimanje lijekova | Uzimanje lijekova može ukazivati na osnovnu bolest koja može diskvalificirati davatelja. Preporuča se da bude dostupan popis uobičajenih lijekova s pravilima za prihvaćanje davatelja, odobren od medicinskog osoblja transfuzijske ustanove. Davatelji koji se liječe propisanim lijekovima, osobito oni s dokazanim teratogenim učinkom, trebaju se odbiti tijekom razdoblja koje odgovara farmakokinetičkim svojstvima lijeka. |
| Osteomijelitis | 2 godine nakon potvrđenog izlječenja. |
| Trudnoća | 6 mjeseci nakon poroda ili prekida trudnoće, osim u iznimnim okolnostima i prema nahođenju liječnika. |
| Reumatska groznica | 2 godine nakon napadaja i bez dokaza o kroničnoj bolesti srca. Potonja komplikacija bolesti razlog je trajnom odbijanju. |
| Kirurški zahvat | Nakon veće operacije bolesnici ne bi smjeli davati krv sve dok se u potpunosti ne oporave i dok ne budu spremni biti davatelji, obično nakon 6 mjeseci. |
| Vađenje zuba | Ako nije bilo komplikacija, 1 tjedan (zbog mogućeg rizika prolazne bakterijemije). |
| Tropske bolesti | 6 mjeseci nakon povratka iz tropskih područja i u tom slučaju samo ako osoba nije bolovala od neobjašnjive temperature ili bolesti (vidjeti 2. i 9. poglavlje *Infektivne bolesti*). |

Tablica 2-3. Profilaktičke imunizacije

|  |  |
| --- | --- |
| **Inokulacije, cijepljenja** | **Razdoblje odbijanja** |
| Cjepiva s oslabljenim bakterijama i virusima: BCG, žuta groznica, rubeola, ospice, poliomijelitis (oralni), zaušnjaci, živo oslabljeno cjepivo tifusne groznice, živo oslabljeno cjepivo kolere | 4 tjedna |
| Cjepiva s mrtvim bakterijama: kolera, tifus, kapsularno polisaharidno cjepivo tifusne groznice | Prihvatiti, ako je davatelj dobro |
| Cjepiva s inaktivnim virusima: poliomijelitis (injekcija), influenca | Prihvatiti, ako je davatelj dobro |
| Toksoidi: difterija, tetanus | Prihvatiti, ako je davatelj dobro |
| Druga cjepiva:  cjepivo protiv hepatitisa A i B,  cjepivo protiv hepatitisa B,  bjesnoća, encefalitis koji se prenosi ubodom krpelja | Prihvatiti, ako je davatelj dobro i nije prijavljena izloženost.  1 tjedan kako bi se spriječio pozitivan rezultat u testiranju HBs antigena koji je povezan s cjepivom.  Prihvatiti ako je davatelj dobro. Jedna godina nakon izloženosti. |

**Infektivne bolesti**

HIV/AIDS

Osobe koje njihovo seksualno ponašanje izlaže visokom riziku od zaraze ozbiljnim infektivnim bolestima koje se mogu prenijeti putem krvi moraju se trajno isključiti.

Trenutačni seksualni partneri osoba s HIV-om moraju se odbiti.

Prethodni seksualni partneri osoba s HIV-om prihvatljivi su 12 mjeseci nakon zadnjeg seksualnog kontakta.

Bruceloza (potvrđena)

Isključenje najmanje dvije godine nakon potpunog oporavka.

Razdoblje odbijanja ne primjenjuje se kada se donacija upotrebljava isključivo za frakcionaciju plazme.

Chagasova bolest

Osobe koje boluju od Chagasove bolesti ili su od nje bolovale moraju se trajno isključiti.

Krv osoba koje su rođene ili transfuzijski liječene u područjima gdje je bolest endemska može se koristi samo za proizvodnju plazme koja se koristi isključivo za frakcioniranje u derivate plazme, osim ako validirani test na zarazu *T. cruzi* nije negativan.

Žutica i hepatitis

Osobe s anamnezom žutice ili hepatitisa mogu prema nahođenju odgovarajućeg nadležnog tijela biti prihvaćene kao davatelji krvi pod uvjetom da je CE-označen test za HBsAg i anti-HCV negativan.

Osobe koje su u bliskom kućnom kontaktu s osobom koja ima hepatitis B (akutni ili kronični) moraju se odbiti šest mjeseci od vremena kontakta, osim ako nije utvrđeno da su imuni.

Trenutačni seksualni partneri osoba s HBV-om moraju se odbiti, osim ako se ne utvrdi da su imuni.

Prethodni seksualni partneri osoba s HBV-om prihvatljivi su 6 mjeseci nakon zadnjeg seksualnog kontakta. To se vrijeme može smanjiti na 4 mjeseca ako se provedu HBV NAT i anti-HBc i ako su rezultati obiju pretraga negativni.

Malarija[[20]](#footnote-20)3

Budući da je ispitivanje davatelja o zemlji/zemljama u kojima su on/ona rođeni, rasli ili koje su posjetili ključno za učinkovito otkrivanje, svaka banka krvi mora imati najnoviju kartu ili popis endemskih zona i vremenskih okvira u spornim zemljama.

*Osobe koje su živjele na području malarije u kontinuiranom razdoblju od 6 mjeseci ili više u bilo kojem trenutku svojega života:*

Takve osobe mogu postati asimptomatični nositelji parazita malarije. Stoga se sljedeća pravila moraju primijeniti na te pojedince nakon svakog povratka iz područja malarije:

* Mogu biti prihvaćeni kao davatelji krvi ako je rezultat validiranog imunološkog testa na antitijela na parazit malarije, koji je proveden najmanje 4 mjeseca nakon zadnjeg posjeta u područje malarije, negativan.
* Ako je test opetovano reaktivan, davatelj se mora odbiti i može se ponovno testirati nakon prikladnog razdoblja nakon kojega test na antitijela može biti negativan (preporuča se razdoblje od 3 godine).
* Ako se test ne provede, davatelj se mora odbiti sve dok se test ne provede i bude negativan.

*Osobe koje imaju anamnezu malarije:*

* Moraju se odbiti dok ne budu asimptomatični i bez terapije.
* Mogu se prihvatiti kao davatelji krvi ako je rezultat validiranog imunološkog testa antitijela na parazit malarije, koji je proveden najmanje 4 mjeseca od prestanka liječenja/zadnjih simptoma, negativan
* Ako je test opetovano reaktivan, davatelj se mora odbiti i može se ponovno ocijeniti nakon odgovarajućeg razdoblja kada test na antitijela može ponovno biti negativan (preporučuje se razdoblje od 3 godine).
* Ako se test ne izvede, davatelj se mora odbiti sve dok se test ne provede i ne bude negativan.

*Osobe koje prijave nedijagnosticiranu febrilnu bolest koja odgovara malariji, tijekom ili unutar 6 mjeseci od završetka posjete malaričnom području:*

* Mogu se prihvatiti kao davatelji krvi ako je rezultat validiranog imunološkog testa antitijela na parazit malarije, koji je proveden najmanje 4 mjeseca od prestanka liječenja/zadnjih simptoma, negativan.
* Ako je test opetovano reaktivan, davatelja treba odbiti i može ga se ponovno testirati nakon odgovarajućeg razdoblja kada test na antitijela ponovno može biti negativan (preporučuje se razdoblje od 3 godine).
* Ako se test ne izvede, davatelj se mora odbiti sve dok se test ne provede i ne bude negativan.

*Sve druge osobe koje su posjetile endemsko područje malarije bez prijave bilo kakvih simptoma koji bi upućivali na malariju:*

* Mogu se prihvatiti kao davatelji krvi ako je rezultat validiranog imunološkog testa antitijela na parazit malarije, koji je proveden najmanje 4 mjeseca od zadnjeg posjeta endemskom području malarije , negativan.
* Ako je test opetovano reaktivan, davatelja treba isključiti i može ga se ponovno testirati nakon odgovarajućeg razdoblja kada test na antitijela ponovno može biti negativan (preporučuje se razdoblje od 3 godine).
* Ako se test ne izvede, davatelj se može ponovno prihvatiti nakon razdoblja od 12 mjeseci nakon posljednjeg povratka iz malaričnog područja.

Q-groznica[[21]](#footnote-21)4

Odbijanje do dvije godine od dana potvrđenog izlječenja.

Sifilis1

Odbijanje do godinu dana od dana potvrđenog izlječenja.

Toksoplazmoza

Odbijanje do 6 mjeseci od kliničkog oporavka.

Tuberkuloza

Odbijanje do dvije godine nakon što je osoba proglašena izliječenom.

Varijanta Creutzfeldt-Jakobove bolesti

Odbijanje davatelja kao preventivna mjera za vCJD mora se temeljiti na prikladnoj procjeni rizika.

Virus Zapadnog Nila (WNV)[[22]](#footnote-22)5

Odbijanje do 28 dana nakon odlaska iz područja gdje je u tijeku prenošenje bolesti na ljude. Osobe s dijagnozom virusa Zapadnog Nila moraju se odbiti 120 dana nakon dijagnoze.

**5. Specifični standardi za davatelje različitih tipova sastojaka**

**Davatelji pune krvi**

Standardna se donacija ne smije prikupljati od osoba s tjelesnom težinom manjom od 50 kg.

**Količina donacije**

Standardna donacija pune krvi, izuzev antikoagulansa, ne smije prelaziti 500 mL i obično se sastoji od donacije od 450 mL ± 10 posto.

**Učestalost donacija pune krvi**

Maksimalno 6 standardnih donacija na godinu može se uzeti od muškaraca i do 4 na godinu od žena, s minimalnim intervalom između standardnih donacija od 2 mjeseca.

Takva maksimalna učestalost donacija nikada se ne smije prekoračiti ni pod kojim uvjetima i treba biti donesena samo nakon pažljivog razmatranja prehrambenih navika stanovništva, imajući u vidu da može biti potrebna i dodatna skrb, osim same rutinske procjene stanja hemoglobina i hematokrita, u praćenju davatelja na pomanjkanja željeza.

**Laboratorijske pretrage**

* Koncentracija hemoglobina mora se odrediti svaki puta kada davatelj pristupi darivanju krvi ili krvnih sastojaka.
* Minimalne vrijednosti prije darivanja:
  + Ženski davatelji: 125 g/L ili 7,8 mmol/L (minimalni hematokrit = 0,38)
  + Muški davatelji: 135 g/L ili 8,4 mmol/L (minimalni hematokrit= 0,4)
* Pojedine se donacije mogu prihvatiti ispod tih razina nakon konzultacije s odgovornim liječnicima ili prema tome kako je odredilo nadležno tijelo, na temelju standarda za njihovo konkretno stanovništvo.

**Davatelji za aferezu**

Nadzor i medicinska skrb o davateljima za aferezu moraju biti odgovornost liječnika posebno obučenog u tim tehnikama.

Osim u iznimnim okolnostima (o čemu odlučuje odgovorni liječnik), davatelji za postupke afereze moraju ispunjavati kriterije za donaciju pune krvi.

Osobe s nasljednim obilježjem srpastih stanica ne smiju donirati aferezom.

Davatelji koji uzimaju lijekove koji inhibiraju funkciju trombocita moraju se privremeno odbiti od doniranja trombocita postupkom afereze.

**Učestalost donacija i maksimalna količina plazme i eritrocita koja se može prikupiti**

Potrebno je procijeniti ukupni volumen krvi svakoga davatelja.

Maksimalni izvantjelesni volumen tijekom afereze nikada ne smije prelaziti više od 20 posto.

Prikupljeni volumen (izuzev antikoagulansa) za svaki postupak plazmafereze ne smije prelaziti 16 posto procijenjenog ukupnog volumena krvi i nikada ne smije prelaziti 750 mL osim ako se ne nadoknađuje tekućina.

Od bilo kojeg se davatelja tjedno može uzeti najviše 1,5 litra plazme.

Po davatelju godišnje se može obaviti maksimalno 33 postupka plazmafereze. To je jednako maksimalno prikupljenom godišnjem volumenu od 25 litara, temeljeno na maksimalnom volumenu od 750 mL plazme (izuzev antikoagulansa) po postupku.

Kod bilo kojeg postupka afereze koji uključuje prikupljanje plazme, trombocita i/ili eritrocita u jednom postupku afereze, ukupni volumen svih prikupljenih sastojaka (plazma, trombociti i eritrociti) ne smije prelaziti 16 posto ukupnog volumena krvi, s maksimumom od 750 mL (izuzev antikoagulansa), osim ako se ne nadoknađuje tekućina.

Ukupna količina prikupljenih eritrocita ne smije prelaziti teoretsku količinu eritrocita koja bi u izovolemijskom stanju dovela hemoglobin davatelja ispod 110 g po litri.

Interval između jednog postupka plazmafereze ili trombafereze i donacije pune krvi ili afereze jedne doze eritrocita (u kombinaciji ili ne s prikupljanjem plazme i/ili trombocita) mora iznositi najmanje 48 sati. Interval između donacije pune krvi, afereza za prikupljanje eritrocita ili neuspjelog povrata eritrocita tijekom afereze i sljedećeg postupka afereze bez prikupljanja eritrocita mora biti najmanje jedan mjesec. Interval između prikupljanja dvije doze eritrocita mora biti isti kao i kod prikupljanja pune krvi.

**Dodatni zahtjevi za davatelje koji se podvrgavaju plazmaferezi**

Mora se provesti proteinska analiza kao što je određivanje ukupnih proteina u serumu ili plazmi i/ili elektroforeza i/ili kvantifikacija pojedinačnih proteina (osobito albumina i IgG). Analiza se mora provesti prilikom prve donacije, a nakon toga najmanje svake godine. Ukupni proteini ne smiju biti manji od 60 g/L. Razine IgG moraju biti unutar referentnih vrijednosti zdrave populacije. Davatelji s rezultatima manjim od tih granica moraju se odbiti sve dok se razine IgG i ukupnih proteina ne vrate u normalu.

**Dodatni zahtjevi za davatelje koji se podvrgavaju trombaferezi**

Afereza trombocita ne smije se provoditi na osobama čiji je broj trombocita manji od 150 x 109/L. Davatelji se ne smiju podvrgavati postupku afereze trombocita češće od jednom svaka dva tjedna. Iznimka u intervalu donacija i broju trombocita može se učiniti u slučaju HLA/HPA podudarnih donacija te za IgA negativne davatelje, prema nahođenju liječnika odgovornog za postupak.

**Dodatni zahtjevi za davatelje koji se podvrgavaju aferezi dvostruke doze eritrocita**

Davatelji moraju imati procijenjeni volumen krvi veći od 4500 mL. Ukupni volumen krvi mora se izračunati na temelju spola, tjelesne visine i težine (vidjeti Prilog 1, tablice 1 i 2).

Razina hemoglobina mora se odrediti prije svake donacije, a minimalna vrijednost mora biti veća od 140 g/L. Razina hemoglobina davatelja ne smije pasti ispod 110 g/L nakon donacije.

Interval između donacije pune krvi i donacije dvostruke doze eritrocita mora biti najmanje 3 mjeseca. Interval između afereze dvostruke doze eritrocita i donacije pune krvi ili druge afereze dvostruke doze eritrocita mora biti najmanje 6 mjeseci za žene i 4 mjeseca za muškarce.

Maksimalni volumen prikupljenih eritrocita ne smije prelaziti 400 mL (bez resuspenzijske otopine) po postupku prikupljanja.

Ukupni volumen prikupljenih eritrocita na godinu ne smije prelaziti onaj koji je prihvatljiv za davatelje pune krvi.

**6. Informacije nakon darivanja krvi**

Davatelji krvi moraju biti upućeni o tome da obavijeste banku krvi kada se nakon darivanja krvi jave znakovi ili simptomi koji bi mogli upućivati na to da donacija može biti infektivna.

**Poglavlje 3.**

**Standardi za prikupljanje krvi i krvnih sastojaka**

**1. Prostori za davanje krvi**

Prostori (uključujući mobilne jedinice) moraju zadovoljavati razumne zahtjeve za očuvanje zdravlja i sigurnosti kako osoblja tako i davatelja, uzimajući u obzir relevantne zakone ili propise.

Mora postojati odgovarajući prostor za privatni razgovor sa svakim davateljem u kojem će biti osigurane privatnost i povjerljivost.

Prije nego što se neki prostor odobri kao mobilna jedinica za donaciju krvi, prikladnost se procjenjuje prema sljedećim kriterijima:

* dovoljna veličina kako bi se omogućio odgovarajući rad i osigurala privatnost davatelja;
* sigurnost za osoblje i davatelje;
* postojanje ventilacije, opskrbe električnom energijom, osvjetljenja, mjesta za pranje ruku, pouzdane komunikacije, uvjeta za čuvanje i transport krvi.

**2. Postupci i oprema koji se primjenjuju pri davanju krvi**

|  |
| --- |
| Postupak prikupljanja krvi mora osiguravati da je identitet davatelja potvrđen i sigurno evidentiran te da je jasno uspostavljena povezanost između davatelja krvi i krvnih sastojaka i uzoraka krvi (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.2.1).  Sustavi sterilnih vrećica za prikupljanje krvi i krvnih sastojaka i za njihovu preradu moraju biti označeni oznakom CE ili moraju biti u skladu s ekvivalentnim standardima ako su krv i krvni sastojci prikupljeni u trećim zemljama. Serijski broj vrećice krvi mora biti sljediv za svaki pripravak (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.2.2).  Postupci prikupljanja krvi moraju biti takvi da je rizik od mikrobne kontaminacije minimalan (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.2.3). |

Za prikupljanje krvi i krvnih sastojaka moraju se upotrebljavati sterilni kolekcijski sustavi. Oni se moraju upotrebljavati sukladno uputama proizvođača. Prije uporabe mora se napraviti provjera kako bi se osiguralo da kolekcijski sustav nije oštećen ili kontaminiran i da je prikladan za namijenjeni postupak prikupljanja. U slučaju oštećenja vrećica krvi mora se obavijestiti dobavljača i provesti trend-analiza.

**3. Provjere prije donacije**

Prije uporabe mora se pregledati spremnik za krv kako bi se utvrdila moguća oštećenja, također se mora pregledati sadrži li propisanu količinu i izgled antikoagulantne otopine. Ako se ustanovi da je jedna ili više vrećica u bilo kojem pakiranju neuobičajeno vlažna, sve se vrećice iz pakiranja moraju odbaciti.

Davatelj mora biti ponovno identificiran neposredno prije venepunkcije.

**4. Obilježavanje**

|  |
| --- |
| Laboratorijski uzorci moraju biti uzeti za vrijeme doniranja te odgovarajuće skladišteni prije testiranja (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.2.4).  Potrebno je osmisliti postupak obilježavanja dokumentacije, vrećica krvi i laboratorijskih uzoraka pomoću broja donacije kako bi se izbjegao rizik pogrešne identifikacije i zamjene (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.2.5). |

Laboratorijski uzorci moraju se uzeti prilikom svake donacije. Potrebno je osmisliti postupke za kako bi se rizik od mikrobne kontaminacije prikupljene krvi ili propadanja uzorka smanjio na najmanju moguću mjeru i kako bi se spriječila pogrešna identifikacija donacija i uzoraka.

Za vrijeme donacije krvi spremnik za krv mora, kao i spremnici za uzorke prikupljene za testiranje, biti označen na način kojim će prikupljena donacija biti identificirana na jedinstveni način. Sustav obilježavanja mora biti sukladan relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima.

Donacija krvi mora biti identificirana jedinstvenim identifikacijskim brojem koji je čitljiv ljudskom oku i strojno. Sustav obilježavanja mora omogućavati potpunu sljedivost svih relevantnih podataka o davatelju i donaciji krvi koje je zabilježila banka krvi.

Potrebno je provesti pažljivu provjeru indikatora identiteta davatelja na oznakama koje su izdane za tu donaciju.

Oznaka proizvođača na spremnicima za krv (plastične vrećice za krv i sustavi vrećica) moraju sadržavati sljedeće podatke čitljive okom:

* naziv i adresu proizvođača,
* naziv vrećice za krv i/ili naziv materijala od kojeg je izrađena plastična vrećica za krv,
* naziv, sastav i volumen antikoagulansa ili hranjive otopine (ako postoji),
* kataloški broj proizvoda i serijski broj.

**5. Venepunkcija, uzimanje i miješanje krvi**

**Priprema mjesta venepunkcije**

Na koži, na mjestu venepunkcije ne smije biti nikakvih oštećenja, uključujući ekcem.

Mjesto venepunkcije mora se pripremiti provođenjem točno određenog i validiranog postupka dezinfekcije. Antiseptička otopina mora se potpuno osušiti prije venepunkcije. Prije uvođenja igle pripremljeno područje ne smije se doticati prstima.

Učinkovitost postupka dezinfekcije mora se nadzirati i ukoliko postoje naznake da je manjkav potrebno je poduzeti korektivne radnje.

**Uspješna venepunkcija i ispravno miješanje**

Igla se mora uvesti u venu pri prvom pokušaju.

Druga venepunkcija s novom iglom u drugu ruku je prihvatljiva, pod uvjetom da bakterijska sterilnost sustava nije ugrožena.

Kad se antikoagulantna otopina upotrebljava pri prikupljanju, vrećica za prikupljanje mora se lagano promiješati neposredno nakon početka prikupljanja i u pravilnim razmacima tijekom cijelog razdoblja prikupljanja. Protok krvi mora biti dostatan i neprekinut.

Najdulje vrijeme prikupljanja za prihvat donacije za pripravu krvnih pripravaka mora biti određeno i kontrolirano. Donacije koje traju duže od maksimalnog vremena moraju biti evidentirane i odbijene.

Ako uzimanje krvi traje duže od 12 minuta, krv se ne smije koristiti za pripremu trombocita.

Ako uzimanje krvi traje duže od 15 minuta, plazma se ne smije upotrijebiti za izravnu transfuziju ili pripremu faktora zgrušavanja.

Kad se primjenjuje ručno miješanje, 0, vrećicu krvi treba okrenuti svakih 30-45 sekundi. Kad se upotrebljava automatizirani sustav za miješanje, potreban je odgovarajuće validirani sustav.

Po završetku donacije, broj donacije mora se provjeriti u svim zapisima, vrećicama krvi i laboratorijskim uzorcima. Oznake s brojem određene donacije koje nisu upotrijebljene moraju se uništiti putem kontroliranog postupka. Moraju postojati postupci kojima se sprečava krivo označavanje.

Potrebno je evidentirati svaku aktivnost povezanu s donacijom. To također vrijedi za sve neuspjele donacije, odbijanje davatelja, štetne reakcije i štetne događaje. Ovlaštena osoba koja vodi razgovor mora potpisati zapis o selekciji davatelja i završnu procjenu.

**6. Postupanje s punim vrećicama i uzorcima**

|  |
| --- |
| Nakon prikupljanja krvi, s vrećicama krvi treba postupati tako da se očuva kvaliteta krvi, a temperatura čuvanja i transporta mora biti odgovarajuća za potrebe daljnje prerade (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.2.6).  Mora postojati sustav koji osigurava da se svaka donacija može povezati sa sustavom prikupljanja i priprave u kojem je prikupljena i/ili pripravljena (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.2.7). |

Nakon donacije potrebno je provjeriti postoje li bilo kakva oštećenja spremnika za krv. Nakon odvajanja od davatelja obvezna je potpuno učinkovita metoda zavarivanja cjevčice.

Vrećica krvi i pripadajući uzorci moraju ostati pored kreveta davatelja dok se ne provjeri obilježavanje i utvrdi da je ispravno.

Nakon prikupljanja, vrećice krvi moraju se odmah skladištiti na kontroliranu temperaturu i transportirati do mjesta prerade pri temperaturnim uvjetima koji odgovaraju pripravcima koji će se pripremati. Moraju biti dostupni validacijski podaci koji pokazuju da parametri čuvanja nakon prikupljanja i upotrijebljena metoda transporta održavaju krv unutar određenog temperaturnog raspona cijelo vrijeme tijekom transporta.

**7. Posebni zahtjevi za aferezu**

Za razdvajanje i prikupljanje krvnih sastojaka pomoću staničnih separatora potreban je prostor odgovarajuće veličine, redovito servisiranje i održavanje aparata te odgovarajući obučeno osoblje za rukovanje tim aparatima.

Davatelja se mora pažljivo promatrati za vrijeme postupka, a liječnik upoznat sa svim vidovima afereze mora biti dostupan za asistenciju i pružanje prve pomoći u slučaju štetne reakcije.

Prikupljanje odgovarajuće količine granulocita aferezom zahtijeva premedikaciju davatelja. Potencijalni rizik za davatelja treba usporediti s očekivanom dobrobiti za ciljanog primatelja.

**Vraćanje eritrocita davatelja podvrgnutih ručnoj aferezi**

Budući da je najveća opasnost kod ručne afereze slučajna zamjena dviju vrećica koncentrata eritrocita, za vrijeme njihova centrifugiranja i vraćanja pojedinačnim davateljima mora postojati složeni sustav za identifikaciju.

**8. Skladište arhivskih uzoraka**

Ako se čuvaju arhivski uzorci donacija, onda moraju postojati procedure kojima se određuje njihova uporaba i konačno uništavanje.

**Poglavlje 4.**

**Standardi za pripravu krvnih pripravaka, skladištenje i distribuciju**

**1. Priprava**

|  |
| --- |
| Sva oprema i tehnički uređaji moraju se koristiti u skladu s validiranim postupcima (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.4.1).  Priprava krvnih pripravaka mora se provoditi korištenjem odgovarajućih i validiranih postupaka, uključujući mjere za izbjegavanje rizika od kontaminacije i razvoja mikroba u krvnim pripravcima (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.4.2). |

Prostor koji se upotrebljava za pripravu krvnih pripravaka mora se održavati u čistim i higijenskim uvjetima. Mora se nadzirati opterećenje mikrobnom kontaminacijom na kritičnoj opremi, površinama i u okruženju prostora za pripravu.

Postupci moraju sadržavati detaljnu specifikaciju svih materijala koji mogu utjecati na kvalitetu konačnog krvnog pripravka. Posebice moraju postojati specifikacije za krv i krvne pripravke (međuproizvode i gotove pripravke), početne materijale, aditivne otopine, primarni materijal za ambalažu (vrećice) i opremu.

Moraju postojati razrađeni i validirani postupci za sve aktivnosti priprave. Oni moraju uključivati vremenska ograničenja za pripravu krvnih pripravaka.

Sterilni uređaji za povezivanje moraju se upotrebljavati sukladno validiranom postupku. Potrebno je provjeriti poravnanje nastalog vara kao i njegovu cjelovitost. Nakon validacije, spojevi nastali uz pomoć sterilnih uređaja za povezivanje smatraju se pripravom u zatvorenom sustavu.

**2. Obilježavanje pripravaka i podaci**

|  |
| --- |
| U svim fazama vrećice u kojima se nalazi krv moraju se obilježiti podacima važnim za njihovu identifikaciju. U nedostatku validiranog računalnog sustava za kontrolu statusa prema etiketama moraju se jasno razlikovati odobrene doze krvi i krvnih pripravaka od onih koje nisu odobreni (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.5.1).  Sustav obilježavanje prikupljene krvi, međuproizvoda i gotovih proizvoda i uzoraka mora nepogrešivo identificirati vrstu sadržaja te mora biti u skladu sa zahtjevima za obilježavanje i sljedivost iz članka 14. Direktive 2002/98/EC i Direktive Komisije 2005/61/EC. Oznaka za gotovi krvni pripravak mora biti u skladu sa zahtjevima navedenim u Prilogu III. Direktive 2002/98/EC (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.5.2).  Oznaka za autolognu krv i krvne pripravke također mora biti u skladu s člankom 7 Direktive 2004/33/EC i dodatnim zahtjevima za autologne donacije koji su navedeni u Prilogu IV. ove Direktive (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.5.3). |

Prije uporabe svi krvni pripravci moraju biti obilježeni relevantnim identifikacijskim podacima. Vrsta naljepnice koja će se upotrijebiti kao i metodologija obilježavanja moraju biti određeni u pisanim postupcima. Kritični podaci moraju postojati u strojno čitljivom formatu kako bi se izbjegle greške kod prepisivanja.

Banka krvi odgovorna za pripravu krvnih pripravaka mora dostaviti korisnicima krvnih pripravaka podatke o njihovoj uporabi, sastavu i svim posebnim uvjetima koji nisu navedeni na naljepnici pripravaka.

**3. Puštanje u promet krvnih pripravaka**

|  |
| --- |
| Mora postojati siguran i pouzdan sustav za sprečavanje puštanje u promet svake pojedine doze krvi i krvnog pripravka dok se ne ispune svi obvezatni zahtjevi navedeni u Direktivi 2005/62/EC. Svaka banka krvi mora biti u stanju dokazati da je svaku dozu krvi ili krvnog pripravka službeno pustila u promet ovlaštena osoba. Dokumentacijom se mora dokazati da su prije puštanja u promet krvnog pripravka, svi važeći obrasci i deklaracije, sva relevantna medicinska dokumentacija i svi rezultati testova zadovoljili sve kriterije prihvatljivosti (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.6.1).  Prije puštanja u promet krv i krvni pripravci moraju se administrativno i fizički držati odvojeno od krvi i krvnih pripravaka koji su pušteni u promet. U nedostatku validiranog računalnog sustava za kontrolu statusa naljepnica doze krvi i krvnog pripravka mora jasno razlikovati doze krvi i krvnih pripravaka puštene u promet od onih koje nisu (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.5.1 i Prilog 6.6.2). |

Svaka banka krvi mora biti u stanju dokazati da je ovlaštena osoba odobrila puštanje u promet krvi ili krvnog pripravka i još bolje ako joj je pritom pomogao validirani IT sustav. Specifikacije za puštanje u promet krvnih pripravaka moraju biti definirane, validirane i dokumentirane.

Na mjestima gdje je puštanje u promet predmet podataka dobivenih iz računala, moraju biti ispunjeni sljedeći zahtjevi:

* Računalni sustav mora biti validiran tako da je potpuno siguran u pogledu sprečavanja puštanja u promet krvi ili krvnih pripravaka koji ne ispunjavaju sve kriterije testiranja ili odabira davatelja.
* Ručni unos kritičnih podataka kao što su nalazi laboratorijskih pretraga mora zahtijevati neovisnu verifikaciju od strane druge ovlaštene osobe.
* Računalni sustav mora spriječiti puštanje u promet krvi ili krvnih pripravaka koji se smatraju neprihvatljivim za puštanje u promet. Također mora postojati način da se spriječi puštanje u promet svih budućih donacija od tog davatelja.

Ako ne postoji računalni sustav za kontrolu statusa pripravaka ili u slučaju da dođe do kvara računalnog sustava moraju biti ispunjeni sljedeći zahtjevi:

* Naljepnica krvnog pripravka mora identificirati status pripravka i mora jasno razlikovati pripravak pušten u promet od onog koji nije pušten u promet (u karanteni).
* Evidencija mora pokazati da su prije puštanja u promet svi važeći formulari s izjavom davatelja, relevantna medicinska dokumentacija i rezultati testiranja verificirani od strane ovlaštene osobe.
* Ukoliko su krv ili krvni pripravci pripremljeni od davatelja koji je ranije davao krv, prije puštanja u promet gotovog pripravka potrebno je napraviti usporedbu s prethodnom evidencijom, kako bi bili sigurni da postojeća evidencija vjerno odražava povijest davatelja.

Potrebno je uspostaviti sustav administrativne i fizičke karantene za krv i krvne pripravke kako bi se osiguralo da se ne mogu pustiti u promet dok se ne ispune svi obvezatni zahtjevi.

|  |
| --- |
| U slučaju da se konačni pripravak ne pusti u promet zbog potvrđenog pozitivnog testa na infekciju hepatitisom B, hepatitisom C ili HIV-om 1/2 (Prilog IV. Direktive 2002/98/EC) mora se provesti provjera kako bi se osiguralo da su identificirani i drugi pripravci iz iste donacije krvi te pripravci pripremljeni iz prethodnih donacija istog davatelja. Evidencija o tom davatelju mora se smjesta ažurirati (Direktiva 2005/62/EC Prilog 6.6.3, 6.3.2 i 6.3.3). |

U slučaju da gotovi pripravak ne bude pušten u promet zbog potencijalnog štetnog utjecaja na bolesnikovo zdravlje, svi ostali pripravci moraju biti identificirani i moraju se poduzeti odgovarajuće radnje. Mora se provesti provjera kako bi se osiguralo (ako je relevantno) da su identificirani i drugi pripravci iz iste donacije(a) te pripravci pripremljeni iz prethodnih donacija istog/istih davatelja. Evidencija o davateljima mora se odmah ažurirati kako bi se osiguralo, kad je to potrebno, da davatelj odnosno davatelji ne mogu opet dati krv.

**4. Skladištenje i distribucija**

|  |
| --- |
| Sustav kvalitete banke krvi mora osiguravati da zahtjevi skladištenja i distribucije krvi i krvnih pripravaka namijenjenih za proizvodnju lijekova budu u skladu s Direktivom 2003/94/EC (Direktiva 2005/62/EC Prilog 7.1).  Postupci za skladištenja i distribuciju moraju se validirati kako bi se osigurala kvaliteta krvi i krvnog pripravka tijekom cjelokupnog razdoblja skladištenja te kako bi se isključila zamjena krvnih pripravaka. Sve aktivnosti transporta i skladištenja, uključujući zaprimanje i distribuciju, moraju se definirati u obliku pisanih postupaka i specifikacija (Direktiva 2005/62/EC Prilog 7.2). |

Postupci skladištenja i distribucije moraju se odvijati sigurno i pod nadzorom kako bi se osigurala kvaliteta pripravaka za vrijeme cijelog razdoblja skladištenja i kako bi se isključilo pogrešno označavanje krvnih pripravaka.

Sve radnje transporta i skladištenja uključujući zaprimanje i distribuciju moraju biti definirane pisanim postupcima i specifikacijama.

Uvjeti skladištenja moraju se kontrolirati, nadzirati i provjeravati. Moraju postojati odgovarajući alarmni sustavi koji se redovito provjeravaju, a te provjere moraju biti evidentirane. Moraju biti definirane odgovarajuće radnje kad dođe do aktivacije alarma.

Privremeno skladištenje i transport moraju se provoditi u definiranim uvjetima kako bi se osiguralo ispunjenje specificiranih zahtjeva.

Prije distribucije krvni pripravci moraju proći vizualnu inspekciju.

Mora postojati evidencija o identifikaciji osobe koja distribuira pripravke kao i ustanove koja ih prima.

|  |
| --- |
| Autologna krv i krvni pripravci kao i sastojci krvi prikupljeni i priređeni za specifične namjene moraju se čuvati odvojeno (Direktiva 2005/62/EC Prilog 7.3). |

U prostoru za skladištenje mora postojati učinkovito odvajanje materijala ili pripravaka koji su u karanteni i onih koji su pušteni u promet. Mora postojati odvojen prostor za čuvanje odbijenih pripravaka i materijala.

|  |
| --- |
| Mora se voditi odgovarajuća evidencija zaliha i distribucije (Direktiva 2005/62/EC Prilog 7.4).  Za vrijeme distribucije i transporta pakiranje mora održavati integritet i temperaturu čuvanja krvi i krvnih pripravaka(Direktiva 2005/62/EC Prilog 7.5).  Vraćanje krvi i krvnih pripravaka na zalihu za buduće ponovno izdavanje može se prihvatiti samo kada su ispunjeni svi zahtjevi kvalitete i svi postupci koji se koriste u banci krvi za osiguravanje integriteta krvnih pripravaka (Direktiva 2005/62/EC Prilog 7.6). |

Krvni pripravci ne smiju se vraćati u banku krvi za daljnju distribuciju, osim ako ne postoje postupak za vraćanje krvnih pripravaka koji je reguliran ugovorom i dokumentirani dokaz za svaki vraćeni krvni pripravak o ispunjenim uvjetima skladištenja sukladno ugovoru. Prije daljnje distribucije mora biti evidentirano da je krvni pripravak pregledan prije ponovnog izdavanja.

**5. Ozračivanje krvnih pripravaka**

Postupak ozračivanja mora osigurati to da ni jedan dio pripravka ne primi dozu manju od 25 greja ili veću od 50 greja. Vrijeme izloženosti mora biti određeno kako bi se osiguralo da krv i krvni pripravci prime specificiranu preporučenu minimalnu dozu i da ni jedan dio ne primi više od najveće preporučene doze. Mora se provoditi redovito mapiranja doza ozračenja. Vrijeme izloženosti mora biti standardizirano za svaki izvor iradijacije i ponovno validirano u odgovarajućim intervalima.

Moraju se upotrebljavati indikatori zračenja kao pomoć za razlikovanje ozračene i neozračene krvi i krvnih pripravaka. Definirani postupak mora osigurati odjeljivanje pripravaka koji nisu ozračeni od onih koji su ozračenih.

Eritrocitni krvni pripravci mogu se zračiti do 28 dana nakon uzimanja krvi. Ozračena stanice moraju se upotrijebiti u transfuziji što je ranije moguće, ali najkasnije 14 dana nakon zračenja, a u svakom slučaju ne kasnije od 28 dana nakon uzimanja krvi. U monografijama za specifične pripravke navedeni su još stroži zahtjevi (vidjeti 5. poglavlje).

**6. Uklanjanje leukocita**

Postupci koji se upotrebljavaju za uklanjanje leukocita moraju biti validirani. Validaciju mora provesti banka krvi slijedeći upute proizvođača i prema zahtjevima za uklanjanje leukocita i ostalim aspektima kvalitete pripravaka (uključujući one za frakcionaciju plazme).

Za kontrolu kvalitete mora se koristiti prikladna validirana metoda u brojanju leukocita.

**7. Bakteriološka sigurnost**

Mora postojati sustavni program kojim se osigurava bakteriološka sigurnost postupaka prikupljanja i priprave krvi.

**Poglavlje 5.**

**Monografije pripravaka**

**Dio A. Pripravci pune krvi**

**Dio B. Pripravci eritrocita**

**Dio C. Pripravci trombocita**

**Dio D. Pripravci leukocita**

**Dio E. Pripravci plazme**

**Monografije pripravaka**

**Dio A. Pripravci pune krvi**

**1. Puna krv**

**1. Definicija i svojstva**

*Puna krv* uzima se od prikladnog davatelja koristeći sterilnu i apirogene antikoagulantnu otopinu i kolekcijsku vrećicu. *Puna krv* izvorni je materijal za pripremu pripravaka, za što se uglavnom i koristi. *Puna krv* za transfuziju upotrebljava se bez daljnje prerade.

*Puna krv* za transfuziju ne smije sadržavati klinički značajna iregularna antitijela.

**2. Priprava**

Po definiciji, za pripravu doze pune krvi nije potrebna prerada (nakon donacije).

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5A-1 prikazani su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti* ).

Tablica 5A-1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Volumen | 450 mL ± 50 mL volumen (isključujući antikoagulans)  Nestandardna donacija treba biti označena na odgovarajući način | 1 posto svih doza , a najmanje 4 mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 45 g po dozi | 4 doze mjesečno |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\* Ako je različita od "Sve doza ", učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

**4. Skladištenje i transport**

*Puna krv* za transfuziju mora se čuvati na kontroliranoj temperaturi, odnosno između +2 i +6°C. Vrijeme skladištenja ovisi o upotrijebljenoj antikoagulantnoj/konzervirajućoj otopini. Na primjer, vrijeme skladištenja je 35 dana kada je pohranjena u CPDA-1. Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne prelazi +10°C.

*Puna krv* za pripravu krvnih pripravaka može se čuvati do 24 sata u uvjetima validiranim da održavaju temperaturu između +20 i +24°C što je preduvjet za pripravu trombocitnih pripravaka iz pune krvi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine;
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost *pune krvi* s namijenjenim primateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

Preporučuje se da RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Mikroagregati se formiraju tijekom skladištenja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* anemije bez gubitka volumena krvi;
* preosjetljivosti na plazmu;
* netolerancije zbog aloimunizacije na leukocitne antigene.

Štetne reakcije mogu biti:

* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* preopterećenost željezom.

**2. Puna krv sa smanjenim brojem leukocita**

**1. Definicija i svojstva**

*Puna krv sa smanjenim brojem leukocita* je pripravak dobiven iz pune krvi uklanjanjem leukocita do maksimalnog rezidualnog sadržaja.

*Puna krv sa smanjenim brojem leukocita* sadrži minimalno 43 g hemoglobina.

*Puna krv s smanjenim brojem leukocita* sadrži manje od 1,0x106 leukocita.

**2. Priprava**

Za pripravu pune krvi s smanjenim sadržajem leukocita uglavnom se koristi tehnika filtriranja. Standard je leukofiltracija prije skladištenja unutar 48 sati od donacije.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5A-2 prikazani su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna da kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti ).*

Tablica 5A-2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Volumen | 450 ml ± 50 ml volumen (isključujući antikoagulans)  Nestandardna donacija treba biti označena na odgovarajući način | 1 posto svih doza, a najmanje 4 mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 43 g po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 4 mjesečno |
| Rezidualni leukociti\*\* | <1,0x106 leukocita po dozi | 1 posto svih doza , a najmanje 10 mjesečno |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\*Ako je različita od "sve doza ", učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

\*\*Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

**4. Skladištenje i transport**

*Puna krv s smanjenim brojem leukocita* za transfuziju mora se čuvati na kontroliranoj temperaturi, odnosno između +2 i +6°C. Vrijeme skladištenja ovisi o upotrijebljenoj antikoagulantnoj/konzervirajućoj otopini. Na primjer, vrijeme skladištenja je 35 dana kada je pohranjena u CPDA-1.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne prelazi +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine;
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost *pune krvi* s namijenjenim primateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

Preporučuje se da RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* anemije bez gubitka volumena krvi;
* preosjetljivosti na plazmu.

Štetne reakcije mogu biti:

* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* preopterećenost željezom.

**Monografije pripravaka**

**B dio. Pripravci eritrocita**

**1. Koncentrat eritrocita**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita* dobiva se uklanjanjem većeg dijela plazme iz *pune krvi.*

*Koncentrat eritrocita* također sadrži veći dio leukocita iz pune krvi (otprilike 2,5 do 3,0 x 109 stanica) i promjenjivu količinu trombocita, ovisno o metodi centrifugiranja.

**2. Priprava**

Za pripravu *koncentrata eritrocita,* plazma se iz *pune krvi* uklanja centrifugiranjem.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-1 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti).*

Tablica 5B-1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | 280 ml ± 50 ml | 1 posto svih doza |
| Hematokrit | 0.65-0.75 | 4 doze mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 45 g po dozi | 4 doze mjesečno |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\*Ako nije navedeno "sve doze", učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika od odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat eritrocita* mora se čuvati na kontroliranoj temperaturi između +2 i +6°C. Vrijeme skladištenja ovisi o upotrijebljenoj antikoagulantnoj /

konzervirajućoj otopini. Na primjer, vrijeme skladištenja u CPDA-1 je 35 dana.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne prelazi +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine;
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Mikroagregati se formiraju tijekom skladištenja.

Kompatibilnost koncentrata eritrocita s namijenjenim primateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

Preporučuje se da RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu;
* netolerancije zbog aloimunizacije na leukocitne antigene;
* eksangvinotransfuzija kod novorođenčadi, osim ako se ne dodaje dodatna plazma.

Štetne reakcije mogu biti:

* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* preopterećenost željezom.

**2. Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita (tzv. „buffy-coat“)* je pripravak koji se dobiva uklanjanjem velikog udjela plazme i sloja leukocita i trombocita iz *pune krvi.*

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita* sadrži minimalno 43 g hemoglobina. Hematokrit je između 0,65 i 0,75.

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita* sadrži manje od 1,2 x 109 leukocita i promjenjivi sadržaj trombocita, ovisno o metodi centrifuge.

**2. Priprava**

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita* pripravlja se iz pune krvi centrifugiranjem. Plazma i 20 do 60 ml sloja leukocita i trombocita uklanjaju se iz pune krvi nakon centrifugiranja što uzrokuje gubitak 10 do 30 ml eritrocita iz donirane *pune krvi.* Ostavlja se dovoljna količina plazme kako bi se dobio hematokrit od 0.65 do 0.75 L/L.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-2 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti*).

Tablica 5B-2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | 250 mL ± 50 mL | 1 posto svih doza |
| Hematokrit | 0.65-0.75 | 4 doze mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 43 g po dozi | 4 doze mjesečno |
| Rezidualni leukociti\*\* | <1.2 × 109 po dozi | 4 doze mjesečno |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\*Ako nije navedeno „sve doze“, učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

\*\* Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih jedinica nalazi unutar navedenih vrijednosti.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita* mora se čuvati na kontroliranoj temperaturi između +2 i +6°C. Vrijeme skladištenja ovisi o upotrijebljenoj antikoagulantnoj/ konzervirajućoj otopini. Na primjer, vrijeme skladištenja u CPDA-1 je 35 dana.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne prelazi +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost *koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita* s namijenjenim primateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

Preporučuje se da RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita* ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu (ne mora se odnositi na pripravke s malim sadržajem plazme, osim u slučaju IgA preosjetljivosti);
* eksangvinotransfuzija kod novorođenčadi, osim ako se ne dodaje dodatna plazma.

Štetne reakcije mogu biti:

* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* preopterećenost željezom.

**3. Koncentrat eritrocita u hranjivoj otopini**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita u hranjivoj otopini,* pripravak je eritrocita dobiven uklanjanjem plazme iz pune krvi s naknadnim dodavanjem odgovarajuće hranjive otopine.

*Koncentrat eritrocita u hranjivoj otopini* sadrži minimalno 45 g hemoglobina. Hematokrit je od 0,50 do 0,70 L/L.

*Koncentrat eritrocita u hranjivoj otopini* sadrži veći dio leukocita pune krvi (otprilike 2,5 do 3,0 x 109 stanica) i promjenjivi sadržaj trombocita, ovisno o metodi centrifugiranja.

**2. Priprava**

*Koncentrat eritrocita u hranjivoj otopini* prikuplja se uz uporabu CPD kao antikoagulantne otopine. Nakon centrifugiranja pune krvi, plazma se uklanja, a hranjiva otopina se odmah dodaje eritrocitima i potom pažljivo miješa.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-2 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti*)

Tablica 5B-3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | određuje se ovisno o sustavu koji se koristi | 1 posto svih doza |
| Hematokrit | 0.50-0.70 | 4 doze mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 45 g po dozi | 4 doze mjesečno |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\*Ako nije navedeno „sve doze“, učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat eritrocita u hranjivoj otopini* mora se čuvati se na kontroliranoj temperaturi između +2 i +6°C. Vrijeme skladištenja ovisi o upotrijebljenoj antikoagulantnoj/hranjivoj otopini, a vrijeme čuvanja može se produljiti do dozvoljene granice hranjive otopine.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne prelazi +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Mikroagregati se formiraju tijekom skladištenja.

Kompatibilnost *koncentrata eritrocita u hranjivoj otopini* s namijenjenim primateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu;
* netolerancije zbog aloimunizacije na leukocitne antigene;
* eksangvinotransfuzija kod novorođenčadi, osim ako se ne koristi unutar 5 dana od uzimanja krvi i samo ako se hranjiva otopina zamjenjuje svježe smrznutom plazmom na dan uporabe.

Štetne reakcije mogu biti:

* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* preopterećenost željezom.

**4. Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini,* pripravak je eritrocita koji se pripravlja uklanjanjem većeg dijela plazme i sloja leukocita i trombocita iz *pune krvi,* s naknadnim dodavanjem odgovarajuće hranjive otopine.

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini* sadrži minimalno 43 g hemoglobina. Hematokrit je između 0,50 i 0,70.

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini* sadrži manje od 1,2 x 109 leukocita i promjenjiv sadržaj trombocita, ovisno o metodi centrifugiranja.

**2. Priprava**

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini* pripravlja se iz pune krvi centrifugiranjem. Prilikom priprave uklanja se plazma i 20 do 60 ml sloja leukocita i trombocita, što uzrokuje gubitak od 10 do 30 ml eritrocita od donirane *pune krvi.* Eritrocitima se odmah dodaje hranjiva otopina koja se potom pažljivo miješa.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-4 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti*).

Tablica 5B-4

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | određuje se ovisno o sustavu koji se koristi | 1 posto svih doza |
| Hematokrit | 0.50-0.70 | 4 doze mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 43 g po dozi | 4 doze mjesečno |
| Rezidualni leukociti\*\* | <1.2 × 109 po dozi | 4 doze mjesečno |
| Hemoliza po isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\*Ako nije navedeno „sve doze“, učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

\*\* Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini mora se* čuvati se na kontroliranoj temperaturi između +2 i +6°C. Ovisno o antikoagulantnoj/hranjivoj otopini, vrijeme skladištenja može se produljiti do dozvoljene granice hranjive otopine.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne prelazi +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji abnormalna hemoliza ili druge vrste propadanja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Mikroagregati se formiraju tijekom skladištenja.

Kompatibilnost *koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini* s namijenjenim primateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu;
* netolerancije zbog aloimunizacije na leukocitne antigene;

Štetne reakcije mogu biti:

* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* preopterećenost željezom.

**5. Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita,* pripravak je eritrocita koji se pripravlja iz donacije pune krvi, uklanjanjem leukocita iz *koncentrata* *eritrocita ili koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita* .

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita* sadrži minimalno 40 g hemoglobina. Hematokrit je između 0,50 i 0,70 L/L.

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita* sadrži manje od 1,0 x 109 leukocita.

**2. Priprava**

Općenito se za pripravu koncentrata eritrocita sa smanjenim sadržajem leukocita primjenjuje tehnika filtracije. Standard je leukofiltracija unutar 48 sati nakon donacije.

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita* može se dobiti:

* leukofiltracijom pune krvi, s naknadnim centrifugiranjem i uklanjanjem plazme;
* leukofiltracijom koncentrata eritrocita.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-5 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti*)

Tablica 5B-5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | Određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | određuje se ovisno o sustavu koji se koristi | 1 posto svih doza |
| Hematokrit | 0.50-0.70 | 4 doze mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 40 g po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |
| Rezidualni leukociti\*\* | <1.0 × 106 po jedinici | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\*Ako nije navedeno „sve doze“, učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

\*\* Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita mora se* čuvati na kontroliranoj temperaturi između +2 i +6°C. Vrijeme skladištenja ovisi o upotrebljenoj antikoagulantnoj/hranjivoj otopini može se produljiti do dozvoljene granice hranjive otopine.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne prelazi +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Mikroagregati se formiraju tijekom skladištenja.

Kompatibilnost *koncentrata eritrocita s smanjenim brojem leukocita* s namijenjenim primateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na eritrocitne i HLA (vrlo rijetko) antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost željezom.

**6. Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita****u hranjivoj otopini**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini,* pripravak je eritrocita koji se pripravlja iz donacije pune krvi, uklanjanjem leukocita do maksimalnog rezidualnog sadržaja iz *koncentrata eritrocita u hranjivoj otopini ili koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini*.

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini* sadrže minimalno 40 g hemoglobina. Hematokrit je između 0,50 i 0,70.

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini* sadrže manje od 1,0 x 106 leukocita.

**2. Priprava**

Općenito se za pripravu *koncentrata eritrocita sa smanjenim sadržajem leukocita u hranjivoj otopini* primjenjuje tehnika filtracije. Standard je leukofiltracija unutar 48 sati nakon donacije.

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini* može se dobiti:

* leukofiltracijom pune krvi, s naknadnim centrifugiranjem i uklanjanjem plazme te trenutačnim dodavanjem hranjive otopine koja se potom pažljivo miješa;
* leukofiltracijom *koncentrata eritrocita u hranjivoj otopini* ili *koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini*.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-6 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti*).

Tablica 5B-6

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | Određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog p  robirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Volumen | određuje ovisno o sustavu  koji se koristi | 1 posto svih doza |
| Hematokrit | 0.50-0.70 | 4 doze mjesečno |
| Rezidualni leukociti\*\* | <1.0 × 106 po dozi | 1 posto svih doza,  a najmanje  10 doza mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 40 g po dozi | 1 posto svih doza,  a najmanje  10 doza mjesečno |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\*Ako nije navedeno „sve doze“, učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

\*\* Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini* mora sečuvati na kontroliranoj temperaturi između +2 i +6°C. Vrijeme skladištenja ovisi o upotrebljenoj antikoagulantnoj/hranjivoj otopini i može se produljiti do dozvoljene granice hranjive otopine.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne prelazi +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost *koncentrata eritrocita s smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini* s namijenjenim primateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu (ne mora se odnositi na pripravke s malim sadržajem plazme).

Štetne reakcije mogu biti:

* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na eritrocitne i HLA (vrlo rijetko) antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* preopterećenost željezom.

**7. Koncentrat eritrocita dobiven aferezom**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita dobiven aferezom* pripravak je eritrocita koji se dobiva aferezom od jednog davatelja uporabom uređaja za automatsko odvajanje stanica.

*Koncentrat eritrocita dobiven aferezom* sadrži minimalno 40 g hemoglobina. Hematokrit pripravka je između 0,65 i 0,75 (0,50 do 0,70 ukoliko se koristi hranjiva otopina).

Količina leukocita u *koncentratu eritrocita dobivenog aferezom* može varirati. Ukoliko je lekoreduciran *koncentrat eritrocita dobiven aferezom* sadrži manje od 1,0 x 106 leukocita.

**2. Priprava**

Za pripravu *koncentrata eritrocita dobivenog postupkom afereze* uzima se puna krv od davatelja krvi posebnim uređajem za aferezu te se antikoagulira s otopinom koja sadrži citrat. Plazma se vraća davatelju. Tijekom jednog postupka mogu se prikupiti jedna ili dvije doze *koncentrat eritrocita dobiven aferezom*.

*Koncentrat eritrocita dobiven postupkom afereze* može se upotrebljavati nepromijenjen ili može proći daljnju preradu kao što su leukoredukcija ili dodavanje hranjive otopine.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-7 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti*).

Tablica 5B-7

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | Sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | Sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | Sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | Sve doze |
| Volumen | određuje se ovisno o sustavu  koji se koristi | 1 posto svih doza |
| Hematokrit | 0.65-0.75 | 4 doze mjesečno |
| Hematokrit (ukoliko je u hranjivoj otopini) | 0.50-0.70 | 4 doze mjesečno |
| Hemoglobin | najmanje 40 g po dozi | 4 doze mjesečno |
| Rezidualni  leukociti\*\*(ukoliko su leukoreducirani) | <1 × 106 po dozi | 1 posto svih doza,  a najmanje  10 doza mjesečno |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | 4 doze mjesečno |

\*Ako nije navedeno „sve doze“, učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

\*\* Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat eritrocita dobiven postupkom afereze* mora se čuvati na kontroliranoj temperaturi između +2 i +6°C. Ovisno o antikoagulantnom/hranjivom sustavu otopina vrijeme čuvanja može se produljiti do dozvoljene granice hranjive otopine.

*Koncentrat eritrocita dobiven postupkom afereze* mora se prikupljati i pripravljati u funkcionalno zatvorenom sustavu. Ukoliko se pripravlja ili filtrira u otvorenom sustavu, vrijeme čuvanja ograničeno je na 24 sata pri temperaturi između +2 i +6°C.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku za vrijeme najduljeg vremena transporta od 24 sata temperatura ne pređe +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj(ukoliko se u jednom postupku od istog davatelja prikupi 2 ili više doze, svaki sastojak mora imati jedinstveni identifikacijski broj)
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost *koncentrata eritrocita dobivenog aferezom* sprimateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu (ne mora se odnositi na pripravke s malim sadržajem plazme osim u slučaju IgA preosjetljivosti).

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na eritrocitne i HLA (vrlo rijetko nakon leukoredukcije) antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost željezom.

**8. Oprani koncentrat eritrocita**

**1. Definicija i svojstva**

*Oprani koncentrat eritrocita* dobiva se sekundarnom preradom koncentrata eritrocita ili pune krvi, koja uključuje uzastopno pranje i resuspenziju eritrocita uhranjivoj otopini.

Uklanja se veći dio plazme, leukocita i trombocita. Količina preostale plazme ovisi o postupku pranja. Hematokrit može varirati ovisno o kliničkim potrebama.

**2. Priprava**

Nakon centrifugiranja primarnog pripravka i uklanjanja plazme ili hranjive otopine (ako je primjenjivo i sloja leukocita i trombocita), eritrociti se peru uzastopnim dodavanjem i uklanjanjem hranjive otopine. Postupak centrifugiranja mora provoditi na kontroliranoj temperaturi.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-8 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje zaraznih bolesti*).

Tablica 5B-8

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Volumen | određuje se ovisno o sustavu  koji se koristi | sve doze |
| Hematokrit | 0.65-0.75 | sve doze |
| Hemoglobin | najmanje 40 g po dozi | sve doze |
| Hemoliza na isteku roka valjanosti | < 0,8 posto mase eritrocita | sve doze |
| Sadržaj proteina u konačnom supernatantu | < 0,5 g po dozi | sve doze |

\*Ako nije navedeno „sve doze“, učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

**4. Skladištenje i transport**

*Oprani koncentrat eritrocita* čuva se na kontroliranoj temperaturi između +2 i +6°C.

Kada se za postupak pranja provodi u otvorenim sustavom vrijeme čuvanja nakon pranja mora biti što je kraće moguće i nikada ne duže od 24 sata.

Ukoliko se primjenjuju zatvoreni sustav i odgovarajuća hranjiva otopina, vrijeme čuvanja može se produljiti nakon validacije.

Validirani transportni sustavi moraju osigurati da ni u jednom trenutku temperatura ne pređe +10°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen otopine za pranje,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost *koncentrata eritrocita dobivenog aferezom* sprimateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Koncentrat eritrocita ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu (ne mora se odnositi na pripravke s malim sadržajem plazme osim u slučaju IgA preosjetljivosti).

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na eritrocitne i HLA (vrlo rijetko nakon leukoredukcije) antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa moguć je ako se pripravci čuvaju kraće od 96 sati na +4°C;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* metabolički disbalans kod masivne transfuzije (npr. hiperkalemija);
* preopterećenost željezom.

**9. Krioprezervirani koncentrat eritrocita**

**1. Definicija i svojstva**

*Krioprezervirani koncentrat eritrocita,* pripravak je eritrocita koji se dobiva sekundarnom preradom pripravka koncentrata eritrocita ili pune krvi. Eritrociti se zamrzavaju, koristeći krioprotektivnu otopinu po mogućnosti unutar 7 dana od uzimanja krvi, te pohranjuju na temperaturi od -60 °C do -80 °C ili niže, ovisno o metodi krioprezervacije.

Rekonstituiran *krioprezerviran koncentrat eritrocita* sadrži malu količinu proteina, leukocita i trombocita. Svaka doza *krioprezerviranog koncentrata eritrocita* sadrži minimalno 36 g. hemoglobina i hematokrit između 0,65 i 0,75.

**2. Priprava**

Za pripravu krioprezerviranih koncentrata eritrocita primjenjuju se uglavnom dvije metode. Jedna je metoda s uporabom visoke koncentracije glicerola, a druga s uporabom niske koncentracije glicerola. Obje metode zahtijevaju odvajanje glicerola pranjem.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5B-9 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti*).

Tablica 5B-9

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole\*** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog  probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >185 ml | sve doze |
| Hemoglobin (supernatant)\*\* | <0,2 po dozi | sve doze |
| Hematokrit | 0.65-0.75 | sve doze |
| Hemoglobin | najmanje 36 g po dozi | sve doze |
| Osmolarnost\*\*\* | <340 mOsm/L | 1 posto svih doza a najmanje 4 doze mjesečno. Ako ih je manje, svaka doza. |
| Rezidualni leukociti | <0,1 × 109 po jedinici | 1 posto svih doza a najmanje 4 doze mjesečno. Ako ih je manje, svaka doza. |
| Sterilnost | Sterilno | 1 posto svih doza a najmanje 4 doze mjesečno Ako ih je manje, svaka doza. |

\*Ako nije navedeno „sve doze“, učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti, ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja u procesu, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

\*\*Konačna suspenzijska otopina.

\*\*\* Smatra se da su zahtjevi ispunjenima ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

Budući da krioprezervacija omogućuje dugotrajno čuvanje, uzorci seruma i/ili plazme dobiveni prilikom uzimanja krvi moraju se također pohraniti kako bi se omogućilo naknadno testiranje na novootkrivene biljege zaraznih bolesti kada se pripravci otope za uporabu.

**4. Skladištenje i transport**

*Krioprezerviran koncentrat eritrocita* u smrznutom stanju

*Krioprezerviran koncentrat eritrocita* u smrznutom stanju mora se stalno održavati na:

* -60 °C do -80°C ako su pohranjeni u električnom zamrzivaču kad je primijenjena metoda s visokom koncentracijom glicerola;
* -140 °C do 150°C ako su pohranjeni u tekućem dušiku kad je primijenjena metoda s niskom koncentracijom glicerola.

Vrijeme čuvanja može se produžiti do najmanje 10 godina ako se može osigurati ispravna temperatura čuvanja.

Otopljeni rekonstruirani krioprezerviran *koncentrat eritrocita*

Za razliku od prethodno spomenutog, otopljeni i rekonstruirani *krioprezerviran koncentrat eritrocita* mora se čuvati na temperaturi od +2 do +6°C. Vrijeme čuvanja mora biti što je moguće kraće nakon pranja i nikada ne duže od 24 sata kada je pripravljen u otvorenom sustavu.

Ako transport u smrznutom stanju nije moguće izbjeći, moraju se održavati uvjeti čuvanja. Transport otopljenih rekonstruiranih koncentrata eritrocita ograničen je kratkim vremenom čuvanja. Tijekom transporta moraju se održavati uvjeti čuvanja.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima.

Sljedeći podaci moraju biti sljedljivi za svaku smrznutu dozu:

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv i volumen krioprotektivne otopine,
* dodatni podaci o pripravku (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura čuvanja.

Obilježavanje rekonstruiranih pripravaka

Nakon otapanja i rekonstitucije (pranja) mora se promijeniti datum isteka roka trajanja u novi datum (i vrijeme) isteka roka trajanja, a naziv i volumen krioprotektivne otopine moraju se promijeniti u naziv i volumen hranjive otopine (ako postoji). Sljedeći podaci moraju biti prikazani na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* fenotipovi drugih krvnih grupa osim ABO i RhD (nije obvezno),
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak ne smije koristiti za transfuziju ako postoji povišena hemoliza ili drugi poremećaj,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost *krioprezerviranog koncentrata eritrocita* sprimateljem mora se provjeriti s odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe po mogućnosti ne bi trebale biti transfundirane eritrocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Kada se *krioprezerviran koncentrat eritrocita* pripravlja u otvorenom sustavu povećan je rizik od bakterijskog zagađenja, pa je tijekom transfuzije potreban dodatni nadzor.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na eritrocitne i HLA (vrlo rijetko nakon leukoredukcije) antigene;
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* preopterećenost željezom.

**Monografije pripravaka**

**C dio. Pripravci trombocita**

**1. Koncentrat trombocita, jedna doza**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita, jedna doza,* pripravak je trombocita koji se dobiva iz donacije pune krvi. Sadrži većinu trombocita iz izvorne doze pune krvi suspendirane u plazmi.

*Koncentrat trombocita, jedna doza* sadrži više od 60 x 109 trombocita.

*Koncentrat trombocita, jedna doza* sadrži najviše 0,2 x 109 leukocita ako je pripravljen iz plazme bogate trombocitima odnosno najviše 0,05 x 109 leukocita ako je pripravljen iz sloja leukocita i trombocita.

*Koncentrat trombocita, jedna doza* može se upotrebljavati za infuziju novorođenčadi i male djece. "Standardna doza za odrasle" postiže se transfuzijom 4 do 6 doza koncentrata trombocita.

**2. Priprava**

**Priprava iz plazme bogate trombocitima (*platelet-rich plasma, PRP*)**

Doza pune krvi, pohranjena do 24 sata u uvjetima koji su validirani da održavaju temperaturu između +20°C i +24°C, centrifugira se tako da u plazmi ostane optimalni broj trombocita, a da se broj eritrocita i leukocita smanji do određene razine. Trombociti u plazmi bogatoj trombocitima (PRP) sedimentiraju se snažnim centrifugiranjem (*hard-spin*), supernatant plazma s niskim sadržajem trombocita se uklanja, a ostavi donji sloj od 50-70 ml s trombocitima. Trombociti se potom ostave kako bi se njihove nakupine razdvojile, a nakon toga se resuspendiraju u preostaloj plazmi.

Priprava iz sloja leukocita i trombocita

Doza pune krvi pohranjena do 24 sata u uvjetima koji su validirani da održavaju temperaturu između +20°C i +24°C, centrifugira se tako da se trombociti uglavnom sedimentiraju zajedno s leukocitima u sloju leukocita i trombocita. Sloj leukocita i trombocita se odvaja i dalje obrađuje kako bi se dobio koncentrat trombocita. Pojedinačni slojevi razrjeđuju se s plazmom i centrifugiraju, tako da trombociti ostaju u supernatantu, a eritrociti i leukociti sedimentiraju na dno vrećice.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-1 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Prije izdavanja i transfundiranja ovog pripravka mora se dokazati pojava vrtloženja (*swirling* fenomena), zasnovana na raspršivanju svjetla što ga uzrokuju trombociti normalne morfologije u pokretu.

Tablica 5C-1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole1** |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita2 | >60 x 109 | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti 3  pripravljeni iz sloja leukocita i trombocita  pripravljeni iz plazme bogate trombocitima | <0,05 x 109  <0,2 x 109 | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti4 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 75 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

4 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita, jedna doza* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Najdulje vrijeme skladištenja *koncentrata trombocita, jedna doza* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije.

Za vrijeme transporta temperatura *koncentrata trombocita, jedna doza* mora se održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj; ako su trombociti poolirani, izvorne donacije moraju biti sljedive,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine;
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

*Koncentrat trombocita, jedna doza* ne preporučuje se u slučajevima:

preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* hemolitička transfuzijska reakcija uslijed transfuzije ABO nekompatibilne plazme u pripravku;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* anafilaksija;
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom.

**2. Koncentrati trombocita, *pool***

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrati trombocita, pool,* pripravak je trombocita koji se dobiva iz 4-6 donacija pune krvi. Sadrži većinu trombocita iz pune krvi u terapeutski učinkovitoj količini, suspendirane u plazmi.

*Koncentrat trombocita, pool* sadrži više od 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrati trombocita, pool* sadrži najviše 1 x 109 leukocita.

**2. Priprava**

*Koncentrat trombocita, pool* može se pripraviti:

* izravno iz sloja leukocita i trombocita dobivenog iz pune krvi, što je najbolja metoda;
* sekundarnom preradom, nakon *pooliranja* 4-6 pojedinačnih doza koncentrata trombocita*.*

Priprava iz sloja leukocita i trombocita

Doza pune krvi, pohranjena u uvjetima koji su validirani da održavaju temperature između +20°C i +24°C, centrifugira se tako da se trombociti uglavnom sedimentiraju zajedno s leukocitima u sloju leukocita i trombocita. Sloj leukocita i trombocita se odvaja i dalje obrađuje tako da se 4-6 slojeva leukocita i trombocita koji su kompatibilni u krvnim grupama *poolira* i razrjeđuje s plazmom u sterilnim uvjetima. Nakon pažljivog miješanja *pool* slojeva leukocita i trombocita se centrifugira (*soft-spin*), tako da trombociti ostanu u supernatantu, a eritrociti i leukociti sedimentiraju na dno vrećice. Supernatant s trombocitima odmah se premješta u odgovarajuću vrećicu za pohranjivanje trombocita u sterilnim uvjetima.

Priprava iz pojedinačne doze koncentrata trombocita (*PRP* metoda)

Četiri do šest pojedinačnih doza koncentrata trombocita pripravljenih *PRP* metodom spaja se i poolira. Ako se planira skladištenje duže od 6 sati, *pooliranje* se mora obaviti u sterilnim uvjetima.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-2 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Prije izdavanja i transfundiranje ovog pripravka mora se dokazati pojava vrtloženja (*swirling* fenomena), zasnovana na raspršivanju svjetla što ga uzrokuju trombociti normalne morfologije u pokretu.

Tablica 5C-2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole1** |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita2 | najmanje 2 x 1011 u *poolu* | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti3 | < 1 x 109  u *poolu* | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti4 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 75 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

4 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita, pool* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Najdulje vrijeme skladištenja *koncentrata trombocita, pool* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije.

Vrijeme skladištenja ne smije biti duže od 6 sata kada se za pripravu *koncentrata trombocita, pool* upotrebljava otvoreni sustav.

Za vrijeme transporta temperatura *pooliranih koncentrata trombocita* mora se održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj; ako su trombociti *poolirani*, izvorne donacije moraju biti sljedive,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, broj donacija stavljen u *pool* itd. (ako je primjenjivo),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

*Koncentrat trombocita, pool* ne preporučuje se u slučajevima:

preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija uslijed transfuzije ABO nekompatibilne plazme u pripravku;
* anafilaksija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**3. Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* je leukoreducirani pripravak koji se dobiva iz 4-6 donacija pune krvi. Sadrži većinu trombocita iz pune krvi u terapeutski učinkovitoj količini, suspendirane u plazmi.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* sadrži najviše 1 x 106 leukocita.

**2. Priprava**

*Koncentrat leukocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* leukoreducira se filtracijom. Preporučuje se leukofiltracija prije pohranjivanja, a ne leukofiltracija tijekom ili netom prije transfuzije.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* može se proizvesti:

* izravno iz sloja leukocita i trombocita dobivenog iz pune krvi, što je najbolja metoda;
* sekundarnom preradom, nakon *pooliranja* 4-6 doza pojedinačnih doza koncentrata trombocita.

Priprava sloja leukocita i trombocita

Doza pune krvi, pohranjena uvjetima koji su validirani da održavaju temperaturu između +20°C i +24°C do 24 sata, centrifugira se tako da se trombociti uglavnom sedimentiraju zajedno s leukocitima u sloju leukocita i trombocita. Sloj leukocita i trombocita se odvaja i dalje obrađuje tako da se 4-6 slojeva leukocita i trombocita koji su kompatibilni u krvnim grupama *poolira* i razrjeđuje s plazmom u sterilnim uvjetima. Nakon pažljivog miješanja pool slojeva leukocita i trombocita se centrifugira (*soft-spin*), tako da trombociti ostanu u supernatantu, a eritrociti i leukociti sedimentiraju na dno vrećice. Supernatant s trombocitima odmah se filtrira u odgovarajuću vrećicu za pohranjivanje trombocita u sterilnim uvjetima.

Priprava iz pojedinačne doze koncentrata trombocita (*PRP* metoda)

Četiri do šest doza koncentrata trombocita pripravljenih *PRP* metodom spaja se i *poolira*, nakon toga odmah se filtrira i premješta u odgovarajuću vrećicu za skladištenje trombocita. Priprava se mora obaviti u sterilni uvjetima ukoliko se planira skladištenje duže od 6 sati .

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-3 navedeni su zahtjevi za konačni pripravak. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirling* fenomena), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti ili kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranja ovog pripravka.

Tablica 5C-3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole1** |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita2 | najmanje 2 x 1011 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti3 | < 1 x 106 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti4 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 75 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

4 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Najdulje vrijeme skladištenja *koncentrata trombocita s smanjenim brojem leukocita, pool* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije.

Vrijeme skladištenja ne smije biti duže od 6 sati kada se za pripravu *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* upotrebljava otvoreni sustav.

Za vrijeme transporta temperatura *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* mora se održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj; ako su trombociti *poolirani*, izvorne donacije moraju biti sljedive,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* dodatni podaci o sastojku: ozračen, broj donacija stavljen u *pool* itd. (ako je primjenjivo),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija uslijed transfuzije ABO nekompatibilne plazme u pripravku;
* anafilaksija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* aloimunizacija na HLA (vrlo rijetko nakon leukoredukcije) i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**4. Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini, pool**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini, pool* pripravak je trombocita koji se dobiva iz 4-6 donacija pune krvi. Sadrži većinu trombocita iz pune krvi u terapeutski učinkovitoj količini, suspendirane u smjesi plazme (30-40%) i hranjive otopine (60-70%).

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini, pool* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini, pool* sadrži najviše 0,3 x 109 leukocita.

**2. Priprava**

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini, pool* dobiva se iz sloja leukocita i trombocita*.*

Doza pune krvi, pohranjena u uvjetima koji su validirani da održavaju temperaturu između +20°C i +24°C do 24 sata, centrifugira se tako da se trombociti uglavnom sedimentiraju zajedno s leukocitima u sloju leukocita i trombocita. Sloj leukocita i trombocita se odvaja i dalje obrađuje tako da se 4-6 slojeva leukocita i trombocita koji su kompatibilni u krvnim grupama *poolira* i razrjeđuje s hranjivom otopinom u sterilnim uvjetima. Nakon pažljivog miješanja *pool* slojeva leukocita i trombocita se centrifugira (*soft-spin*),tako da trombociti ostanu u supernatantu, a eritrociti i leukociti sedimentiraju na dno vrećice. Supernatant s trombocitima odmah se prebacuje u odgovarajuću vrećicu za pohranjivanje trombocita u sterilnim uvjetima.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-4 navedeni su zahtjevi za konačni pripravak. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirling* fenomena), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti ili kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranja ovog pripravka.

Tablica 5C-4

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole1** |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | Sve doze |
| Broj trombocita2 | najmanje 2 x 1011 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukocita3 | < 0,3 x 109 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti4 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 75 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

4 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini, pool i* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Najdulje vrijeme skladištenja *koncentrata trombocita u hranjivoj otopini, pool* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana ovisno o vrsti hranjive otopine uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije. Vrijeme skladištenja ne smije biti duže od 6 sati kada se za pripravu *koncentrata trombocita u hranjivoj otopini, pool* upotrebljava otvoreni sustav.

Za vrijeme transporta temperatura *koncentrata trombocita u hranjivoj otopini, pool* mora se održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj; ako su trombociti *poolirani*, izvorne donacije moraju biti sljedive,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, broj donacija koji je stavljen u *pool* itd. (ako je primjenjivo),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je primjenjivo),
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini, pool ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička reakcija zbog anti A protutijela, anti B protutijela u slučaju nekompatibilnih transfuzija;
* anafilaksija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**5. Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, *pool***

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool* je leukoreducirani pripravak trombocita koji se dobiva iz 4-6 donacija pune krvi. Sadrži većinu trombocita iz pune krvi u terapeutski učinkovitoj količini, suspendirane u smjesi plazme (30-40%) i hranjive otopine (60-70%).

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool* sadrži najviše 1,0 x 106 leukocita.

**2. Priprava**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool* dobiva se iz sloja leukocita i trombocita i leukoreducira filtracijom*.* Preporučuje se leukofiltracija prije pohranjivanja, a unutar 6 sati od priprave.

Doza pune krvi, pohranjena uvjetima koji su validirani za održavanje temperature između +20°C i +24°C do 24 sata, centrifugira se tako da se trombociti uglavnom sedimentiraju zajedno s leukocitima u sloju leukocita i trombocita. Sloj leukocita i trombocita se odvaja i dalje obrađuje tako da se 4-6 slojeva leukocita i trombocita koji su kompatibilni u krvnim grupama *poolira* i razrjeđuje s hranjivom otopinom u sterilnim uvjetima. Nakon pažljivog miješanja pool slojeva leukocita i trombocita se centrifugira (*soft-spin*), tako da trombociti ostanu u supernatantu, a eritrociti i leukociti sedimentiraju na dno vrećice. Supernatant s trombocitima odmah se filtrira u odgovarajuću vrećicu za pohranjivanje trombocita u sterilnim uvjetima.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-5 navedeni su zahtjevi za konačni pripravak. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirling* fenomena), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti ili kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranje ovog pripravka.

Tablica 5C-5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole1** |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita2 | najmanje 2 x 1011 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti3 | < 1 x 106 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti4 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 75 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

4 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Najdulje vrijeme skladištenja *koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana ovisno o vrsti hranjive otopine uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije.

Za vrijeme transporta temperatura *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool* mora se održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj; ako su trombociti *poolirani*, izvorne donacije moraju biti sljedive,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, broj donacija stavljen u *pool* itd (ako je prikladno),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool* ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička reakcija zbog anti A protutijela, anti B protutijela u slučaju nekompatibilnih transfuzija;
* anafilaksija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija). Učestalost se smanjuje uporabom leukoreduciranih trombocita prije pohranjivanja;
* aloimunizacija na HLA (vrlo rijetko nakon leukoredukcije) i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**6. Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool**

**1.Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool je* leukoreducirani pripravak koji se dobiva iz 4-6 donacija pune krvi. Sadrži većinu trombocita iz pune krvi u terapeutski učinkovitoj količini, suspendirane u plazmi ili smjesi plazme (30-40%) i hranjive otopine (60-70%). Broj patogena smanjuje se prije pohranjivanja pomoću odobrenog postupka.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool* sadrži najviše 1,0 x 106 leukocita.

Postupak za smanjenje broja patogena u pravilu smanjuje rizik od infekcije virusima koji imaju ovojnicu (kao što su HBV, HCV i HIV) i većinom bakterija, uz iznimku bakterijskih spora, najmanje tisuću puta.

Ovisno o postupku, pokazalo se da neki sustavi za smanjenje broja patogena inaktiviraju limfocite. U tom slučaju nije nužno ozračivanje pripravka kako bi se spriječila reakcija transplantata protiv primatelja povezana s transfuzijom.

**2. Priprava**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool* dobiva se iz nekoliko doza pune krvi kao što je opisano za *koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, pool* i *koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini, pool.*

Postupak za smanjenje broja patogena provodi se prema uputama proizvođača sustava za smanjenje broja patogena.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

Parametri navedeni u tablici 5C-6 moraju se provjeravati s određenom učestalošću. Mora postojati tehnički postupak kojim se osigurava da je postupak iluminacije ispravno izveden. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirling* fenomena), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti ili kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranje ovog pripravka.

Tablica 5C-6

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole1** |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita2 | najmanje 2 x 1011 | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti3 | < 1 x 106 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti4 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 75 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

4 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool* mora se čuvati uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Najdulje vrijeme skladištenja k*oncentrata trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana ovisno o postupku za smanjenje broja patogena i vrsti hranjive otopine.

Za vrijeme transporta *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool* temperatura mora se održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj (izvorne donacije koje čine pool moraju biti sljedive),
* naziv krvnog pripravka i metode za smanjenje broja patogena,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: leukoreduciran, broj donacija stavljen u *pool*,
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena, pool* ne preporučuju se u sljedećim slučajevima:

* kod pacijenata s preosjetljivošću na bjelančevine plazme;
* kod novorođenčadi koja se liječe fototerapijom kada se pripravljaju tretiranjem amotosalenom;
* kod pacijenata za koje se zna da su alergični na sastojke koji se upotrebljavaju ili koji se stvaraju u postupku smanjenja broja patogena;
* RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička reakcija zbog anti A protutijela, anti B protutijela u slučaju nekompatibilnih transfuzija;
* nehemolitičke transfuzijske reakcije (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija). Učestalost javljanja smanjuje se uporabom leukoreduciranih trombocita prije pohranjivanja;
* aloimunizacija na HLA (vrlo rijetko nakon leukoredukcije) i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (TRALI);
* poslijetransfuzijska purpura;
* vrlo je mala vjerojatnost da dođe do prijenosa virusa i bakterija (osim spora). Moguć je prijenos ostalih patogena koji nisu osjetljivi na postupke smanjenja broja patogena;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* anafilaksija i alergijske reakcije uključujući alergiju na sastojke koji su upotrijebljeni ili koji nastaju u postupku smanjena broja patogena.

**7. Koncentrat trombocita dobiven aferezom**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita dobiven aferezom* pripravak je trombocita koji se dobiva aferezom trombocita jednog darivatelja uz primjenu automatiziranog aparat za odvajanje stanica. Sadrži trombocite suspendirane u plazmi u količini koja je terapeutski učinkovita.

*Koncentrat trombocita dobiven aferezom* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita dobiven aferezom* sadrži najviše 0,3 x 109 leukocita.

**2. Priprava**

Za pripravu *koncentrata trombocita dobivenog aferezom* uzima se puna krv od davatelja krvi posebnim uređajem za aferezu, antikoagulira s otopinom koja sadrži citrat, a potom se prikupljaju trombociti.

Za uporabu kod novorođenčadi i male djece *koncentrat trombocita dobiven aferezom* može se podijeliti u nekoliko standardnih pripravaka u sterilnim uvjetima.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-7 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirling* fenomena), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranja ovog pripravka.

Tablica 5C-7

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole**1 |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita | Standardna doza: najmanje 2 x 1011 po pripravku  Za uporabu kod novorođenčadi ili male djece: najmanje 0,5 x 1011 po pripravku | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti2 | < 0,3 x 109 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren(+22°C) na isteku roka valjanosti3 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita dobiven aferezom* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

*Koncentrat trombocita dobiven aferezom* koji će biti pohranjen duže od 6 sati mora se prikupiti i pripraviti u zatvorenom sustavu. Najdulje vrijeme skladištenja za k*oncentrat trombocita dobiven aferezom* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije.

Za vrijeme transporta *koncentrata trombocita dobivenog aferezom temperatura se* mora održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su dva ili više pripravka prikupljeni od davatelja u jednom postupku svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je prikladno),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* relevantni HLA i/ili HPA tip, ako je određen,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Koncentrat trombocita dobiven aferezom ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija uslijed transfuzije ABO nekompatibilne plazme u pripravku;
* anafilaksija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**8. Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobiven aferezom**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobiven aferezom* pripravak je trombocita koji se dobiva aferezom trombocita jednog darivatelja uz primjenu automatiziranog aparat za odvajanje stanica. Sadrži trombocite suspendirane u plazmi u količini koja je terapeutski učinkovita.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobiven aferezom* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobiven aferezom* sadrži najviše 1,0 x 106 leukocita.

**2. Priprava**

Za pripravu *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobivenog aferezom* uzima se puna krv od davatelja krvi posebnim uređajem za aferezu, antikoagulira s otopinom koja sadrži citrat, a potom se prikupljaju trombociti*.* U proces smanjivanja broja leukocita uključeni su centrifugiranje, filtracija i druge mjere. Preporučuje se uklanjanje leukocita prije pohranjivanja (unutar 6 sati nakon priprave ako se izvodi filtracijom).

Za uporabu kod novorođenčadi i male djece *koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobiven aferezom* može se podijeliti u nekoliko standardnih pripravaka u sterilnim uvjetima.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-8 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirling* fenomena), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranja ovog pripravka.

Tablica 5C-8

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole**1 |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita | Standardna doza: najmanje 2 x 1011 po pripravku  Za uporabu kod novorođenčadi ili male djece: najmanje 0,5 x 1011 po pripravku | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti2 | < 1 x 106 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti3 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobiven aferezom* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Koncentrat trombocita dobiven aferezom koji će biti pohranjen duže od 6 sati mora se prikupiti i pripraviti u zatvorenom sustavu. Najdulje vrijeme skladištenja za k*oncentrat trombocita dobiven aferezom sa smanjenim brojem leukocita* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije.

Za vrijeme transporta *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobivenog aferezom* temperatura *se* mora održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su dva ili više pripravka prikupljeni od davatelja u jednom postupku svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je prikladno),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* relevantni HLA i/ili HPA tip, ako je određen,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobiven aferezom* ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija uslijed transfuzije ABO nekompatibilne plazme u pripravku;
* anafilaksija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija). Učestalost javljanja smanjuje se uporabom leukoreduciranih trombocita prije pohranjivanja;
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**9. Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* pripravak je trombocita koji se dobiva aferezom trombocita jednog darivatelja uz primjenu automatiziranog aparat za odvajanje stanica. Sadrži trombocite suspendirane u smjesi plazme (30-40%) i hranjive otopine (60-70%) u količini koja je terapeutski učinkovita.

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* sadrži najviše 0,3 x 109 leukocita.

**2. Priprava**

Za pripravu *koncentrata trombocita u hranjivoj otopini dobivenog aferezom* uzima se puna krv od davatelja krvi posebnim uređajem za aferezu, antikoagulira s otopinom koja sadrži citrat, a potom se prikupljaju trombociti.

Za uporabu kod novorođenčadi i male djece *koncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* može se podijeliti u nekoliko standardnih pripravaka u sterilnim uvjetima.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-9 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirling* fenomena), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti ili kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranja ovog pripravka.

Tablica 5C-9

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole**1 |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HLA ili HPA | prema zahtjevu |  |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita | Standardna doza: najmanje 2 x 1011 po pripravku  Za uporabu kod novorođenčadi ili male djece: najmanje 0,5 x 1011 po pripravku | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti2 | < 0,3 x 109 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti3 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između+20 i +24°C uz stalno miješanje.

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* koji će biti pohranjen duže od 6 sati mora se prikupiti i pripraviti u zatvorenom sustavu. Najdulje vrijeme skladištenja za k*oncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana ovisno o vrsti hranjive otopine uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije.

Za vrijeme transporta *koncentrata trombocita u hranjivoj otopini dobivenog aferezom* temperatura semora održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su dva ili više pripravka prikupljeni od davatelja u jednom postupku, svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je prikladno),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* relevantni HLA i/ili HPA tip, ako je određen,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

*Koncentrat trombocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija zbog anti A protutijela, anti B protutijela u slučaju nekompatibilnih transfuzija;
* anafilaksija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**10. Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* pripravak je trombocita koji se dobiva aferezom trombocita jednog darivatelja uz primjenu automatiziranog aparat za odvajanje stanica. Sadrži trombocite suspendirane u smjesi plazme 30-40%) i hranjive otopine (60-70%) u količini koja je terapeutski učinkovita.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* sadrži najviše 1 x 106 leukocita.

**2. Priprava**

Za pripravu *koncentrata trombocita sa smanjenom brojem leukocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom u hranjivoj* uzima se puna krv od davatelja krvi posebnim uređajem za aferezu, antikoagulira s otopinom koja sadrži citrat, a potom se prikupljaju trombociti. Trombociti su pohranjeni u smjesi plazme i odgovarajuće hranjive otopine. U proces smanjivanja broja leukocita uključeni su centrifugiranje, filtracija i druge mjere. Preporučuje se uklanjanje leukocita prije pohranjivanja (unutar 6 sati nakon priprave ako se izvodi filtracijom).

Za uporabu kod novorođenčadi i male djece *koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* može se podijeliti u nekoliko standardnih pripravaka u sterilnim uvjetima.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5C-10 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirling* fenomena), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti ili kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranja ovog pripravka.

Tablica 5C-10

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole**1 |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HLA i/ili HPA | prema zahtjevu |  |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita | Standardna doza: najmanje  2 x 1011 po pripravku  Za uporabu kod novorođenčadi ili male djece: najmanje 0,5 x 1011 po pripravku | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti2 | < 1 x 106 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren (+22°C) na isteku roka valjanosti3 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Koncentrat trombocita dobiven aferezom koji će biti pohranjen duže od 6 sati mora se prikupiti i pripraviti u zatvorenom sustavu. Najdulje vrijeme skladištenja za k*oncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobivenog aferezom* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana ovisno o vrsti hranjive otopine uz odgovarajuće otkrivanje ili smanjenje bakterijske kontaminacije.

Za vrijeme transporta *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobivenih aferezom u hranjivoj otopini* temperatura se mora održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su dva ili više pripravka prikupljeni od davatelja u jednom postupku, svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je prikladno),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* relevantni HLA i/ili HPA tip, ako je određen,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini dobiven aferezom* ne preporučuje se u slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu; RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija zbog anti A protutijela, anti B protutijela u slučaju nekompatibilnih transfuzija;
* anafilaksija;
* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* aloimunizacija na HLA i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima,
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati,
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**11. Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena dobiven aferezom**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena dobiven aferezom* je leukoreducirani pripravak trombocita koji se dobiva aferezom trombocita jednog darivatelja uz primjenu automatiziranog aparat za odvajanje stanica. Sadrži trombocite suspendirane u smjesi plazme 30-40%) i hranjive otopine (60-70%) u količini koja je terapeutski učinkovita. Naknadno, a prije pohranjivanja pripravak se podvrgava odobrenom postupku za smanjenje broja patogena.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena dobiven aferezom* sadrži najmanje 2 x 1011 trombocita.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena dobiven aferezom* sadrži najviše 1,0 x 106 leukocita.

Postupak za smanjenje broja patogena u pravilu smanjuje rizik od infekcije virusima s ovojnicom (kao što su HBV, HCV i HIV) i većinom bakterija, uz iznimku bakterijskih spora, najmanje tisuću puta.

Ovisno o postupku, pokazalo se da neki sustavi za smanjenje broja patogena inaktiviraju limfocite. U tom slučaju ozračivanje, kako bi se spriječila reakcija transplantata protiv primatelja povezana s transfuzijom, nije potrebno.

**2. Priprava**

Za pripravu *koncentrata trombocita sa smanjenom brojem patogena dobivenog aferezom* uzima se puna krv od davatelja krvi posebnim uređajem za aferezu, antikoagulira s otopinom koja sadrži citrat, a potom se prikupljaju trombociti. Trombociti su pohranjeni u plazmi ili smjesi plazme (30-40%) i hranjive otopine (60-70%). U proces smanjivanja broja leukocita uključeni su: centrifugiranje, filtracija i druge mjere.

Broj patogena smanjuje se prije pohranjivanja pomoću odobrenog postupka.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

Parametri navedeni u tablici 5C-11 moraju se provjeravati s određenom učestalošću. Mora postojati tehnički postupak kojim se osigurava da je postupak iluminacije ispravno izveden. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Demonstracija pojave vrtloženja (*swirlin*g fenomen), koja se temelji na tome da trombociti uredne morfologije u pokretu raspršuju svjetlost, može se izvesti ili kao zaseban postupak kontrole kvalitete ili kao rutinski dio izdavanja i transfundiranja ovog pripravka.

Tablica 5C-11

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole1** |
| ABO, RhD | određivanje grupa | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Volumen | >40 ml po 60 x 109 trombocita | sve doze |
| Broj trombocita2 | najmanje 2 x 1011 | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| Rezidualni leukociti3 | < 1 x 106 po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno |
| pH izmjeren4 (+22°C) na isteku roka valjanosti4 | > 6,4 | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doze mjesečno |

1 Ako nije navedeno "sve doze" učestalost kontrole pokazatelj je najniže učestalosti ali ondje gdje se provodi statistička kontrola procesa za smanjenje rizika odstupanja, ova se učestalost može sukladno tome prilagoditi.

2 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 75 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

3 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

4 Preporučuje se da se pH mjeri u zatvorenom sustavu kako bi se spriječio izlazak CO2. Mjerenja se mogu provoditi i pri drugoj temperaturi, a zatim korigirati.

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena dobiven aferezom* mora se čuvati u uvjetima koji osiguravaju da će vijabilnost i hemostatska aktivnost biti optimalno očuvane.

Temperatura skladištenja mora biti između +20 i +24°C uz stalno miješanje.

Najdulje vrijeme skladištenja *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem patogena dobivenog aferezom* je 5 dana. Skladištenje se može produžiti na 7 dana ovisno o postupku za smanjenje broja patogena i vrsti hranjive otopine.

Za vrijeme transporta *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem patogena dobiven aferezom* temperatura mora se održavati što je bliže moguće preporučenoj temperaturi skladištenja i po primitku pripravak se mora premjestiti na pohranu u preporučenim uvjetima, osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* naziv krvnog pripravka i metode za smanjenje broja patogena,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv i volumen hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: leukoreduciran, broj donacija stavljen u *pool* itd (ako je prikladno),
* volumen krvnog pripravka,
* broj trombocita (prosječan ili točan, što je prikladnije),
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem patogena dobiven aferezom ne preporučuje se u sljedećim slučajevima:

* preosjetljivosti na plazmu;
* kod novorođenčadi koja se liječe fototerapijom kada se pripravljaju tretiranjem amotosalenom;
* kod pacijenata za koje se zna da su alergični na sastojke koji se upotrebljavaju ili koji se stvaraju u postupku smanjenja broja patogena.
* RhD negativni žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocitima od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička reakcija zbog anti A protutijela, anti B protutijela u slučaju nekompatibilnih transfuzija;
* nehemolitičke transfuzijske reakcije (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija). Učestalost javljanja smanjuje se uporabom leukoreduciranih trombocita prije pohranjivanja;
* aloimunizacija na HLA (vrlo rijetko nakon leukoredukcije) i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* vrlo je mala vjerojatnost da dođe do prijenosa virusa i bakterija (osim spora). Moguć je prijenos ostalih patogena koji nisu osjetljivi na postupke smanjenja broja patogena;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* anafilaksija i alergijske reakcije uključujući alergiju na sastojke koji su upotrijebljeni ili koji nastaju u postupku smanjena broja patogena.

**12. Kriokonzervirani koncentrat trombocita**

**1. Definicija i svojstva**

*Krioprezerviran koncentrat trombocita* pripravak je koji se dobiva smrzavanjem *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobivenog aferezom* unutar 24 sata od prikupljanja uz pomoć krioprotektivne otopine.

*Rekonstituiran krioprezerviran koncentrat trombocita* sadrži više od 40% izvornog pripravka.

Ova metoda omogućava duže vrijeme skladištenja koncentrata trombocita od odabranih davatelja i autolognih koncentrata trombocita.

**2. Priprava**

*Krioprezerviran koncentrat trombocita* pripravlja se sekundarnom preradom koncentrata trombocita dobivenog aferezom*.* Pripravak se smrzava unutar 24 sata od prikupljanja uz pomoć krioprotektivne otopine. Za pripravu primjenjuju se uglavnom dvije metode: jedna je metoda s uporabom DMSO (6% w/v), a druga je metoda s uporabom niske koncentracije glicerola (5% m/v).

Prije uporabe trombociti se otapaju, peru i resuspendiraju u (autolognoj) plazmi ili u odgovarajućoj hranjivoj otopini.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

Kao što je navedeno za *koncentrat trombocita dobiven aferezom* (vidjeti tablicu 5C-7) uz sljedeće dodatke i promjene:

Tablica 5C-12

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| Volumen | 50-200 mL | sve doze |
| Broj trombocita | >40% sadržaja trombocita prije smrzavanja | sve doze |

Nakon otapanja *krioprezerviranog koncentrata trombocita* ne može se dokazati pojava vrtloženja (*swirling* fenomen*)*.

**4. Skladištenje i transport**

Trombociti se u smrznutom stanju moraju stalno održavati na:

* -80 °C ako se čuvaju u električnom zamrzivaču,
* -150 °C ako se čuvaju u tekućem dušiku.

Ako je skladištenje produženo na više od godine dana, poželjno je da se čuva na -150°C.

Ako se ne može izbjeći transportiranje u smrznutom stanju, uvjeti skladištenja moraju se održavati za vrijeme transporta.

Otopljeni trombociti moraju se upotrijebiti što je prije moguće nakon otapanja. Ako je potrebno kratko privremeno skladištenje, pripravak se mora čuvati na temperaturi od +20°C do +24°C.

Transport otopljenih trombocita ograničen je kratkim vijekom trajanja tog pripravka. Za vrijeme tog transporta temperatura se mora se održavati što je bliže moguće +20°C do +24°C.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima.

Sljedeći podaci moraju se nalaziti na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije) i moraju biti sljedivi za svaku smrznutu dozu:

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv i volumen krioprotektivne otopine,
* dodatni podaci o pripravku (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura čuvanja.

Obilježavanje rekonstruiranih pripravaka

Nakon otapanja i rekonstitucije (pranja), datum isteka roka valjanosti mora se promijeniti u novi datum (i vrijeme) isteka roka valjanosti, a naziv i volumen krioprotektivne otopine moraju se promijeniti u naziv i volumen hranjive otopine (ako postoji).

Sljedeći podaci moraju biti prikazani na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su dva ili više pripravka prikupljeni od davatelja u jednom postupku, svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum priprave,
* naziv i volumen krioprotektivne otopine,
* naziv krvnog pripravka,
* dodatni podaci o pripravku: leukoreduciran, ozračen, itd (ako je primjenjivo),
* datum ( i vrijeme, kada je to nužno) isteka roka trajanja,
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura čuvanja,
* HLA i/ili HPA tip, ako je određen,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Rezidualna krioprotektivna otopina(npr. DMSO) može biti otrovna.

RhD negativne žene u generativnoj dobi i mlađe osobe ne bi trebale biti transfundirane koncentratima trombocita od RhD pozitivnih davatelja.

Štetne reakcije mogu biti:

* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* hemolitička reakcija zbog anti A protutijela, anti B protutijela u slučaju inkompatibilnih transfuzija, kada se otopljeni trombociti resuspendiraju u plazmi;
* nehemolitičke transfuzijske reakcije (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* aloimunizacija na HLA (vrlo rijetko) i eritrocitne antigene;
* aloimunizacija na HPA antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* reakcija transplantata protiv primatelja (*GvHD*);
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati.

**Monografija pripravaka**

**Dio D. Pripravci plazme**

**1. Svježe smrznuta plazma**

**1. Definicija i svojstva**

*Svježe smrznuta plazma* je pripravak za transfuziju ili frakcioniranje, pripravljen ili iz pune krvi ili iz plazme prikupljene aferezom, te smrznut unutar određenog vremenskog razdoblja i na temperaturu koja adekvatno održava labilne faktore zgrušavanja u funkcionalnom stanju.

*Svježe smrznuta plazma* koja se upotrebljava kao *humana plazma za frakcioniranje* mora zadovoljavati specifikacije monografije Humana plazma za frakcioniranje (0853) Europske farmakopeje.

*Svježe smrznuta plazma* koja se upotrebljava za kliničku primjenu mora zadovoljavati specifikacije navedene u ovome odjeljku (Poglavlje 5, dio D).

U prosjeku mora sadržavati najmanje 70 IU Faktora VIII na 100 ml i barem slične količine drugih labilnih faktora zgrušavanja i prirodnih inhibitora.

Ne smije sadržavati klinički značajna iregularna protutijela.

Pripravak koji je leukoreduciran mora sadržavati manje od 1 x 106 leukocita.

**2. Priprava**

a. Iz pune krvi

Plazma se izdvaja iz pune krvi, koja je prikupljena pomoću vrećice za uzimanje krvi s ugrađenom transfer vrećicama, koristeći snažno centrifugiranje (*hard-spin*) i po mogućnosti unutar 6 sati od uzimanja krvi (i ne više od 18 sati nakon uzimanja krvi ako se doza čuva u hladnjaku). Osim toga, plazma se može odvojiti od plazme bogate trombocitima. Plazma se također može odvojiti od pune krvi koja je odmah nakon doniranja brzo ohlađena posebnim sustavom validiranim da održava temperaturu između + 20 i + 24 °C i koja se čuva na toj temperaturi do 24 sata.

Smrzavanje se mora provoditi u sustavu koji omogućuje potpuno smrzavanje unutar jednog sata na temperaturu ispod – 30 °C. Ako se *svježe smrznuta plazma* pripravlja iz donacije pune krvi uzete u jednostruke vrećice, moraju se primijeniti posebne mjere predostrožnosti u pogledu sterilnosti.

b. Aferezom

*Svježe smrznuta plazma* može se prikupiti aferezom. Proces smrzavanja mora započeti unutar šest sati od završetka postupka u sustavu koji omogućuje potpuno smrzavanje unutar jednog sata na temperaturu ispod – 30 °C. Ondje gdje se koristi posebni sustav validiran za brzo hlađenje plazme na + 20 do + 24 °C i održavanje temperature u tom rasponu, plazma se može čuvati na toj temperaturi do 24 sata prije smrzavanja.

c. Karantenska svježe smrznuta plazma

*Karantenska svježe smrznuta plazma* može se pustiti u promet kada se davatelj ponovno testira, barem na HBsAg, anti HIV i anti HCV, s negativnim rezultatima nakon određenog vremenskog razdoblja koje je određeno kako bi se isključio rizik povezan s *window* periodom. Obično se primjenjuje razdoblje od šest mjeseci. Ono može biti skraćeno ako je provedeno NAT testiranje.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5D-1 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Tablica 5D-1(a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| ABO, RhD1,2 | određivanje grupe  (samo za svježe smrznutu plazmu za kliničku primjenu) | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |

1 Osim ako se ne provodi na punoj krvi kao izvornom pripravku.

2 Osim ako nije namijenjena samo za frakcioniranje.

Tablica 5D-1(b)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| Volumen | Navedeni volumen ± 10 posto | Sve doze |
| Faktor VIII | Prosjek (nakon smrzavanja i otapanja): ne manje od 70 IU faktor VIII na 100 ml | Svaka 3 mjeseca 10 doza u prvom mjesecu skladištenja1 |
| Rezidualne stanice2 | Eritrociti: < 6.0 X 109/L  Leukociti: < 0.1 X 109/L  Trombociti: < 50 X 109/L | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doza mjesečno |
| Ako je leukoreducirana: < 1 x 106 | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno3 |
| Istjecanje | Bez istjecanja u bilo kojem dijelu vrećice.  Zahtijeva vizualni pregled nakon pritiska u plazma ekstraktoru, prije smrzavanja | Sve doze |
| Vizualne promjene | Bez neuobičajene boje ili vidljivih ugrušaka | Sve doze |

1 Točan broj doza koji će se testirati može se odrediti statističkom procesnom kontrolom

2 Određivanje broja stanica treba provesti prije smrzavanja.

3 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

**4. Skladištenje i transport**

Dozvoljena su sljedeća vremena i temperature skladištenja:

* 36 mjeseci na temperaturi ispod - 25 °C
* 3 mjeseca na temperaturi od - 18 °C do - 25 °C

Temperatura skladištenja mora se održavati tijekom transporta. Osim ako nisu namijenjeni za trenutnu primjenu, vrećice se moraju smjesta transportirati u skladište s preporučenom temperaturom.

Kako bi se sačuvali labilni faktori, svježe zamrznuta plazma mora se upotrijebiti što je prije moguće nakon otapanja i ne smije se ponovno smrzavati.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su jedna ili dvije doze prikupljene od darivatelja pri jednom davanju, svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe (samo svježe smrznuta plazma za kliničku primjenu)
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* dodatni podaci o pripravku: leukoreduciran, ozračen, karantenski itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

Nakon otapanja, datum isteka roka valjanosti mora se promijeniti u odgovarajući datum (i vrijeme) isteka roka trajanja. Temperatura skladištenja mora se također promijeniti u skladu s time.

**6. Upozorenja**

Transfuzija ABO nekompatibilnom plazmom može uzrokovati hemolitičku transfuzijsku reakciju.

Svježe smrznuta plazma ne smije se koristiti za bolesnike s preosjetljivošću na proteine plazme.

Prije uporabe, pripravak se mora otopiti u posebnom uređaju za otapanje plazme i provjeriti da li je vrećica neoštećena, kako bi se isključila mogućnost oštećenja i istjecanja plazme. Po završetku otapanja ne smije biti vidljivih neotopljenih precipitata.

Štetne reakcije mogu biti:

* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*)
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.) moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* anafilaksija i alergijske reakcije.

**2. Svježe smrznuta plazma sa smanjenim brojem patogena**

**1. Definicija i svojstva**

Svježe smrznuta plazma sa smanjenim brojem patogena, pripravak je za transfuziju koji se pripravlja iz jedne donacije pune krvi ili plazme prikupljene aferezom, koja se podvrgava postupku inaktivacije patogena i smrzava unutar vremenskog razdoblja i na temperaturu kojima se adekvatno održava labilne faktore zgrušavanja u funkcionalnom stanju.

Svježe smrznuta plazma sa smanjenim brojem patogena koja se upotrebljava za kliničku primjenu mora biti u skladu sa specifikacijama navedenim u ovoj monografiji.

U prosjeku sadrži oko 50 do 70 posto labilnih faktora zgrušavanja i prirodnih inhibitora prisutnih u svježoj nesmrznutoj/otopljenoj plazmi.

Postupak inaktivacije patogena obično smanjuje rizik od infekcije virusima s ovojnicom (kao što su HBV, HCV i HIV) najmanje tisuću puta.

Svježe smrznuta plazma sa smanjenim brojem patogen ne smije sadržavati klinički značajna protutijela.

Pripravak koji je leukoreduciran mora sadržavati manje od 1 x 106 leukocita.

**2. Priprava**

*Svježe smrznuta plazma sa smanjenim brojem patogen* pripravlja se iz plazme dobivene iz pune krvi ili prikupljene aferezom, kako je opisano za *svježe smrznutu plazmu.* Postupak inaktivacije može se provesti prije ili nakon smrzavanja i otapanja plazme.

Postupci smanjenja broja patogena provode se prema uputama proizvođača jednom od sljedećih metoda: tretiranjem metilenskim modrilom, amotosalenom ili riboflavinom[[23]](#footnote-23)6.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5D-2 navode se zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Tablica 5D-2(a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| ABO, RhD1,2 | određivanje grupe  (samo za svježe zamrznutu plazmu za kliničku primjenu) | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |

1 Osim ako se ne provodi na punoj krvi kao izvornom pripravku.

Tablica 5D-2(b)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| Volumen | Navedeni volumen ± 10 posto | Sve doze |
| Faktor VIII | Prosjek: ne manje od 50 IU faktor VIII na 100 mL | Svaka 3 mjeseca 10 doza u prvom mjesecu skladištenja1 |
| Fibrinogen | Prosjek (nakon smrzavanja i otapanja): ≥ 60 % vrijednosti u dozi svježe prikupljene plazme | Svaka 3 mjeseca 10 doza u prvom mjesecu skladištenja1 |
| Rezidualne stanice2 | Eritrociti: < 6.0 X 109/L  Leukociti: < 0.1 X 109/L  Trombociti: < 50 X 109/L | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doza mjesečno |
| Ako je leukoreducirana: < 1 X 106 | 1 posto svih doza, a najmanje 10 doza mjesečno3 |
| Istjecanje | Bez istjecanja u bilo kojem dijelu vrećice.  Zahtijeva vizualni pregled nakon pritiska u plazma ekstraktoru, prije smrzavanja | Sve doze |
| Vizualne promjene | Bez neuobičajene boje ili vidljivih ugrušaka | Sve doze |

1 Točan broj doza koji će se testirati može se odrediti statističkom procesnom kontrolom

2 Određivanje broja stanica treba provesti prije smrzavanja.

3 Smatra se da su zahtjevi zadovoljeni ako se 90 posto testiranih doza nalazi unutar navedenih vrijednosti.

**4. Skladištenje i transport**

Dozvoljena su sljedeća vremena i temperature skladištenja:

* 36 mjeseci na temperaturi ispod - 25 °C
* 3 mjeseca na temperaturi od - 18 °C do - 25 °C
* Temperatura skladištenja mora se održavati tijekom transporta. Osim ako nisu namijenjeni za trenutnu primjenu, vrećice se moraju smjesta transportirati u skladište s preporučenom temperaturom.

Kako bi se sačuvali labilni faktori *svježe zamrznuta plazma sa smanjenim brojem patogena* mora se upotrijebiti što je prije moguće nakon otapanja i ne smije se ponovno smrzavati.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su jedna ili dvije doze prikupljene od darivatelja pri jednom davanju, svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv patogen inaktivirajuće supstance,
* dodatni podaci o pripravku: leukoreduciran, ozračen itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

Nakon otapanja, datum isteka roka valjanosti mora se promijeniti u odgovarajući datum (i vrijeme) isteka roka valjanosti. Temperatura skladištenja mora se također promijeniti u skladu s time.

**6. Upozorenja**

Transfuzija ABO inkompatibilnom plazmom može uzrokovati hemolitičku transfuzijsku reakciju.

*Svježe smrznuta plazma sa smanjenim brojem patogena* ne smije se koristiti u slučajevima:

* kod bolesnika s preosjetljivošću na bjelančevine plazme;
* kod novorođenčadi koja se liječe fototerapijom kada se plazma pripravlja tretiranjem amotosalenom;
* kod pacijenata s manjkom G6PD kada se plazma pripravlja tretiranjem metilenskim modrilom;
* kod pacijenata za koje se zna da su alergični na sastojke koji se upotrebljavaju ili koji se stvaraju u postupku smanjenja broja patogena.
* Prije uporabe pripravak se mora otopiti u posebnom uređaju za otapanje plazme i pažljivo pregledati vrećica kako bi se isključila mogućnost oštećenja i istjecanja plazme. Po završetku otapanja ne smije biti vidljivih neotopljenih precipitata.

Štetne reakcije mogu biti:

* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira. Moguć je prijenos ostalih patogena koji nisu osjetljivi na postupke smanjenja broja patogena;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom;
* anafilaksija i alergijske reakcije uključujući alergiju na sastojke koji su upotrijebljeni ili koji nastaju u postupku smanjena broja patogena.

**3. Krioprecipitat**

**1. Definicija i svojstva**

*Krioprecipitat* je pripravak koji sadrži krioglobuline plazme, dobiven je preradom svježe smrznute plazme i potom koncentriran.

Sadrži veći dio faktora VIII, von Willebrandova faktora, fibrinogena, faktora XIII i fibronektina prisutnih u svježe prikupljenoj i odvojenoj plazmi.

**2. Priprava**

*Svježe smrznuta plazma se* otapa se ili polagano tijekom noći na + 2 do + 6 °C ili brzo „*thaw-siphon*“ tehnikom otapanja. Nakon otapanja pripravak se ponovno snažno centrifugira (*hard spin*) pri istoj temperaturi. Potom se djelomice uklanja supernatant plazma siromašna krioprecipitatom, a sedimentirani krioprecipitat se brzo smrzava.

Kada se krioprecipitat pripravlja iz plazme dobivene iz pune krvi najveći konačni volumen pripravka je 40 ml.

*Svježe smrznuta plazma dobivena aferezom* također se može upotrijebiti kao početni materijal, a konačni se pripravak može dobiti istom metodom smrzavanja/otapanja/ponovnog smrzavanja.

U nekim zemljama se zahtijeva leukoredukcija početnog materijala i/ili inaktivacija virusa i/ili karantena.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5D-3 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Tablica 5D- 3(a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| ABO, RhD1,2 | određivanje grupe  (samo za SSP za kliničku primjenu) | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |

1 Osim ako se ne provodi na punoj krvi kao izvornom pripravku.

2 Osim ako nije namijenjena samo za frakcioniranje.

Tablica 5D-3 (b)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| Volumen | 30-40 ml | sve doze |
| Faktor VII | ≥ 70 IU po dozi | svaka 2 mjeseca:  a. pool od 6 doza miješanih krvnih krupa tijekom prvog mjeseca njihova skladištenja  b. pool od 6 doza miješanih krvnih grupa tijekom zadnjeg mjeseca njihova skladištenja |
| Fibrinogen | ≥ 140 mg po dozi | 1 posto svih doza, a najmanje 4 doza mjesečno |
| Von Willebrandov faktor | > 100 IU po dozi | svaka 2 mjeseca:  a. pool od 6 doza miješanih krvnih krupa tijekom prvog mjeseca njihova skladištenja  b. pool od 6 doza miješanih krvnih grupa tijekom zadnjeg mjeseca njihova skladištenja |

1 Ova tablica namijenjena je za kontrolu kvalitete krioprecipitata dobivenog iz svježe smrznute plazme dobivene iz jedne doze pune krvi. U slučaju da se kao početni materijal upotrebljava svježe smrznuta plazma dobivena aferezom volumen se može razlikovati.

**4. Skladištenje i transport**

Stabilnost *krioprecipitata* u skladištenju ovisi o temperaturi skladištenja. Optimalna temperatura skladištenja je ispod -25 °C.

Dozvoljena su sljedeća vremena skladištenja:

* 36 mjeseci na temperaturi od ili ispod - 25 °C
* 3 mjeseca na temperaturi od - 18 °C do - 25 °C

Temperatura skladištenja mora se održavati tijekom transporta. Bolnička transfuzijska jedinica koja prima pripravak mora osigurati da *krioprecipitat* ostane smrznut tijekom prijevoza. Osim ako nije namijenjen neposrednoj uporabi, *krioprecipitat* se mora smjesta transportirati u skladište na gore navedenu temperaturu.

Prije uporabe *krioprecipitat* se mora otopiti u posebnom uređaju na +37 °C odmah nakon vađenja iz skladišta. Otapanje precipitata treba potaknuti pažljivim rukovanjem tijekom postupka otapanja.

Kako bi se sačuvali labilni faktori, *krioprecipitat* se mora upotrijebiti što prije je moguće nakon otapanja i ne smije se ponovno smrzavati.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su jedna ili dvije doze prikupljene od darivatelja pri jednom davanju, svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO grupa,
* datum priprave,
* datum isteka roka trajanja,
* naziv antikoagulantne otopine,
* dodatni podaci o pripravku: leukoreduciran, ozračen, karantenski itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

Nakon otapanja datum isteka roka valjanosti mora se promijeniti u odgovarajući datum (i vrijeme) isteka roka valjanosti. Temperatura skladištenja mora se također promijeniti u skladu s time.

**6. Upozorenja**

Prije uporabe, pripravak se mora otopiti u posebnom uređaju za otapanje plazme i pažljivo pregledati vrećica kako bi se isključila mogućnost oštećenja i istjecanja sadržaja.

*Krioprecipitat* se ne preporučuje bolesnicima koji su preosjetljivi na proteine plazme.

Štetne reakcije mogu biti:

* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija),
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*)
* mogućnost razvoja inhibitora faktora VIII kod bolesnika s hemofilijom,
* u rijetkim slučajevima zabilježena je hemoliza primateljevih eritrocita zbog visokog titra aloaglutinina kod davatelja
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

**4. Svježe smrznuta plazma bez krioprecipitata**

**1. Definicija i svojstva**

*Svježe smrznuta plazma bez krioprecipitata,* pripravak je pripravljen od *svježe smrznute plazme* odstranjivanjem krioprecipitata.

Sadržaj albumina, imunoglobulina i faktora zgrušavanja jednak je onome u *svježe smrznutoj plazmi,* osim što su koncentracije labilnih faktora V i VIII znatno snižene. Koncentracija fibrinogena je također smanjena u usporedbi sa *svježe smrznutom plazmom.*

**2. Priprava**

Svježe smrznuta plazma bez krioprecipitata je sporedni proizvod u pripravi krioprecipitata iz svježe smrznute plazme.

U nekim zemljama se zahtijeva leukoredukcija početnog materijala i/ili inaktivacija virusa i/ili karantena.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

Kako je navedeno za *svježe smrznutu plazmu* (vidjeti tablicu 5D-1 gore), s dodatnim zahtjevom navedenim u tablici 5D-4 dolje. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Tablica 5D-4

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| Volumen | navedeni volumen ± 10% | sve doze |

**4. Skladištenje i transport**

Stabilnost *svježe smrznute plazme bez krioprecipitata* u skladištenju ovisi o temperaturi skladištenja. Optimalna temperatura skladištenja je ispod -25 °C. Dozvoljena su sljedeća vremena skladištenja:

* 36 mjeseci na temperaturi ispod - 25 °C
* 3 mjeseca na temperaturi od - 18 °C do - 25 °C

Temperatura skladištenja mora se održavati tijekom transporta. Bolnička transfuzijska jedinica koja prima pripravak mora osigurati da *svježe smrznute plazme bez krioprecipitata* ostane smrznuta tijekom prijevoza. Osim ako nije namijenjena neposrednoj uporabi, *svježe smrznute plazme bez krioprecipitata* se mora smjesta transportirati u skladište na gore navedenu temperaturu.

Kako bi se sačuvali labilni faktori, *svježe smrznute plazme bez krioprecipitata* mora se upotrijebiti što je prije moguće nakon otapanja i ne smije se ponovno smrzavati.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj. Ako su jedna ili dvije doze prikupljene od darivatelja pri jednom davanju, svaki pripravak mora imati jedinstveni identifikacijski broj pripravka,
* naziv krvnog pripravka,
* ABO grupa,
* datum priprave,
* naziv antikoagulantne otopine,
* naziv pripravka,
* dodatni podaci o pripravku: leukoreduciran, ozračen, karantenski, s smanjenim brojem patogena itd. (ako je primjenjivo),
* datum isteka roka trajanja,
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* temperatura skladištenja,
* podatak da se pripravak mora davati kroz filter s otvorima od 150-200 µm.

Nakon otapanja datum isteka roka trajanja mora se promijeniti u odgovarajući datum (i vrijeme) isteka roka trajanja Temperatura skladištenja mora se također promijeniti u skladu s time.

**6. Upozorenja**

Transfuzija ABO nekompatibilnom plazmom može uzrokovati hemolitičku transfuzijsku reakciju.

*Svježe smrznuta plazma bez krioprecipitata* ne preporuča se bolesnicima s preosjetljivošću na proteine plazme.

Štetne reakcije mogu biti:

* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos drugih uzročnika koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* preopterećenost krvotoka povezana s transfuzijom.

**Monografije pripravaka**

**Dio E. Pripravci leukocita**

**1. Koncentrat granulocita dobiven aferezom**

**1. Definicije i svojstva**

*Koncentrat granulocita dobiven aferezom,* pripravak je koji sadrži granulocite suspendirane u plazmi, a dobiva se postupkom afereze od jednog davatelja uz primjenu automatiziranog aparat za odvajanje stanica.

Odrasla terapeutska doza *koncentrata granulocita dobivenog aferezom* sadrži između 1,5 x 108 i 3,0 x 108 granulocita/kg tjelesne težine namijenjenog primatelja.

*Koncentrat granulocita dobiven aferezom* ima znatan sadržaj eritrocita, limfocita i trombocita.

*Koncentrat granulocita dobiven aferezom* mora se ozračiti.

**VAŽNA NAPOMENA**

Klinička učinkovitost, indikacija i doziranje transfuzija koncentrata granulocita još nisu utvrđene. Potencijalni davatelji trebaju primiti lijekove prije postupka prikupljanja granulocita, kao i sredstvo za sedimentaciju eritrocita tijekom postupka afereza. Oboje imaju potencijalno ozbiljne nuspojave koje su dolje opisane, stoga je neophodno osigurati informirani pristanak davatelja. Osim poznatih komplikacija koje se mogu pojaviti tijekom rutinske afereze (vidjeti Poglavlja 2 i 3), može doći i do sljedećih nuspojava.

Hidroksietil škrob (HES): djeluje kao ekspander volumena. Davatelji koji su primili HES mogu patiti od glavobolja ili perifernih edema zbog povećanog cirkulacijskog volumena. HES se može akumulirati (što može uzrokovati svrbež), a moguće su i alergijske reakcije.

Kortikosteroidi: mogu primjerice uzrokovati povišen krvni tlak, dijabetes, očnu mrenu i čir na želucu.

G-CSF: najčešća kratkotrajna komplikacija nakon primjene G-CSF-a kod davatelja perifernih matičnih stanica (*PBSC*) su bolovi u kostima, a u vrlo rijetkim slučajevima može doći do rupture slezene i oštećenja pluća. Zabrinutosti zbog razvoja akutne mijeloične leukemije (AML)/mijelodisplazije (MDS) nakon primjene G-CSF-a temelje se prvenstveno na izvješćima o povećanim stopama AML/MDS kod žena s rakom dojke koje su primile kemoterapiju i bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (*SCN*) koji su primili terapiju G-CSF-a. Do danas podaci iz registara iz Europe i Sjedinjenih Američkih Država nisu identificirali nikakav povećani rizik od AML/MDS, uključujući i onaj temeljen na podacima od više od 100 000 zdravih osoba koji su donirali periferne matične stanice i primili G-CSF kao premedikaciju. No, prosječni *follow-up* tih studija manji je od 5 godina.

**2. Priprava**

Davatelji *koncentrata* *granulocita dobivenih aferezom* trebaju premedikacijukortikosteroidima i/ili faktorima rasta. *Koncentrat granulocita dobiven aferezom* prikuplja se od jednog donora postupkom afereze. Kako bi se postigao optimalni prinos prikupljanja (*yield*) potrebna je uporaba sredstva sedimentaciju eritrocita kao što su HES, dekstran niske molekularne težine i modificirana tekuća želatina.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

U tablici 5E-1 navedeni su zahtjevi. Dodatna testiranja mogu biti potrebna kako bi se zadovoljili nacionalni zahtjevi (vidjeti također 9. poglavlje *Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti)*.

Tablica 5E-1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| ABO, RhD | određivanje grupe | sve doze |
| Anti-HIV 1&2 | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HBsAg | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| Anti-HCV | negativan rezultat odobrenog probirnog testa | sve doze |
| HLA (kada je potrebno) | određivanje tipa | prema potrebi |
| Volumen | < 500 ml | sve doze |
| Broj granulocita | postići kliničku dozu: npr. odrasli bolesnik od 60 kg = 0.9-1.8 x 1010 granulocita po pripravku | sve doze |

**4. Skladištenje i transport**

*Koncentrat granulocita dobiven aferezom* nije prikladan za skladištenje i mora se transfundirati što je prije moguće nakon prikupljanja. Skladištenje se mora ograničiti na najkraće moguće razdoblje ukoliko ga je nemoguće izbjeći.

Pripravak se mora transportirati do korisnika u prikladnom spremniku na + 20 i + 24 °C ali bez miješanja.

**5. Obilježavanje**

Obilježavanje mora biti sukladno relevantnom nacionalnom zakonodavstvu i međunarodnim sporazumima. Sljedeći podaci moraju biti navedeni na naljepnici ili letku s podacima o pripravku (što je prikladnije):

* identifikacijski podaci proizvođača,
* jedinstveni identifikacijski broj,
* ABO i RhD grupe,
* datum uzimanja krvi,
* naziv antikoagulantne otopine, hranjive otopine i/ili drugih dodanih sredstava,
* naziv krvnog pripravka,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, itd. (ako je primjenjivo),
* datum isteka roka trajanja (i vrijeme isteka roka valjanosti, kada je potrebno),
* broj granulocita,
* temperatura skladištenja,
* HLA tip (ako je određen),
* podatak da se pripravak mora primijeniti kroz filter od 150-200 µm.

**6. Upozorenja**

Zbog mogućnosti ozbiljnih štetnih reakcija povezanih s prikupljanjem (nuspojave davatelja) i transfuzijom granulocita (nuspojave primatelja), ciljevi transfuzije granulocita moraju se jasno odrediti prije nego što se počne s ciklusom terapije.

S obzirom na značajni sadržaj eritrocita, mora se provjeriti kompatibilnost davateljevih eritrocita s namijenjenim primateljem odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem. RhD negativne žene u generativnoj dobi ne smiju biti transfundirane s *koncentratom granulocita* od RhD pozitivnih davatelja. Ako se moraju upotrijebiti koncentrati od RhD pozitivnih davatelja, mora se razmotriti primjena RhD imunoglobulina sa svrhom prevencije RhD imunizacije.

Kod aloimuniziranih primatelja također treba obratiti pažnju na HLA kompatibilnost.

Koncentrat granulocita dobiven aferezom potrebno je ozračiti.

Za CMV-seronegativne primatelje potrebno je razmotriti mogućnost davanja CMV-seronegativnih pripravaka.

Primjena filtera za uklanjanje mikroagregata ili leukoredukciju je kontraindicirana.

Rizik od štetnih reakcija povećava se s popratnom primjenom amfotericina B.

Štetne reakcije mogu biti:

* nehemolitička transfuzijska reakcija (uglavnom drhtavica, vrućica i urtikarija);
* aloimunizacija na HLA, HPA, HNA i eritrocitne antigene;
* akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*TRALI*);
* poslijetransfuzijska purpura;
* sepsa uzrokovana nehotičnom bakterijskom kontaminacijom;
* prijenos virusa (hepatitisa, HIV-a itd.), moguć je unatoč pažljivom odabiru davatelja i postupcima probira;
* prijenos sifilisa;
* prijenos protozoa (npr. malarije, toksoplazmoze), moguć je u rijetkim slučajevima;
* prijenos drugih uzročnicima koji nisu testirani ili prepoznati;
* citratna toksičnost kod novorođenčadi i pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre;
* akumulacija HES-a kod višestruko izloženih bolesnika.

**Poglavlje 6**

**Standardi za krvne pripravke za intrauterinu i neonatalnu primjenu te primjenu kod male djece**

**Dio A. Pripravci za intrauterinu transfuziju**

**Dio B. Pripravci za neonatalnu eksangvinotransfuziju**

**Dio C. Pripravci (malog volumen) za neonatalnu transfuziju i transfuziju male djece**

Za intrauterinu, neonatalnu transfuziju i transfuziju male djece potrebni su posebno pripravljeni krvni pripravci.

Ti su primatelji osobito skloni komplikacijama citomegalovirusnih infekcija, te su potrebne odgovarajuće mjere kako bi se taj rizik umanjio.

Metode pripreme, skladištenja i primjene tih pripravaka treba validirati kako bi se osiguralo da je unesena količina kalija unutar prihvatljivih granicama.

Ako se pripravci za novorođenčad i malu djecu dijele, svaka podijeljena (satelitska) doza mora imati jedinstven identifikacijski broj koji omogućuje sljedivost do izvorne donacije.

**Standardi za krvne pripravke za**

**intrauterinu i neonatalnu primjenu**

**te primjenu kod male djece**

**Dio A. Pripravci za intrauterine transfuzije**

**1. Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju**

**1. Definicija i svojstva**

Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju pripravak je koncentrata eritrocita za intrauterinu transfuziju.

Hematokrit (Ht) koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju je od 0,70 do 0,85 L/L.

Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita, za intrauterinu transfuziju sadrži manje od 1 X 106 leukocita po dozi.

**2. Priprava**

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* pripravlja se sekundarnom preradom *pune krvi sa smanjenim brojem leukocita*, *koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita* ili *koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini.* Kako bi se postigao zahtijevani hematokrit, medij za skladištenje se dijelom uklanja i/ili mijenja drugom odgovarajućom otopinom.

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* mora biti kompatibilan s majkom i s fetusom. U slučaju da nije poznata krvna grupa fetusa, mora se odabrati 0 RhD negativna doza, osim ako majka ima antitijela koja zahtijevaju uporabu druge krvne grupe. Eritrociti moraju biti antigen negativni na sva značajna protutijela majke.

Pripravak ne smije sadržavati klinički značajna iregularna antitijela.

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* mora se uporabiti unutar pet dana od uzimanja krvi.

*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* mora se ozračiti i uporabiti unutar 24 sata od ozračivanja.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

Kao što je navedeno za izvorni pripravak sa sljedećim dodatnim promjenama prikazanim u Tablici 6A-1.

Tablica 6A-1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| Hematokrit | 0,70-0,85 L/L | sve doze |

**4. Skladištenje i transport**

Uvjeti skladištenja i transporta isti su kao i za izvorne pripravke.

Vrijeme skladištenja ne smije biti duže od 24 sata nakon koncentriranja i ozračivanja, a pripravak se mora uporabiti unutar pet dana od uzimanja krvi.

**5. Obilježavanje**

Osim zahtjeva za izvorni pripravak, dodatni i/ili izmijenjeni zahtjevi za obilježavanje su:

* odgovarajući fenotip krvne grupe ako majka ima protutijela koje nije anti RhD,
* promijenjeni datum i vrijeme priprave,
* promijenjeni datum i vrijeme isteka roka valjanosti,
* naziv antikoagulantne ili hranjive otopine,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, itd. (ako je primjenjivo),
* volumen ili težina krvnog pripravka,
* hematokrit krvnog pripravka.

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost ovog pripravka sa serumom/plazmom majke mora se provjeriti odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem.

Kako bi se izbjegle pretjerane promjene u volumenu krvi potrebno je kontrolirati brzinu transfuzije.

S obzirom da fetus ima povećan rizik od reakcije transplantata protiv primatelja, pripravak treba ozračiti.

Štetne reakcije:

Napomena: Iako se pripravak daje fetusu, štetne reakcije mogu utjecati i na majku.

Opće štetne reakcije navedene su u specifikaciji odgovarajućeg izvornog pripravka.

Osim toga, fetus je posebno osjetljiv na:

* CMV infekciju;
* citratnu toksičnost;
* metabolički poremećaj (npr. hiperkalijemiju);
* preopterećenje krvotoka uzrokovanog transfuzijom.

**2. Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* pripravak je koncentrata trombocita za intrauterinu transfuziju dobiven od jednog darivatelja aferezom ili iz pune krvi.

*Koncentrat trombocita smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* mora biti leukoreduciran, ozračen i može biti hiperkoncentriran.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* sadrži od 45 do 85 x 109 trombocita (prosječno 70 x 109) u 50 do 60 ml medija za suspenziju.

**2. Priprava**

*Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* pripravlja se iz *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita dobivenog aferezom* ili uklanjanjem leukocita iz *koncentrata trombocita dobivenog iz pune krvi* i kada je prikladno donacija se uzima od davatelja s kompatibilnim HPA.

Pripravak se može koncentrirati ako je potrebno uklanjanjem dijela supernatantne otopine centrifugiranjem. Nakon toga mora slijediti razdoblje mirovanja u trajanju od 1 sata.

U slučaju transfuzije trombocita dobivenih od majke mora se smanjiti sadržaj plazme, a trombocite resuspendirati u hranjivoj otopini.

*Koncentrat trombocita sa smanjenim sadržajem leukocita za intrauterinu transfuziju* mora se ozračiti.

**3. Zahtjevi za kontrolu kvalitete**

Kao što je navedeno za izvorni pripravak, sa sljedećim dodatnim standardima prikazanim u Tablici 6A-2.

Tablica 6A-2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| HPA1 | tipiranje | prema potrebi |
| Volumen | 50-60 ml | sve doze |
| Broj trombocita | 45-85 x 109 po dozi | sve doze |

1 HPA tipizacija odabranog davatelja, ne pojedinačnog pripravka.

**4. Skladištenje i transport**

Zahtjevi za skladištenje i transport isti su kao i oni određeni za izvorni pripravak, ali *koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* mora se uporabiti unutar 6 sati nakon bilo kakvog naknadnog postupka koncentriranja.

**5. Obilježavanje**

Osim zahtjeva za izvorne pripravke, dodatni i/ili izmijenjeni zahtjevi za obilježavanje *koncentrata trombocita sa smanjenim brojem leukocita za intrauterinu transfuziju* su:

* ako se pripravci dijele za uporabu kod novorođenčadi i male djece, svaka podijeljena doza mora imati jedinstven identifikacijski broj koji omogućuje sljedivost do izvorne donacije;
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, sa smanjenim sadržajem plazme ili supernatanta itd. (ako je primjenjivo);
* volumen ili težina krvnog pripravka;
* broj trombocita;
* datum i vrijeme isteka roka trajanja.

**6. Upozorenja**

S obzirom da fetus ima povećan rizik od reakcije transplantata protiv primatelja, pripravak treba ozračiti.

Kako bi se izbjegle pretjerane promjene u volumenu krvi potrebno je kontrolirati brzinu transfuzije. Mora se pratiti moguće krvarenje nakon punkcije.

Štetne reakcije:

Napomena: iako se pripravak daje fetusu, štetne reakcije mogu utjecati i na majku.

Opće štetne reakcije navedene su u specifikaciji odgovarajućeg izvornog pripravka.

Osim toga, fetus je posebno osjetljiv na:

* CMV infekciju;
* citratnu toksičnost;
* preopterećenje krvotoka uzrokovanog transfuzijom.

**Standardi za krvne pripravke za intrauterinu i**

**neonatalnu primjenu te primjenu kod male djece**

**Dio B. Pripravci za neonatalnu eksangvinotransfuziju**

**1.** **Puna krv sa smanjenim brojem leukocita za eksangvinotransfuziju**

**1. Definicija i svojstva**

*Puna krv sa smanjenim brojem leukocita za eksangvinotransfuziju* odgovara *punoj krvi sa smanjenim brojem leukocita* sa svojstvima kako je određeno u odgovarajućoj specifikaciji, a transfundira se unutar pet dana od uzimanja krvi.

**2. Priprava**

Ako su majčina protutijela anti RhD specifičnosti, pripravak se pripravlja od 0 RhD negativnih eritrocita. Ako majčina protutijela nisu anti RhD specifičnosti, biraju se eritrociti koji su antigen negativni na sva značajna majčina protutijela.

*Puna krv sa smanjenim brojem leukocita za eksangvinotransfuziju* mora se ozračiti:

* ako postoji podatak o prethodnoj intrauterinoj transfuziji;
* za sve druge bolesnika, osim ako postoje uvjerljivi dokazi koji ukazuju na to da odgađanje može ugroziti klinički ishod.

*Puna krv sa smanjenim sadržajem leukocita, za eksangvinotransfuziju* mora se uporabiti u roku od 24 sata od ozračivanja.

**3. Zahtjevi za kontrolu kvalitete**

Kao što je navedeno za *Puna krv sa smanjenim brojem leukocita*.

**4. Skladištenje i transport**

Skladištenje i transport *pune krvi sa smanjenim brojem leukocita za eksangvinotransfuziju* isti su kao što je opisano u specifikaciji za *punu krv sa smanjenim brojem leukocita.*

Vrijeme skladištenja ne smije biti duže od 24 sata nakon ozračivanja i pet dana od uzimanja krvi.

**5. Obilježavanje**

Dodatni i/ili izmijenjeni zahtjevi za obilježavanje uz one za *punu krv sa smanjenim brojem leukocita* su:

* fenotip krvne grupe ako je protutijelo druge specifičnosti osim anti RhD,
* promijenjeni datum i vrijeme isteka roka trajanja,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, itd. (ako je primjenjivo).

**6. Upozorenja**

Neophodna je kompatibilnost krvne grupe s majčinim protutijelima.

Brzina transfuzije mora se kontrolirati kako bi se izbjegle pretjerane promjene u volumenu krvi.

Štetne reakcije:

Uz štetne reakcije navedene za *punu krv sa smanjenim brojem leukocita,* s obzirom da se eksangvinotransfuziji podvrgava novorođenčad posebnu zabrinutost predstavljaju:

* metabolički poremećaj koji uključuje: citratnu toksičnost, hipokalcijemiju, hiperkalijemiju, hipoglikemiju, hipokalijemiju;
* trombocitopenija;
* infekcija citomegalovirusom;
* bolest transplantata protiv primatelja, osim ako pripravak nije ozračen;
* preopterećenje krvotoka uzrokovano transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija.

**2. Puna krv sa smanjenim brojem leukocita i smanjenim sadržajem plazme za eksangvinotransfuziju**

**1. Definicija i svojstva**

*Puna krv sa smanjenim brojem leukocita i smanjenim sadržajem plazme za eksangvinotransfuziju* je *puna krv za eksangvinotransfuziju* kojoj je uklonjen dio plazme.

**2. Priprava**

Odabire se *puna krv sa smanjenim brojem leukocita* unutar pet dana od uzimanja krvi , a dio plazme se uklanja kako bi se postigao klinički propisan hematokrit.

Ako je majčino protutijelo anti RhD, pripravak se pripravlja od O RhD negativnih eritrocita. Ako majčino protutijelo nije anti RhD, odabiru se antigen negativni eritrociti na sva značajna majčina protutijela.

*Puna krv sa smanjenim brojem leukocita i smanjenim sadržajem plazme za eksangvinotransfuziju* mora se ozračiti:

* ako postoji podatak o prethodnoj intrauterinoj transfuziji;
* za sve druge bolesnika, osim ako postoje uvjerljivi dokazi koji ukazuju na to da odgađanje može ugroziti klinički ishod.

*Puna krv leukoreducirana sa smanjenim brojem leukocita i smanjenim sadržajem plazme za eksangvinotransfuziju* mora se uporabiti u roku od 24 sata od ozračivanja.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

Kao što je navedeno za *punu krv sa smanjenim brojem leukocita* sa sljedećim dodatnim standardima.

Tablica 6B-2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| Hematokrit | kao što je klinički propisano ili lokalno određeno | sve doze |

**4. Skladištenje i transport**

Skladištenje i transport *pune krvi sa smanjenim brojem leukocita i smanjenim sadržajem plazme za eksangvinotransfuziju* isti su kao što je opisano u specifikaciji za *punu krv sa smanjenim brojem leukocita.*

Vrijeme skladištenja ne smije biti duže od 24 sata nakon ozračivanja i 5 dana od uzimanja krvi.

**5. Obilježavanje**

Dodatni i/ili izmijenjeni zahtjevi za obilježavanje uz one za *punu krv sa smanjenim brojem leukocita* su:

* fenotip krvne grupe ako protutijelo nije anti RhD,
* promijenjeni datum i vrijeme isteka roka valjanosti,
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, hematokrit itd. (ako je primjenjivo).

**6. Upozorenja**

Neophodna je kompatibilnost krvne grupe s majčinim protutijelima.

Brzina transfuzije mora se kontrolirati kako bi se izbjegle pretjerane promjene u volumenu krvi.

Štetne reakcije:

Uz štetne reakcije navedene za *punu krv sa smanjenim brojem leukocita,* s obzirom da se eksangvinotransfuziji podvrgava novorođenčad posebnu zabrinutost predstavljaju:

* metabolički poremećaj koji uključuje: citratnu toksičnost, hipokalcijemiju, hiperkalijemiju, hipoglikemiju, hipokalijemiju;
* trombocitopenija;
* infekcija citomegalovirusom;
* bolest transplantata protiv primatelja, osim ako pripravak nije ozračen;
* preopterećenje krvotoka uzrokovano transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija.

**3. Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita suspendiran u svježe smrznutoj plazmi za** **eksangvinotransfuziju**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita**sa smanjenim brojem leukocita suspendiran u svježe smrznutoj plazmi, za eksangvinotransfuziju* je rekonstituiran pripravak dobiven iz *koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita* ili *koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini* kojima se dodaje *svježa zamrznuta plazma*.

**2. Priprava**

Za sekundarnu preradu odabire se *koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita* ili *koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini* unutar pet dana od uzimanja krvi. Supernatant koji sadrži hranjivu otopinu i/ili plazmu uklanja se poslije centrifugiranja, a zatim se dodaje otopljena svježe smrznuta plazma kako bi se postigao klinički propisan hematokrit.

Ako je majčino protutijelo anti RhD, pripravak se pripravlja od O RhD negativnih eritrocita. Ako majčino protutijelo nije anti RhD, odabiru se antigen negativni eritrociti na sva značajna majčina protutijela. Koncentrat eritrocita i svježe zamrznuta plazma moraju biti ABO kompatibilni i s majkom i s djetetom.

Koncentrat eritrocita u svježe smrznutoj plazmi za eksangvinotransfuziju mora se ozračiti:

* ako postoji podatak o prethodnoj intrauterinoj transfuziji;
* za sve druge bolesnika, osim ako postoje uvjerljivi dokazi koji ukazuju na to da odgađanje može ugroziti klinički ishod.

*Koncentrat eritrocita u svježe smrznutoj plazmi za eksangvinotransfuziju* mora se uporabiti u roku od 24 sata od ozračivanja.

**3. Zahtjevi i kontrola kvalitete**

Kao što je navedeno za izvorne pripravke (*Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita, Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini i svježe smrznuta plazma*), uz sljedeće dolje navedene dodatne standarde (Tablica 6B-3).

Tablica 6B-3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjev** | **Učestalost kontrole** |
| Hematokrit | kao što je klinički propisano ili lokalno određeno | sve doze |

**4. Skladištenje i transport**

Skladištenje i transport koncentrata eritrocita u svježe smrznutoj plazmi za eksangvinotransfuziju isti su kao što je navedeno za koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita ili koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini.

Osim toga, vrijeme skladištenja ne smije biti duže od 24 sata nakon što se rekonstituira i ozrači, odnosno 5 dana od uzimanja krvi.

**5. Obilježavanje**

Dodatni i/ili izmijenjeni zahtjevi za obilježavanje uz one za pripravke koji se rekonstituiraju su:

* nov jedinstveni identifikacijski broj prema kojem identifikacijski brojevi izvorne donacije mogu biti sljedivi;
* naziv krvnog pripravka;
* ABO i RhD grupa eritrocita;
* fenotip krvne grupe ako je protutijelo druge specifičnosti osim anti RhD,
* datum i vrijeme priprave;
* novi datum i vrijeme isteka roka trajanja;
* dodatni podaci o pripravku: ozračen, hematokrit, itd. (ako je primjenjivo).

**6. Upozorenja**

Kompatibilnost *koncentrata eritrocita u svježe smrznutoj plazmi za eksangvinotransfuziju* mora se provjeriti s namijenjenim primateljem odgovarajućim prijetransfuzijskim testiranjem. Neophodna je kompatibilnost krvne grupe s majčinim protutijelima.

Brzina transfuzije mora se kontrolirati kako bi se izbjegle pretjerane promjene u volumenu krvi.

Štetne reakcije:

Nuspojave odgovaraju onima za dva konstituirajuća pripravka.

S obzirom da se eksangvinotransfuziji podvrgava novorođenčad posebnu zabrinutost predstavljaju:

* metabolički poremećaj koji uključuje: citratnu toksičnost, hipokalcijemiju, hiperkalijemiju, hipoglikemiju, hipokalijemiju;
* trombocitopenija;
* infekcija citomegalovirusom;
* bolest transplantata protiv primatelja, osim ako pripravak nije ozračen;
* preopterećenje krvotoka uzrokovano transfuzijom;
* hemolitička transfuzijska reakcija.

**Standardi za krvne pripravke za**

**intrauterinu i neonatalnu primjenu**

**te primjenu kod male djece**

**Dio C. Pripravci (malog volumena) za neonatalnu**

**transfuziju i transfuziju male djece**

**1.** **Koncentrat eritrocita malog volumena za transfuziju novorođenčadi i male djece**

**1. Definicija i svojstva**

*Koncentrat eritrocita malog volumena za transfuziju novorođenčadi i male djece,* pripravak je koncentrata eritrocita dobiven iz *koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita; koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini, koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita* ili *koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini.* Pripravak se dijeli u satelitske doze.

Svojstva su ista kao i ona izvornog pripravka.

**2. Priprava**

*Koncentrat eritrocita malog volumena za transfuziju novorođenčadi i male djece* pripravlja se sekundarnom preradom *koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita; koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i trombocita u hranjivoj otopini, koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita ili koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini.* Odabrani pripravak dijeli se na 3 do 8 satelitskih doza pomoću zatvorenog ili funkcionalno zatvorenog sustava.

Pripravak se može ozračiti ako je to klinički indicirano.

**3. Kontrola kvalitete**

Kontrola kvalitete primarnog izvornog pripravka navedena je u specifikaciji odgovarajućeg pripravka. Dodatni zahtjevi za kontrolu kvalitete konačnog pripravka prikazani su u Tablici 6C-1.

Tablica 6C-1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjevi** | **Učestalost kontrole** |
| Volumen | 25-100 ml po dozi | Sve doze |

**4. Skladištenje i transport**

Zahtjevi za skladištenje i transport isti su kao i oni opisani za primarni izvorni pripravak eritrocita. Vrijeme skladištenja ne smije biti duže od vremena za originalni pripravak. Ako se pripravak ozrači mora se uporabiti unutar 48 sati.

**5. Obilježavanje**

Dodatni i/ili izmijenjeni zahtjevi za obilježavanje uz one za primarni koncentrat eritrocita su:

* ako se pripravak dijeli za primjenu kod novorođenčadi i male djece, svaka satelitska doza mora imati jedinstven identifikacijski broj koji omogućuje sljedivost do izvorne donacije;
* naziv krvnog pripravka;
* dodatni podaci o pripravku: ozračen itd. (ako je primjenjivo);
* volumen ili težina pripravka;
* datum i vrijeme isteka roka trajanja.

**6. Upozorenja**

Brzina transfuzije mora se pažljivo kontrolirati.

*Koncentrat eritrocita malog volumena za transfuziju novorođenčadi i male djece malog volumena* ne smije se primijeniti za brzu transfuziju ili transfuziju velikog volumena, osim ako se ne uporabi unutar 5 dana od uzimanja krvi.

Štetne reakcije:

Štetne reakcije odgovaraju onima za primarni pripravak odabran za sekundarnu preradu. Osim toga, kod novorođenčadi i male djece posebnu zabrinutost predstavljaju:

* metabolički poremećaj ( npr. hiperkalijemija kod masivne i brze transfuzije);
* citratna toksičnost;
* preopterećenje krvotoka uzrokovano transfuzijom;
* infekcija citomegalovirusom;
* bolest transplantata protiv primatelja, osim ako pripravak nije ozračen

**Poglavlje 7**

**Standardi za prijeoperacijsko uzimanje autologne krvi**

**1. Pregled**

Prijeoperacijska autologna donacija (PAD) je metoda prikupljanja krvi i krvnih sastojaka od pojedinca koji su namijenjeni isključivo kasnijoj autolognoj transfuziji ili drugoj primjeni na toj istoj osobi, odnosno to je transfuzija u kojoj su davatelj i primatelj ista osoba.

Standardi za alogene donacije pune krvi i krvnih sastojaka također se primjenjuju na PAD i dobivene pripravke, uz sljedeće iznimke pri odabiru darivatelja:

* dob i tjelesna težina,
* razina hemoglobina,
* razina bjelančevina,
* broj trombocita davatelja.

Autologno davanje mora se provesti u banci krvi ili pod njenim nadzorom.

**2. Odabir pacijenata za PAD i prikupljanje krvi**

**1. Uloga liječnika odgovornog za prikupljanje krvi**

Liječnik odgovoran za prikupljanje krvi ima konačnu odgovornost u utvrđivanju da bolesnikovo kliničko stanje dopušta prijeoperacijsko uzimanje krvi.

Ako postoje kontraindikacije za autologno uzimanje krvi, liječnik odgovoran za prikupljanje krvi mora o tome obavijestiti bolesnika i njegovog liječnika .

**2. Informacije za davatelje**

Liječnik odgovoran za prikupljanje krvi mora od bolesnika dobiti pisani informirani pristanak, a bolesnika mora obavijestiti o sljedećem:

* razlozima traženja povijesti bolesti,
* prirodi postupka i njegovim rizicima i prednostima,
* mogućnosti odbijanja i mogućim razlozima za to,
* tome koje se pretrage provode i zašto, te da se prikupljena doza uništava u slučaju pozitivnog nalaza na obvezne mikrobiološke biljege ,
* značenju "informiranog pristanka",
* mogućnosti da prijeoperacijska donacija ne bude dovoljna i da može biti potrebna i alogena transfuzija,
* tome da se neupotrijebljena krv odbacuje i ne upotrebljava za transfuziju drugih bolesnika, te o razlogu zašto je tako.

U slučaju pedijatrijskog bolesnika, informacije se moraju dati djetetu i roditeljima, a roditelji moraju dati pisani informirani pristanak.

**3. Kontraindikacije ili kriteriji za odbijanje**

Aktivna bakterijska infekcija apsolutna je kontraindikacija.

Teška srčana bolest, ovisno o kliničkoj procjeni, relativna je kontraindikacija (vidjeti *Principi*).

Bolesnici koji su pozitivni na biljege zaraznih bolesti (kao i za alogeno davanje) ne smiju biti uključeni u PAD program, osim ako nije dostupna kompatibilna alogena krv.

**3. Priprava, skladištenje i distribucija prijeoperacijski uzetih autolognih krvnih pripravaka**

**1. Određivanje krvne grupe i mikrobiološki probir**

Određivanje krvne grupe i mikrobiološki probir moraju se izvesti sukladno minimalnim zahtjevima za ekvivalentne alogene krvne pripravke.

Bolesnici koji su pozitivni na biljege zaraznih bolesti ne smiju se uključiti u programe prijeoperacijskog uzimanja autologne krvi, osim ako nije dostupna kompatibilna alogena krv.

**2. Priprava**

Autologna krv mora se pripravljati isto kao i ekvivalentni alogeni krvni pripravci.

**3. Obilježavanje**

Osim podataka na oznakama koji su naznačeni za alogene krvne pripravke, na oznakama za autologne donacije mora biti navedeno sljedeće:

* oznaka "AUTOLOGNA DONACIJA",
* oznaka "REZERVIRANO ISKLJUČIVO ZA",
* prezime i ime,
* datum rođenja,
* identifikacijski broj bolesnika.

**4. Skladištenje i rukovanje**

Prijeoperacijski uzeti autologni krvni pripravci moraju se čuvati, transportirati i distribuirati pod istim uvjetima kao i ekvivalentni alogeni krvni pripravci, ali moraju biti od njih jasno odvojeni.

**5. Upozorenja**

Postupci izdavanja moraju obuhvatiti potvrdu identiteta:

* na naljepnicama krvnih pripravaka,
* na pratećoj dokumentaciji,
* uz bolesnički krevet.

Prijetransfuzijske pretrage na biljege zaraznih bolesti moraju se provesti kako je opisano za alogene krvne pripravke.

Autologni krvni pripravci koji nisu upotrijebljeni za transfuziju ne smiju se upotrijebiti za alogenu transfuziju ili za frakcioniranje plazme.

**Poglavlje 8**

**Standardi za imunohematologiju**

**1. Pregled**

Standardi u ovom poglavlju primjenjuju se na imunohematološko testiranje davatelja, donacija i pacijenata, bilo serološkim ili molekularnim metodama.

**2. Odabir i validacija reagensa i metoda**

|  |
| --- |
| Svi postupci laboratorijskog testiranja moraju se validirati prije uporabe (Direktiva 2005/62/EC Dodatak 6.3.1).  Moraju postojati podaci koji potvrđuju prikladnost svakog laboratorijskog reagensa upotrijebljenog pri testiranju uzoraka davatelja i uzoraka krvnih pripravaka (Direktiva 2005/62/EC Dodatak 6.3.4). |

Mogu se upotrebljavati samo oni testni reagensi koje je odgovorna zdravstvena vlast odobrila ili koje nakon procjene smatra prikladnima. U EU takvi se reagensi smatraju *in vitro* dijagnostičkim proizvodima i moraju nositi oznaku CE.

EU Direktiva 98/79/EC svrstava ABO, Rh (C, c, D, E, e) i anti-Kell reagense u popis A Priloga II. Proizvođač takvih reagensa mora imati certificiran cijeli sustav kvalitete od strane ovlaštenog tijela i mora za svaku seriju proslijediti izjavu koja sadrži sve rezultate kontrole.

Serološko testiranje krvnih grupa mora se provoditi sukladno uputama koje proizvođač prilaže uz reagense i opremu za testiranje.

Sve metode i izmjene metoda moraju biti validirane.

Validacija reagensa mora otkriti odstupanja od ustanovljenih minimalnih zahtjeva za kvalitetom (specifikacije).

Prije nabave serije komercijalnih reagensa mora se na uzorcima provesti procjena kvalitete. Potencijalni kupci moraju od potencijalnih dobavljača tražiti da im pruže potpune podatke o validaciji za sve serije reagensa. Svaka serija reagensa mora biti kvalificirana od strane kupca kako bi se dokazala prikladnost za namijenjenu svrhu unutar sustava kojim se koristi za testiranje.

Mora postojati pouzdan proces za transkripciju, uspoređivanje i tumačenje rezultata.

**3. Kontrola kvalitete**

|  |
| --- |
| Kvaliteta laboratorijskih testiranja mora se redovito procjenjivati sudjelovanjem u službenom sustavu ispitivanja stručnosti (*proficiency testing*), kao što je primjerice vanjski program osiguranja kvalitete (Direktiva 2005/62/EC Dodatak 6.3.5). |

Postupci kontrole kvalitete moraju se primijeniti za opremu, reagense i metode koje se koriste za određivanje ABO i RhD krvne grupe, određivanje fenotipa te otkrivanje i identifikaciju aloprotutijela. Učestalost kontrole ovisi o metodi koja se primjenjuje.

**4. Testiranje krvnih grupa donacija/davatelja**

|  |
| --- |
| Svaka se donacija testira u skladu sa zahtjevima navedenim u Prilogu IV Direktive 2002/98/EC (Direktiva 2005/62/EZ Prilog 6.3.2).  Serološko testiranje krvnih grupa mora uključivati postupke za testiranje specifičnih grupa davatelja (npr. davatelji koji prvi put daruju krv, davatelji koji su primili transfuziju) (Direktiva 2005/62/EZ Prilog 6.3.6). |

**1. ABO i RhD**

* ABO i RhD testiranje mora se provesti na svim donacijama osim na plazmi namijenjenoj frakcioniranju
* Obilježavanje ABO i RhD na krvnim pripravcima za sve davatelje koji daruju krv po prvi put mora se temeljiti na rezultatima dvaju nezavisnih testova za određivanje ABO/ RhD. Barem jedna od pretraga za određivanje ABO mora uključivati eritrotest.
* ABO i RhD krvna grupa mora biti provjerena na svakoj idućoj donaciji, te se mora napraviti usporedba s prethodno određenim krvnim grupama.
* Ako se otkrije nepodudarnost, sporni krvni pripravci ne smiju se pustiti u promet sve dok se nepodudarnost nedvosmisleno ne riješi.
* Nakon pozitivnog RhD testa, doza se mora označiti kao „RhD pozitivna“. Negativni RhD test treba potvrditi daljnjim testiranjem na slabi D i varijante D antigena. Pripravak se može označiti kao „RhD negativan“ samo ako je rezultat dodatnog testiranja davatelja negativan.

**2. Dodatno određivanje krvnih grupa**

Ako se provodi dodatno određivanje krvnih grupa, prije ispisa potvrđenog fenotipa na naljepnici, test se mora provesti najmanje dvaput. Jedan od rezultata može potjecati iz dokumentacije davatelja.

**3. Testiranje iregularnih protutijela**

Svi davatelji koji prvi put daruju krv te višestruki i redoviti davatelji koji su od posljednjeg davanja primili transfuziju ili bili trudni moraju se testirati na klinički značajna iregularna eritrocitna protutijela.

**5. Određivanje krvne grupe bolesnika**

ABO i RhD krvna grupa, a po potrebi i druge krvne grupe moraju se odrediti na uzorku bolesnikove krvi prije izdavanja pripravaka za transfuziju. U hitnom slučaju, kada odgađanje može ugroziti život, pripravci se mogu izdati prije nego su gotovi svi rezultati određivanja krvnih grupa i probirnog testiranja na protutijela. U tim situacijama, testiranje se mora dovršiti što je prije moguće.

Uzorak bolesnikova seruma/plazme upotrijebljen za provjeru podudarnosti i/ili probirno testiranje na protutijela mora se čuvati određeno razdoblje (duljinu razdoblja određuju nacionalni propisi).

**1. Određivanje krvne grupe**

Laboratorij mora imati pouzdan i validiran postupak za određivanje krvne grupe, koji uključuje učinkovit mehanizam za provjeravanje točnosti podataka u trenutku izdavanja nalaza krvne grupe i drugih seroloških nalaza koji će se uvrstiti u podatke o bolesniku

**2. Provjera podudarnosti**

Podudarnost između eritrocita davatelja i primateljeve plazme ili seruma mora se osigurati u slučaju transfuzije pripravaka koji sadrže količine eritrocita koje su vidljive golim okom.

Kada su u krvotoku bolesnika prisutna klinički značajna eritrocitna aloprotutijela, kada god je moguće, za transfuziju se moraju odabrati eritrociti koji nemaju odgovarajuće antigene. Prije izdavanja koncentrata eritrocita za transfuziju mora se provesti serološka provjera podudarnosti između eritrocita davatelja i plazme ili seruma primatelja.

Za bolesnike koji su tijekom zadnja tri mjeseca dobili transfuziju ili bili trudni provjera podudarnosti mora se provesti na uzorku koji se uzima najranije 4 dana prije predviđene transfuzije .

**3. Određivanje krvne grupe i probirno testiranje**

Postupak određivanja krvne grupe i probirnog testiranja kada se provode kao zamjena za provjeru podudarnosti moraju uključivati:

* pouzdan i validiran postupak provjere, po mogućnosti računalni, prije izdavanja eritrocita;
* testne eritrocite koji obuhvaćaju sve antigene, po mogućnosti s homozigotnom ekspresijom za klinički značajna aloprotutijela;
* dovoljno osjetljive tehnike za otkrivanje klinički značajnih eritrocitnih aloprotutijela;
* laboratorijsku dokumentaciju o provedenim testovima i odredištu svih doza s kojima se rukuje (uključujući identifikacijske podatke bolesnika).

**Poglavlje 9**

**Standardi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti**

**1. Odabir i validacija testova na biljege zaraznih bolesti**

|  |
| --- |
| **Sva laboratorijska testiranja moraju biti validirana prije primjene (Direktiva 2005/62/EC Dodatak 6.3.1).**  **Svaka donacija mora proći testiranje, u skladu sa zahtjevima iz Dodatka IV Direktive 2002/98/EC (Direktiva 2005/62/EC Dodatak 6.3.2).**  **Moraju postojati podaci koji potvrđuju prikladnost svakog laboratorijskog reagensa upotrijebljenog za testiranje uzoraka darivatelja i uzoraka krvnih pripravaka (Direktiva 2005/62/EC Dodatak 6.3.4).**  **Kvaliteta laboratorijskog testiranja mora se redovito procjenjivati sudjelovanjem u službenom sustavu ispitivanja stručnosti (*proficiency testing*) laboratorija, kao što je vanjski program osiguranja kvalitete (Direktiva 2005/62/EC Dodatak 6.3.5).** |

Mogu se upotrebljavati samo oni testovi koje su odgovorne zdravstvene vlasti odobrile ili koje nakon procjene smatra prikladnima. U EU, takvi se reagensi smatraju *in vitro* dijagnostičkim proizvodima i moraju nositi oznaku CE. EU Direktiva 98/79/EC svrstava probirne testove na HIV, HTLV, hepatitis B i hepatitis C u popis A. Proizvođač mora imati certificiran cijeli sustav kvalitete od strane ovlaštenog tijela i mora za svaku seriju proslijediti izjavu koja sadrži sve rezultate kontrole.

Probirno testiranje biljega zaraznih bolesti mora se provoditi sukladno uputama koje proizvođač prilaže uz reagense i opremu za testiranje.

Sve laboratorijske analize i sustavi za probirno testiranje biljega zaraznih bolesti, uključujući svaku vrstu nadogradnje od strane proizvođača, a kojima se koriste banke krvi, moraju se validirati prije uvođenja kako bi se osigurala usklađenost s namjeravanom uporabom testa.

Minimalni je zahtjev ispravno određivanje negativnih i pozitivnih kontrola, prema i u skladu s uputama proizvođača.

**2. Obvezno serološko probirno testiranje**

Minimalno obvezno serološko probirno testiranje davatelja uključuje testove na:

* protutijela na HIV-1 (anti HIV-1) i HIV-2 (anti HIV-2), uključujući tipove (npr. HIV-1 tip O),
* protutijela na virus hepatitisa C (anti HCV) određivanje površinskog antigena virusa hepatitisa B (HBsAg), koje će otkriti najmanje 0,13 IU/ml HBsAg-a.

Moraju biti uspostavljene odgovarajuće mjere kontrole kvalitete probirnog testiranja biljega zaraznih bolesti. Specifični zahtjevi prikazani su u Tablici 9-1.

Tablica 9-1. Kontrola kvalitete obveznih seroloških probirnih testiranja

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjev** | **Učestalost kontrole** |
| Osjetljivost probirnog testa za anti HIV 1/2 | otkrivanje slabo pozitivnog seruma1 | svaka pločica/*run* |
| Osjetljivost probirnog testa za anti HCV | otkrivanje slabo pozitivnog seruma1 | svaka pločica/*run* |
| Probirni test na HBsAg | otkrivanje standarda od 0,5 IU/mL | svaka pločica/*run* |

1 Gdje je moguće, slabo pozitivna kontrola ne bi trebala biti od proizvođača testa.

Laboratoriji koji provode testiranje donacija na zarazne bolesti moraju sudjelovati u redovitom vanjskom programu osiguranja kvalitete.

**3. Dodatni serološki probirni testovi**

Nacionalna tijela također mogu zahtijevati dodatna probirna testiranja kao što je *Treponema pallidum* hemaglutinacijski test (TPHA) ili ELISA za sifilis, protutijelo na humani limfotropni virus T stanica tipa I (anti HTLV-1) i II (anti HTLV -2), protutijelo na antigen jezgre virusa hepatitisa B (anti HBc).

Moraju biti uspostavljene odgovarajuće mjere kontrole kvalitete probirnog testiranja biljega zaraznih bolesti. Specifični zahtjevi prikazani su u Tablici 9-2.

Tablica 9-2. Kontrola kvalitete dodatnih seroloških probirnih testiranja

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjev** | **Učestalost kontrole** |
| Sifilis: TPHA ili ELISA | otkrivanje slabo pozitivnog seruma1 | svaka pločica/*run* |
| Probirni test za anti HTLV I/II | otkrivanje slabo pozitivnog seruma1 | svaka pločica/*run* |
| Probirni test za anti HBc | otkrivanje slabo pozitivnog seruma1 | svaka pločica/*run* |

1 Gdje je moguće, slabo pozitivna kontrola ne bi trebala biti od proizvođača testa.

**4. Upravljanje reaktivnim rezultatima u serološkim probirnim testiranjima**

Moraju postojati jasno definirane procedure kojima će se rješavati neusklađeni rezultati i koje će osigurati da krv i krvni pripravci koji imaju opetovano reaktivne rezultate u serološkom probirnom testiranju na infekciju virusima spomenutim u Dodatku IV Direktive 2002/98/EC budu isključeni iz terapeutske primjene i skladišteni zasebno, na za to namijenjenom prostoru. Mora se provesti odgovarajuće potvrdno testiranje. U slučaju potvrđeno pozitivnih rezultata, obvezna je provedba odgovarajućeg postupanja s davateljem, uključujući pružanje informacija davatelju i postupak praćenja (*follow-up*) davatelja (direktiva 2005/62/EC Dodatak 6.3.3).

Inicijalno reaktivne donacije moraju se ponovno testirati u duplikatu pomoću istog testa. Ukoliko je ijedan od ponovljenih testova reaktivan, donacija se smatra ponovljeno reaktivnom. Donacija se ne smije upotrijebiti za transfuziju ili proizvodnju lijekova. Uzorci donacije šalju se certificiranom/akreditiranom referentnom laboratoriju za potvrdu.

Moraju se uspostaviti algoritmi koji omogućuju dosljedno rješavanje opetovano reaktivnih donacija. U slučaju da se ponovljeno reaktivna donacija potvrdi kao pozitivna, davatelja se o tome mora obavijestiti te se mora uzeti novi uzorak kako bi se ponovno potvrdili rezultati i identitet darivatelja. Rezultati potvrdnog testiranja koji predstavljaju dokaz o aktivnoj zarazi moraju se prodiskutirati s davateljem, a davatelj se mora isključiti iz davalaštva i uputiti na odgovarajuću skrb.

Gore navedena pravila ne odnose se nužno na sve donacije koje su bile opetovano reaktivne na anti HBc. Dodatna testiranja, npr. na HBs protutijela i/ili HBV DNK mogu omogućiti da se neke opetovano reaktivne donacije upotrijebe za liječenje.

U slučaju da se potvrđena HBV, HCV ili HIV infekcija dokaže kod višestrukog davatelja, banka krvi mora poduzeti *look back* postupak za prethodne potencijalno infektivne donacije. Takav *look back* postupak mora uključivati sljedeće institucije:

* Banka krvi mora obavijestiti bolnicu u pisanom obliku o slučaju i savjetovati ju da pronađe primatelja spornih krvnih pripravaka te da obavijesti liječnika koji je proveo transfuziju o potencijalno infektivnoj transfuziji.
* Relevantna organizacija za frakcioniranje plazme mora biti obaviještena.
* Ako se potvrdi da je primatelj pozitivan na spomenutu infekciju, incident se mora prijaviti državnom sustavu za hemovigilanciju i/ili nadležnom tijelu.

**5. NAT testiranje (tehnika probira nukleinske kiseline)**

Ako je uvjet nacionalnih nadležnih tijela za puštanje u promet krvnih pripravaka testiranje tehnikom umnožavanja nukleinske kiseline (NAT), NAT testovi moraju biti validirani da otkrivaju 5000 IU/mL za HCV-NAT, 10 000 IU/ml za HIV-NAT i 100 IU/ml za HBV-NAT u pojedinačnim donacijama. Pritom moraju biti uspostavljene odgovarajuće mjere kontrole kvalitete. Specifični su zahtjevi prikazani u Tablici 9-3.

Tablica 9-3. Kontrola kvalitete tehnike umnožavanja nukleinske kiseline za HBV, HCV i HIV

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjev** | **Učestalost kontrole** |
| HBV-NAT | otkrivanje 100 IU/ml HBV-DNK po donaciji | unutarnja kontrola za svaku NAT reakciju |
| HCV-NAT | otkrivanje 5000 IU/ml HCV-RNK po donaciji | unutarnja kontrola za svaku NAT reakciju |
| HIV-NAT | otkrivanje 10 000 IU/ml HIV-RNK po donaciji | unutarnja kontrola za svaku NAT reakciju |

**6. Selektivni probir donacija**

Može se provesti i testiranje odabranih donacija na protutijela citomegalovirusa (anti CMV). U tom slučaju, ispitivanje i sustav testiranja moraju biti u potpunosti validirani. Potvrđivanje reaktivnih rezultata i obavješćivanje reaktivnih davatelja nisu potrebni.

Testiranje odabranih donacija na protutijela malarije također se mogu provesti i u tom je slučaju također potrebno da ispitivanje i sustav testiranja budu u potpunosti validirani.

Moraju biti uspostavljene odgovarajuće mjere kontrole kvalitete probirnog testiranja biljega zaraznih bolesti. Specifični su zahtjevi prikazani u tablici 9-4.

Tablica 9-4. Kontrola kvalitete za selektivno probirno testiranje

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar koji se provjerava** | **Zahtjev** | **Učestalost kontrole** |
| Probirni test za anti CMV | otkrivanje slabo pozitivnog seruma1 | svaka pločica/run |
| Test protutijela malarije | otkrivanje slabo pozitivnog seruma1 | svaka pločica/run |

1 Gdje je moguće, slabo pozitivna kontrola ne bi trebala od proizvođača testa.

**Poglavlje 10**

**Standardi za hemovigilanciju**

**1. Pregled**

Hemovigilancijski sustav mora biti uspostavljen kako bi se osigurao organizirani nadzor nad ozbiljnim štetnim ili neočekivanim događajima i reakcijama kod primatelja krvi i krvnih pripravaka te za epidemiološku procjenu infekcija kod davatelja.

Rezultati analize hemovigilancijskih podataka moraju se periodički davati pružateljima tih podataka te stručnoj javnosti i nadležnom tijelu, zajedno s preporukama za preventivne ili korektivne radnje.

**2. Preduvjeti za uspostavu hemovigilancijske mreže**

Hemovigilancija mora biti zajednička odgovornost stručnjaka u području rada i nadležnih tijela za sigurnost krvi.

**1. Sljedivost krvnih pripravaka**

Potrebno je uspostaviti postupke kako bi se osigurala potpuna sljedivost, čime će se omogućiti sljedivost svake pojedinačne doze krvi (ili bilo kojeg krvnog pripravaka koji je iz nje dobiven), od davatelja do konačnog odredišta (bilo da je to bolesnik, proizvođač lijekova ili odlagalište biološkog otpada) i obratno.

Sljedivost također mora pokrivati slučajeve u kojima se doza krvi ili krvni pripravak nisu transfundirani bolesniku, nego su upotrijebljeni za izradu lijekova ili u svrhu istraživanja i ispitivanja, ili su pak uništeni.

Bolnice moraju obavijestiti banku krvi svaki puta kada primatelj krvnih pripravaka doživi ozbiljnu štetnu reakciju, ukazujući da je krvni pripravak možda uzročnik takvog stanja.

**2. Povjerljivost hemovigilancijskih podataka**

Svaka baza podataka hemovigilancijskih izvješća mora funkcionirati u skladu s primjenjivim odredbama o povjerljivosti osobnih podataka bolesnika i davatelja. Individualna izvješća moraju biti anonimna.

**3. Greške medicinskih proizvoda**

Kada procjena uzročnosti pretpostavlja da je medicinski proizvod (uključujući *in vitro* dijagnostičke proizvode) imao moguću ulogu u uzrokovanju štetne reakcije/događaja, proizvođač ili njegov ovlašteni predstavnik moraju biti obaviješteni u isto vrijeme kada i nadležna tijela, čak ako u vrijeme slanja izvješća uzročnost nije u potpunosti utvrđena.

Kada su hemovigilancija i vigilancija medicinskih proizvoda odgovornost zasebnih tijela, moraju biti obaviješteni i nadležni tijelo odgovorno za hemovigilanciju i nadležno tijelo odgovorno za vigilanciju medicinskih proizvoda.

**4. Poslijetransfuzijska infekcija izviještena banci krvi**

Bolnice moraju obavijestiti banku krvi kada god se kod primatelja krvnih pripravaka jave nalazi laboratorijskih pretraga i/ili simptomi bolesti koji ukazuju da je krvni pripravak možda bio zaražen hepatitisom (B ili C) ili HIV-om.

Banka krvi mora zatražiti odgovarajuće informacije od bolnice o infekciji i tijeku bolesti kod primatelja te mogućim rizičnim čimbenicima kod primatelja za zaraznu bolest.

Liječnik banke krvi mora odrediti plan istrage, a rezultati istrage moraju se bilježiti.

Incident se mora prijaviti nadležnom tijelu.

**Prilog 1**

**Privremeni elementi smjernica Dobre prakse**

**za krvne banke i bolničke transfuzijske jedinice**

**u skladu s Direktivom 2005/62/EC**

**UVOD**

Ovaj prilog Preporukama identificira elemente sustava kvalitete koji moraju ispunjavati krvne banke i bolničke transfuzijske jedinice koje su obvezne biti u skladu s EC direktivom 2005/62/EC. Dokument obuhvaća „standarde i specifikacije sustava kvalitete“ koji se nalaze u Dodatku Direktive 2005/62/EC, Standarde i Načela sustava kvalitete izvedenih iz Preporuka za pripremu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka (16. izdanje), kao i elemente sustava kvalitete izvedene iz podrobnih načela Dobre proizvođačke prakse (kako je navedeno u 47. članku Direktive 2001/83/EC i u 1. poglavlju Načela ovih Preporuka). Sadržaj ovog Priloga proširit će se i razraditi u narednim izdanjima Preporuka, kako bi se u potpunosti uključili svi relevantni aspekti DPP-a. Kada bude završen, moći će se smatrati "Smjernicama dobre prakse" navedenim u 2. Članku EU Direktive 2005/62/EC.

**1.UVOD I OPĆA NAČELA**

Svaka krvna banka mora razviti i održavati sustav kvalitete koji se temelji na Dobrim proizvođačkim praksama EU Direktive 2003/94/EC i koji zadovoljava zahtjeve utvrđene u Direktivi 2005/62/EC.

**1.1** Sustav kvalitete

**1.1.1** Kvaliteta mora biti prepoznata kao odgovornost svih osoba uključenih u procese krvne banke, uz upravu koja osigurava sustavan pristup kvaliteti te primjenu i održavanje sustava kvalitete (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 1.1.1).

**1.1.2** Sustav kvalitete obuhvaća upravljanje kvalitetom, osiguranje kvalitete, trajno poboljšanje kvalitete, osoblje, prostorije i opremu, dokumentaciju, prikupljanje, testiranje i preradu, skladištenje, distribuciju, kontrolu kvalitete, povlačenje krvnih pripravaka te vanjsku i unutarnju prosudbu kvalitete, upravljanje ugovorima, nesukladnosti i samopregled (Direktiva 2005/62/EC/

Dodatak 1.1.2).

**1.1.3** Sustav kvalitete mora osigurati da se svi kritični procesi specificiraju kroz odgovarajuće upute te da se izvode u skladu sa standardima i specifikacijama dobre prakse te u skladu s odgovarajućim propisima navedenim u poglavljima Standarda ovih Preporuka (koji uključuje Dodatak Direktive 2005/62/EC).

Uprava mora u redovitim razmacima pregledavati sustav, u svrhu provjere njegove djelotvornosti i uvođenja popravnih mjera ako se procijeni da je to potrebno (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 1.1.3).

**1.1.4** Sustav kvalitete mora biti osmišljen na način da se osiguraju kvaliteta i sigurnost krvi i krvnih pripravaka, ali i sigurnost davatelja i služba za korisnike. To zahtijeva razvoj jasne politike, ciljeva i odgovornosti te provedbu pomoću planiranja, kontrole, osiguranja i poboljšanja kvalitete, kako bi se osigurale kvaliteta i sigurnost krvi i krvnih pripravaka te kako bi se ostvarilo zadovoljstvo korisnika.

**1.1.5** Mora biti uspostavljena neovisna funkcija koja će snositi odgovornost za osiguranje kvalitete. Takva će funkcija za osiguranje kvalitete biti odgovorna za nadzor svih procesa kvalitete, ali ne mora nužno biti odgovorna za izvršavanje aktivnosti.

**1.2** Osiguranje kvalitete

**1.2.1** Sve krvne banke i bolničke transfuzijske jedinice u ispunjavanju osiguranja kvalitete moraju imati podršku kroz funkciju zaduženu za osiguranje kvalitete, unutarnju ili povezanu. Ta funkcija mora biti uključena u sva pitanja koja se odnose na kvalitetu i mora pregledati i odobriti sve odgovarajuće dokumente povezane s kvalitetom (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 1.2.1).

**1.2.2** Svi postupci, prostori i oprema koji imaju utjecaj na kvalitetu i sigurnost krvi i krvnih pripravaka moraju se validirati prije uvođenja te se ponovno validirati u redovitim razmacima, određenim kao rezultat tih aktivnosti (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 1.2.2).

**1.2.3** Mora biti uspostavljena općenita politika u vezi kvalifikacije objekata i opreme te validiranja procesa, automatiziranih sustava i laboratorijskih ispitivanja. Službeni cilj validacije je osiguranje usklađenosti s namjeravanom uporabom i zakonom propisanim zahtjevima.

**1.2.4** Mora biti uspostavljen službeni sustav kontrole promjena kako bi se planirale, ocjenjivale i dokumentirale sve promjene koje mogu utjecati na kvalitetu, sljedivost, dostupnost ili djelovanje pripravaka ili sigurnost pripravaka, davatelja ili bolesnika. Potrebno je ocijeniti potencijalni utjecaj predložene promjene te odrediti stupanj ponovne validacije ili dodatnog ispitivanja i validacije.

**2. OSOBLJE I ORGANIZACIJA**

**2.1** Osoblje mora biti dostupno u dovoljnom broju za provođenje aktivnosti vezanih za prikupljanje, testiranje, preradu, skladištenje i distribuciju krvi i krvnih pripravaka te mora biti obučeno i ocijenjeno sposobnim za obavljanje svojih zadaća (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 2.1).

**2.2** Osoblje mora imati ažurirane opise svojih poslova, koji jasno određuju njihove zadatke i odgovornosti. Odgovornosti za upravljanje preradom i osiguranje kvalitete moraju biti dodijeljene različitim pojedincima koji djeluju neovisno (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 2.2).

**2.3** Mora postojati organizacijski grafikon s prikazom hijerarhijske strukture i jasnim razgraničenjem linija odgovornosti.

**2.4** Sve osobe moraju proći početno i kontinuirano usavršavanje koje odgovara njihovim specifičnim zadacima. Moraju se voditi evidencije o obuci. Potrebno je uspostaviti programe obučavanja, koji moraju uključivati dobru praksu (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 2.3).

**2.5** Samo osobe koje su ovlaštene utvrđenim procedurama i evidentirane kao takve mogu biti uključene u procese prikupljanja, prerade, testiranja i distribucije, uključujući kontrolu kvalitete te osiguranje kvalitete.

**2.6** Sadržaj programa obučavanja mora se periodično procjenjivati, a osposobljenost osoblja redovito ocjenjivati (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 2.4).

**2.7** Moraju postojati pisane upute koje se odnose na sigurnost i higijenu, prilagođene aktivnostima koje će se izvoditi i koje moraju biti u skladu s Direktivom 89/391/EEC, Direktivom 2000/54/EC i Direktivom/2005/62/EC/

Dodatak 2.5.

**3. Prostori**

**3.1** Općenito

Prostori (uključujući terene) moraju biti smješteni, konstruirani, prilagođeni i održavani na takav način da odgovaraju aktivnostima koje će se u njima provoditi. Moraju omogućavati da se rad odvija logičnim slijedom kako bi se smanjio rizik od pogrešaka te moraju omogućavati učinkovito čišćenje i održavanje kako bi se smanjio rizik od kontaminacije (Direktiva/2005/62/EC/ Dodatak3.3.1).

**3.2** Prostor za prijem i pregled davatelja

Mora postojati prostor za povjerljiv razgovor i procjenu pojedinaca, kako bi se ocijenila njihova podobnost za davanje. Taj prostor mora biti odvojen od ostalih prostora (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 3.3.2).

**3.3** Prostor za uzimanje krvi

Uzimanje krvi mora se provoditi u dijelu koji je namijenjen sigurnom uzimanju krvi od davatelja, koji je odgovarajuće opremljen za prvu intervenciju davatelja s nepoželjnom reakcijom ili ozljedom zbog događaja povezanih s davanjem krvi te mora biti organiziran na način da se osigura sigurnost davatelja i osoblja, kao i da se izbjegnu pogreške u postupku prikupljanja (Direktiva/2005/62/EC/

Dodatak 3.3.3).

**3.4** Prostor za testiranje i preradu krvi

Mora postojati posebno određen laboratorijski prostor namijenjen testiranju, koji je odvojen od prostora za davatelje krvi i preradu krvi, u koje je pristup dozvoljen samo ovlaštenim osobama (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 3.3.4), a mora se koristiti samo za tu namjenu.

**3.5** Skladišni prostor

Skladišni prostori moraju osigurati dobro čuvano i odvojeno skladištenje različitih kategorija krvi i krvnih pripravaka i materijala, uključujući materijale u karanteni i materijale puštene u promet te doze krvi ili krvnih pripravaka prikupljenih prema posebnim kriterijima (npr. autologne donacije). Pristup mora biti dozvoljen samo ovlaštenim osobama (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 3.3.5.1).

**3.5.1** Moraju se uspostaviti mjere u slučaju zatajenja opreme ili nestanka struje u glavnom skladišnom prostoru (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 3.3.5.2).

**3.6** Prostor za zbrinjavanje otpada

Potrebno je odrediti prostor za sigurno odlaganje otpada te jednokratnog pribora korištenog tijekom prikupljanja, testiranja i prerade, kao i odbijene krvi ili krvnih pripravaka (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 3.6).

**4. OPREMA I MATERIJALI**

**4.1** Opći zahtjevi

**4.1.1** Sva oprema mora biti validirana, kvalificirana, kalibrirana i održavana kako bi odgovarala namijenjenoj svrsi. Upute za korištenje moraju biti dostupne, a potrebno je i čuvati odgovarajuće zapise (Direktiva/2005/62/EC/

Dodatak 4.1).

**4.1.2** Potrebno je odabrati opremu koja će u najmanjoj mogućoj mjeri ugrožavati davatelje, osoblje ili krvne pripravke (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 4.2).

**4.1.3** U svim validiranim procesima potrebno je koristiti kvalificiranu opremu. Rezultati kvalifikacije moraju se dokumentirati. Potrebno je provoditi redovito održavanje i umjeravanje koje treba dokumentirati u skladu s uspostavljenim postupcima. Status održavanja svakoga pojedinog dijela opreme mora biti dostupan.

**4.1.4** Na svoj kritičnoj opremi potrebno je provoditi redovito, planirano održavanje kako bi se otkrile ili spriječile pogreške koje je moguće izbjeći i kako bi se oprema održavala u svom optimalnom funkcionalnom stanju. Intervali održavanja i djelovanja moraju se odrediti za svaki dio opreme.

**4.1.5** Nova i obnovljena oprema mora prilikom instalacije zadovoljiti kvalifikacijske uvjete te mora biti odobrena prije uporabe.

**4.1.6** Svim izmjenama, poboljšanjima ili dopunama validiranih sustava i opreme potrebno je upravljati kroz postupak kontrole promjena koji je na snazi u krvnoj banci. Učinak svake promjene sustava ili opreme te njegov utjecaj na kvalitetu i sigurnost mora se utvrditi kako bi se identificirali razmjeri potrebne ponovne validacije.

**4.1.7** Upute za uporabu, održavanje, servisiranje, čišćenje i sanitaciju moraju biti dostupne u skladu s uputama za uporabu i uputama za korisnike.

**4.1.8** Za svaku vrstu opreme moraju postojati postupci koji detaljno opisuju radnje koje treba poduzeti kada nastupi neispravnost ili zatajenje opreme.

**4.1.9** Dozvoljena je uporaba samo reagensa i materijala od odobrenih dobavljača koji zadovoljavaju dokumentirane zahtjeve i specifikacije. Kritične materijale mora izdavati osoba osposobljena za izvršavanje takvog zadatka. Gdje je to primjenjivo, materijali, reagensi i oprema moraju ispunjavati zahtjeve Direktive 93/42/EEC za medicinske proizvode i Direktive 98/79/EC za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode ili moraju biti sukladni ekvivalentnim standardima u slučaju prikupljanja krvi u trećim zemljama (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 4.3).

**4.1.10** Skladišnu evidenciju potrebno je zadržati u trajanju koje je prihvatljivo nadležnom tijelu i koje je dogovoreno s istim (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 4.4).

**4.1.11** Skladišna evidencija opreme i materijala mora se čuvati radi stvaranja arhive za proizvedene pripravke kako bi se olakšalo njihovo povlačenje.

**4.1.12** U slučaju korištenja računalnog sustava, softver, hardver i postupci za stvaranje sigurnosnih kopija moraju se redovito kontrolirati kako bi se osigurala njihova pouzdanost; moraju se validirati prije uporabe te održavati u validiranom stanju. Hardver i softver moraju biti zaštićeni od neovlaštenog korištenja ili neovlaštenih promjena. Postupak stvaranja sigurnosnih kopija mora spriječiti gubitak ili oštećenje podataka prilikom očekivanih i neočekivanih razdoblja zastoja ili zatajenja funkcija (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 4.5).

**4.1.13** Sustavi se moraju propisno održavati u svako doba. Dokumentirani planovi održavanja, koji uključuju i prosudbu sustava osiguranja kvalitete, moraju biti razvijeni i primijenjeni.

**4.1.14** Promjene u računalnim sustavima moraju biti validirane, važeći dokumenti moraju biti revidirani, a osoblje obučeno prije uvođenja bilo kakve promjene u rutinsku uporabu. Računalni sustavi moraju se održavati u validiranom stanju. To uključuje korisničko testiranje kojim se pokazuje da sustav ispravno obavlja sve navedene funkcije, od trenutka instalacije i nakon svake izmjene sustava.

**4.1.15** Mora postojati hijerarhija dopuštenog korisničkog pristupa za ulazak, izmjene, čitanje ili ispisivanje podataka. Moraju biti uspostavljene metode sprečavanja neovlaštenog ulaza, kao što su osobne identifikacijske šifre ili lozinke koje se redovito moraju mijenjati.

**4.2 Kvalifikacija i validacija**

**4.2.1** Opća načela

**4.2.1.1** Objekti i oprema trebaju biti kvalificirani prije primjene. Sustavi, postupci i testiranja moraju biti validirani, što uključuje šira razmatranja, izvan granica objekata i opreme u uporabi. Međutim, u tome dokumentu, pojam validacije primjenjivat će se u generičkom smislu, obuhvaćajući aktivnosti i kvalifikacije i validacije.

**4.2.1.2** Ta se načela kvalifikacije i validacije primjenjuju na prikupljanje, preradu, testiranje, puštanje u promet, skladištenje, distribuciju i izdavanje krvnih pripravaka. Uvjet je Dobre prakse da krvne banke i bolničke transfuzijske jedinice prepoznaju kakvi su validacijski zadaci potrebni kako bi se dokazala kontrola kvalitete kritičnih aspekata njihovih pojedinih aktivnosti. Značajne promjene na objektima, opremi i postupcima, koje mogu utjecati na kvalitetu krvnih pripravaka, moraju biti validirane. Pristup procjene rizika treba primjenjivati za određivanje djelokruga i razmjera validacije.

**4.2.1.3** Novi postupci, objekti, sustavi, oprema ili testovi moraju prije primjene proći kvalifikaciju i/ili validaciju. Promjena u postojećem postupku treba također pokrenuti pristup prospektivnoj validaciji na temelju rizika, kao dio postupka kontrole promjene.

**4.2.1.4** Prvi koraci uključuju identifikaciju zahtjeva za proceduru ili postupak te dokumentiranje tih specifikacija.

**4.2.1.5** Provođenje procjene rizika u različitim fazama pomaže definirati zahtjeve i alternative, pomaže u postupku odabira dobavljača i pomaže odrediti djelokrug i razmjere validacije te odrediti bilo kakve korake racionalizacije.

**4.2.1.6** Potrebno je imati strategiju za poduzimanje validacije. Djelokrug validacije mora biti razmjeran stupnju rizika uključenog u provođenje. Validaciju treba prvenstveno temeljiti na različitim elementima utvrđenim u procjeni rizika, korisničkoj specifikaciji i dokumentima koje je dostavio dobavljač.

**4.2.2** Planiranje validacije

**4.2.2.1** Sve aktivnosti validacije moraju biti planirane. Ključni elementi programa trebaju biti jasno definirani i dokumentirani u validacijskom master planu (VMP) ili odgovarajućim dokumentima. VMP treba biti zbirni dokument koji je kratak, sažet i jasan. Trebao bi sadržavati podatke o najmanje sljedećem:

1. politici validacije
2. organizacijskoj strukturi validacijskih aktivnosti
3. sažetku objekata, sustava, opreme i procesa koji će se validirati
4. formatu dokumentacije, tj. formatu koji će se koristiti za protokole i izvješća
5. planiranju i rasporedima
6. kontroli promjene
7. pozivanju na postojeće dokumente

**4.2.2.2** U slučaju velikih projekata, možda će biti potrebno izraditi zasebne validacijske master planove, koji bi trebali biti povezani i sljedivi.

**4.2.3** Dokumentacija

Potrebno je utvrditi pisani protokol koji određuje kako treba provoditi kvalifikaciju i validaciju. Protokol bi trebao biti pregledan i odobren te bi trebao specificirati kritične korake i kriterije prihvaćanja. Potrebno je pripremiti izvješće koje povezuje kvalifikacijski i/ili validacijski protokol, sažimajući dobivene rezultate, komentirajući sva primijećena odstupanja i izvodeći potrebne zaključke, uključujući preporuke za bilo kakve promjene koje su potrebne za ispravljanje manjkavosti. Bilo kakve promjene plana, definiranog protokolom, trebaju se dokumentirati uz odgovarajuća obrazloženja. Nakon dovršenja zadovoljavajuće kvalifikacije, službeno izdavanje za sljedeći korak u kvalifikaciji i validaciji treba izvršiti u obliku pisanog odobrenja.

**4.2.4** Kvalifikacija

Zadaci koje je potrebno obaviti pri validiranju novih objekata, sustava ili opreme mogu se klasificirati na slijedeći način:

**4.2.4.1** Kvalifikacija dizajna

Prvi element validacije novih objekata, sustava ili opreme može se smatrati kvalifikacijom dizajna. To uključuje demonstraciju i dokumentaciju sukladnosti dizajna s Dobrom praksom (tj. dizajn odgovara namjeni).

**4.2.4.2** Instalacijska kvalifikacija

Instalacijsku kvalifikaciju treba izvoditi na novim ili izmijenjenim objektima, sustavima i opremi. Ona treba uključivati, ali nije ograničena na sljedeće:

1. instalacije opreme, cijevi, usluga i instrumentacije, koje se provjeravaju prema aktualnim inženjerskim crtežima i specifikacijama
2. prikupljanje i uspoređivanje proizvođačevih radnih uputa i zahtjeva za održavanjem
3. kalibracijske zahtjeve
4. provjeru građevinskih materijala

**4.2.4.3** Operativna kvalifikacija

Operativna kvalifikacija treba slijediti nakon instalacijske. Treba uključivati, ali nije ograničena na sljedeće:

1. testove koji su razvijeni iz poznavanja procesa, sustava i opreme
2. testove koji uključuju uvjet ili niz uvjeta koji obuhvaćaju gornje i donje operativne granice (koji se ponekad nazivaju uvjetima „najgoreg slučaja“)

Izvršavanje uspješne operativne kvalifikacije treba omogućiti izvršavanje kalibracijskih i operativnih postupaka te postupaka čišćenja, obuku operatera i preventivne uvjete za održavanje. Također treba omogućiti službeno puštanje u promet objekata, sustava i/ili opreme.

**4.2.5** Izvedbena kvalifikacija

Izvedbena kvalifikacija treba slijediti nakon uspješnog dovršavanja instalacijske i operativne kvalifikacije. Ona treba uključivati, ali nije ograničena na, sljedeće:

1. testove prilikom kojih se koriste proizvodni materijali, kvalificirane zamjene ili simulirani proizvodi, koji su razvijeni iz poznavanja postupaka i objekata, sustava ili opreme
2. testove koji uključuju uvjet ili niz uvjeta koji obuhvaćaju gornje i donje operativne granice

Iako se izvedbena kvalifikacija opisuje kao zasebna aktivnost, u nekim ju je slučajevima prikladno izvesti zajedno s operativnom kvalifikacijom.

**4.2.6** Kvalifikacija objekata, sustava i opreme koji su u uporabi

Potrebno je imati dokaze koji će podržati i potvrditi operativne parametre i granice za kritične varijable opreme koja se koristi. Uz to, potrebno je dokumentirati postupke kalibracije, čišćenja, preventivnog održavanja i operativnih postupaka te postupke i zabilješke o obuci operatera.

**4.3** Procesna validacija

**4.3.1** Općenito

**4.3.1.1** Zahtjevi i načela izloženi u ovom dijelu odnose se na pripravu, distribuciju i izdavanje krvnih pripravaka. Pokrivaju početnu validaciju novih postupaka, naknadnu validaciju izmijenjenih postupaka i ponovnu validaciju.

**4.3.1.2** Procesnu validaciju obično treba izvršiti prije distribucije i rutinske kliničke uporabe novog pripravka (prospektivna validacija). U okolnostima kada to nije moguće, može se pokazati potreba za validacijom postupka tijekom rutinske proizvodnje (konkurentna validacija). Postupke koji su već neko vrijeme u uporabi također treba validirati (retrospektivna validacija).

**4.3.1.3** Objekti, sustavi i oprema kojima će se koristiti trebaju se kvalificirati prije uporabe, a analitičke metode testiranja treba validirati. Osoblje koje sudjeluje u validaciji treba proći prikladnu obuku.

**4.3.1.4** Objekti, sustavi, oprema i postupci trebaju se povremeno ocijeniti kako bi se potvrdilo da još uvijek funkcioniraju na ispravan način.

**4.3.2** Prospektivna validacija

**4.3.2.1** Prospektivna validacija treba uključivati, ali nije ograničena na sljedeće:

1. kratak opis postupka
2. sažetak kritičnih koraka prerade koji će se ispitivati
3. popis opreme/objekata kojima će se koristiti (uključujući opremu za mjerenje/praćenje/snimanje), zajedno s njihovim statusima kalibracije
4. specifikacije završnog proizvoda za puštanje u promet
5. popis analitičkih metoda, ako je primjenjivo
6. predložene procesne kontrole s kriterijima prihvatljivosti
7. dodatna testiranja koja će se provesti, s kriterijima prihvatljivosti i analitičkom validacijom, prema potrebi
8. plan uzorkovanja
9. metode za bilježenje i rezultate procjene
10. funkcije i odgovornosti
11. predloženi raspored

**4.3.2.2** Pomoću ovog pristupa, brojni krvni pripravci mogu se pripraviti prema predloženim novim uvjetima. Teoretski, broj izvršenih postupaka i broj ostvarenih zapažanja treba biti dovoljan da omogući ustanovljavanje normalnog raspon varijacija i trendova da bi se dobilo dovoljno podataka za procjenu.

**4.3.2.3** Priprava krvnih pripravaka za vrijeme faze validacije treba odražavati količine koje se namjeravaju proizvesti u normalnim okolnostima proizvodnje.

**4.3.2.4** Ako postoji namjera da se validirane serije izdaju za kliničku uporabu, uvjeti u kojima su pripravljani moraju se u potpunosti slagati sa zahtjevima Dobre prakse, uključujući usklađenost s odobrenim specifikacijama.

**4.3.3** Validacija u tijeku

U iznimnim okolnostima, na temelju procjene rizika te kako bi se osigurao kontinuitet opskrbe, može biti potrebno započeti rutinsku proizvodnju i opskrbu bez faze prospektivne validacije. Odluka da se izvrši konkurentna validacija mora biti opravdana, dokumentirana i odobrena od strane ovlaštenog osoblja. Dokumentacijski zahtjevi potrebni za konkurentnu validaciju isti su kao i za prospektivnu validaciju.

**4.3.4** Retrospektivna validacija

**4.3.4.1** Retrospektivna validacija prihvatljiva je samo za dobro uhodane procese i nije prikladna ako postoje nedavne promjene u sastavu proizvoda, operativnim postupcima ili opremi.

**4.3.4.2** Validacija takvih postupaka treba se temeljiti na povijesnim podacima. To zahtijeva pripravu posebnog protokola te izvješćivanje o rezultatima pregleda podataka, što će dovesti do zaključka i preporuke.

**4.3.4.3** Izvor podataka za tu validaciju treba uključivati, ali nije ograničen na, evidenciju proizvodnje i pakiranja, grafove o procesnoj kontroli, dnevnike održavanja, evidencije o izmjenama osoblja, studije o mogućnostima postupka i podatke o završenom proizvodu (uključujući trend karte i rezultate o stabilnosti skladištenja).

**4.3.4.4** Pripravci odabrani za retrospektivnu validaciju trebaju na dobar način predstavljati sve proizvedene pripravke analizirane tijekom razdoblja pregleda, uključujući sve koji nisu uspjeli zadovoljiti specifikacije te ih treba biti dovoljno da se pokaže dosljednost postupka.

**4.3.4.5** Dodatno testiranje zadržanih uzoraka može biti potrebno kako bi se dobila potrebna količina ili vrsta podataka za retrospektivnu validaciju postupka.

**4.3.4.6** Za retrospektivnu validaciju, potrebno je pregledati statistički odgovarajući uzorak kako bi se procijenila dosljednost postupka.

**4.3.5** Dokumentiranje i pregled rezultata

Po dovršetku postupka kvalifikacije, moraju se pregledati svi ostvareni rezultati i dokumentacija. Pregled treba potvrditi sljedeće:

* dokumentacija je potpuna, a kvalifikacije dokazuju, s visokom razinom pouzdanosti, da sustav dosljedno ispunjava kriterije prihvatljivosti (uključujući slaganje postotka s prethodno definiranim specifikacijama proizvoda unutar prethodno utvrđenih granica pouzdanosti);
* sve nesukladnosti obrađene su postupkom rješavanja problema;
* ispunjeni su zahtjevi obuke;
* utvrđeni su pisani postupci za izvođenje postupka, kalibraciju, održavanje, itd.;
* utvrđeni su planovi poslovnog kontinuiteta;
* postupke validacije potvrdila je osoba odgovorna za upravljanje kvalitetom.

**4.4** Kontrola promjene

**4.4.1** Postupci za kontrolu promjene moraju osigurati stvaranje dovoljno podataka kako bi se dokazalo da revidirani postupak rezultira proizvodom željene kvalitete koji je u skladu s odobrenim specifikacijama.

**4.4.2** Moraju postojati pisani postupci koji opisuju akcije koje će se poduzeti u slučaju da se predloži izmjena za početni materijal, specifikaciju krvnog pripravka, opremu, okolinu (ili objekt), metodu proizvodnje ili testiranja, ili bilo koja druga izmjena koja može utjecati na kvalitetu krvnog pripravka ili ponovljivost postupka.

**4.4.3** Sve izmjene koje mogu utjecati na kvalitetu krvnog pripravka ili ponovljivost postupka moraju biti službeno zatražene, dokumentirane i prihvaćene.

**4.4.4** Vjerojatan utjecaj promjene objekta, sustava i opreme na krvni pripravak potrebno je procijeniti, što uključuje analizu rizika. Potrebu za ponovnom kvalifikacijom i ponovnom validacijom i njen obim treba definirati.

**4.4.5** Neke promjene mogu zahtijevati obavješćivanje ili dopunu dozvole nacionalnog zakonodavnog tijela.

**4.5** Ponovna validacija i održavanje validiranog stanja

**4.5.1** Sve kritične postupke potrebno je neprestano pratiti i povremeno ocjenjivati kako bi se potvrdilo da su i dalje valjani. Ako nema znatnih izmjena u validiranom statusu, umjesto potpune ponovne validacije može se provesti procjena uz dokaze da postupak ispunjava propisane zahtjeve.

**4.5.2** Sljedeće su stavke ključne za održavanje validiranog stanja:

* kalibracija i praćenje;
* preventivno održavanje;
* obuka i osposobljenost;
* ponovna kvalifikacija dobavljača;
* povremeni pregled;
* praćenje izvedbe;
* povlačenje sustava.

**4.5.3** Kontrola promjene izvedbe, kontrola dokumentacije i postupci kontrole kvalitete podržavaju održavanje validiranog stanja.

**4.6** Kontrola opreme i materijala

**4.6.1** Opća načela

**4.6.1.1** Moraju biti dostupni dokumentirani sustavi za nabavu opreme i materijala. Oni moraju identificirati specifične zahtjeve za utvrđivanje i preglede ugovora o nabavi opreme i materijala.

**4.6.1.2** Postupak ugovaranja mora sadržavati:

* provjere prije dodjele ugovora kako bi bili sigurni da dobavljači zadovoljavaju i ispunjavanju definirane potrebe;
* prikladne provjere zaprimljene robe kako bi se potvrdilo da ispunjava specifikacije;
* zahtjev proizvođačima za prilaganjem certifikata o analizi kritičnog materijala;
* provjere kako bi se osiguralo da roba u uporabi i dalje ispunjava specifikacije;
* redoviti kontakt s dobavljačima kako bi se problemi bolje razumjeli i rješavali;
* provođenje redovitih prosudbi kvalitete.

**4.6.1.3** Procjena o funkcioniranju opreme neophodna je u sljedećim situacijama:

* početkom korištenja nove opreme, a mora uključivati kvalifikaciju dizajna, instalacijsku, operativnu i izvedbenu kvalifikaciju i kompletne podatke proizvođača o validaciji;
* poslije svakog premještanja, popravka ili prilagodbe koji bi potencijalno mogli utjecati na rad opreme;
* ako se ikada pojavi sumnja da stroj ne radi ispravno.

**4.6.1.4** Potrebno je razmotriti kvalitetu, sigurnost i učinkovitost svih krvnih pripravaka proizvedenih prije popravka ili prilagodbe.

**4.6.2** Kalibracija i praćenje opreme

**4.6.2.1** Nužno je uspostaviti mehanizam koji će osigurati prikladnost programa kalibracije i praćenja te da je obučeno osoblje dostupno za njihovu provedbu. Treba koristiti plan za kalibraciju i praćenje kako bi se definirali zahtjevi za uspostavljanjem i provedbom programa kalibracije koji uključuje učestalost praćenja.

**4.6.2.2** Trendovi i analize rezultata kalibracije i praćenja moraju biti trajan proces. Potrebno je odrediti intervale kalibracije i praćenja za svaki dio opreme kako bi se postigla i održavala željena razina točnosti i kvalitete. Postupak kalibracije i nadzora treba biti sljediv do priznatog međunarodnog standarda. Status kalibracije sve opreme koja zahtijeva kalibraciju mora biti lako dostupan.

**4.6.3** Kako bi se osigurao ispravan rad sustava ili opreme, potrebno je razviti i primijeniti plan nadzora. Plan mora uzeti u obzir kritičnost sustava ili opreme i mora istaknuti mehanizme praćenja, obavješćivanja korisnika i rješavanja problema. Ako se primijeti neuobičajen događaj, osoblje mora reagirati na standardiziran način opisan u planu praćenja. Standardizirana reakcija treba obuhvaćati obavješćivanje uključenog osoblja i, po mogućnosti, pokretanje reakcije za rješavanje problema i procjenu rizika zahvaćenih krvnih pripravaka. Ovisno o ozbiljnosti problema i kritičnosti sustava ili opreme, može biti potrebno provesti rezervni plan kako bi se nastavilo s radom procesa ili sustava.

**4.6.4** Uz testiranje koje procjenjuje prikladnost provedenih promjena, potrebno je izvršiti dostatnu validaciju cijelog sustava kako bi se pokazalo da nije bilo štetnog utjecaja na dijelove sustava koji nisu uključeni u promjenu.

**4.6.5** Program obuke mora se ponovno procijeniti za sve kritične promjene u okolini, opremi ili postupcima. Evidencije obuke, uključujući planove i protokole statusa obuke, moraju osigurati da se potrebe obuke ispravno identificiraju, isplaniraju, izvedu i dokumentiraju za održavanje validiranih sustava i opreme.

**4.6.6** Sposobnost dobavljača da održava svoje aktivnosti vezane za sustav ili opremu mora se redovito ponovno kvalificirati, poglavito kako bi se predvidjele slabosti u uslugama ili kako bi se upravljalo izmjenama u sustavu, opremi ili dobavljaču. Učestalost i pojedinosti procesa ponovne kvalifikacije ovise o razini rizika korištenog sustava ili opreme i moraju se planirati za svakog dobavljača takve opreme.

**4.6.7** Potrebno je uspostaviti proces periodičnog pregleda kako bi se osiguralo da je dokumentacija o sustavu ili opremi potpuna, aktualna i točna. Potrebno je napisati izvješće o postupku pregleda. Kada se otkriju odstupanja ili problemi, potrebno je identificirati način reagiranja, odrediti njihov prioritet te ih isplanirati.

**5. DOKUMENTACIJA**

**5.1** Dokumenti koji navode specifikacije, postupke i zapise koji pokrivaju svaku aktivnost koju obavlja krvna banka moraju biti uspostavljeni i redovito ažurirani (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 5.1).

**5.2** Za pregled, povijest revizija i arhiviranje dokumenata, uključujući i standardne operativne postupke, potrebno je uspostaviti sustav za kontrolu dokumenata koji mora biti definiran u pisanom obliku.

**5.3** Svaka aktivnost koja može utjecati na kvalitetu i/ili sigurnost krvi i krvnih pripravaka mora se opisati u standardnom operativnom postupku i zabilježiti.

**5.4** Zapisi moraju biti čitljivi, a mogu biti pisani rukom ili preneseni na neki drugi medij, kao primjerice mikrofilm ili dokumentirani u računalnom sustavu (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 5.2).

**5.5** Sustav evidencije mora osigurati kontinuirano dokumentiranje obavljenih postupaka, od davatelja krvi do primatelja, odnosno svaki značajan korak mora biti zabilježen na način koji omogućuje sljedivost pripravka ili postupka, u bilo kojem smjeru, od prvog koraka do konačne uporabe ili zbrinjavanja.

**5.6** Podaci se moraju čuvati kroz razdoblje koje je u skladu s lokalnim, nacionalnim i EU zahtjevima, kako je primjenjivo.

**5.7** Na sve je značajne promjene dokumenata potrebno žurno odgovoriti; one moraju biti pregledane, datirane i potpisane od strane osobe ovlaštene za obavljanje tog zadatka (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 5.3).

**6. PRIKUPLJANJE, TESTIRANJE I PRERADA KRVI**

**6.1** Prikladnost davatelja

**6.1.1** Postupci za sigurnu identifikaciju davatelja, razgovor o davateljevoj prikladnosti i procjena prikladnosti mora biti primijenjena i održavana. Ovo se mora provesti prije svakog davanja krvi i mora odgovarati zahtjevima navedenim u Dodatku II i Dodatku III Direktive 2004/33/EC (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 6.1.1).

**6.1.2** Razgovor s davateljem mora se izvesti na takav način da se osigura povjerljivost (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.1.2).

**6.1.3** Zabilješke o davateljevoj prikladnosti i konačnu procjenu mora potpisati kvalificiran zdravstveni djelatnik (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.1.3).

**6.2** Prikupljanje krvi i krvnih sastojaka

**6.2.1** Postupak prikupljanja krvi mora biti osmišljen tako da se osigura mogućnost provjere identiteta davatelja i sigurno bilježenje tih podataka te jasna uspostava veze između davatelja i krvnih pripravaka/sastojaka/komponenti i uzoraka krvi (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.2.1).

**6.2.2** Sterilni setovi za uzimanje krvi koji se koriste za prikupljanje krvi i krvnih sastojaka i njihovu preradu moraju nositi oznaku CE ili moraju biti u skladu s jednako vrijednim standardima ako se krv i krvne komponente prikupljaju u trećim zemljama. Serijski broj vrećice mora biti sljediv za svaki krvni pripravak (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.2.2).

**6.2.3** Postupci prikupljanja krvi moraju smanjiti rizik od mikrobiološke kontaminacije na najmanju moguću mjeru (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.2.3).

**6.2.4** Laboratorijski uzorci moraju se uzeti u trenutku davanja i moraju se prikladno pohraniti do testiranja (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.2.4).

**6.2.5** Postupci korišteni za obilježavanje zapisa, svih vrećica i laboratorijskih uzoraka identifikacijskim brojem donacije moraju biti tako dizajnirani kako bi se izbjegao rizik identifikacijske pogreške ili mogućnost zamjene (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.2.5).

**6.2.6** Nakon uzimanja krvi, vrećicama se mora rukovati na način da se održi kvaliteta krvi, te temperatura pri skladištenju i prijenosu koja odgovara daljnjim zahtjevima prerade (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.2.6).

**6.2.7** Potrebno je uspostaviti sustav kojim će se osigurati da se svaka donacija može povezati sa sustavom prikupljanja i prerade unutar koje je donacija prikupljena i/ili prerađena (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 6.2.7).

**6.3** Laboratorijsko testiranje

**6.3.1** Svi postupci laboratorijskog testiranja moraju biti validirani prije primjene (Direktiva 2005/762/EC/Dodatak 6.3.1).

**6.3.2** Svaka donacija mora proći testiranje, u skladu sa zahtjevima iz Dodatka IV Direktive 2002/98/EC (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 6.3.2).

**6.3.3** Moraju postojati jasno definirani postupci za rješavanje odstupajućih rezultata. Krv i krvne komponente koje pokazuju ponovljeno reaktivne rezultate u serološkom probirnom testiranju na zarazne bolesti uzrokovane virusima navedenim u Dodatku IV Direktive 2002/98/EC ne smiju se koristiti u terapijske svrhe i moraju se skladištiti odvojeno u za to namijenjenom prostoru. Potrebno je provesti odgovarajuća potvrdna testiranja. U slučaju potvrđenih pozitivnih rezultata, potrebno je na odgovarajući način postupiti s davateljem, što uključuje pružanje potrebnih informacija davatelju te postupke praćenja (Direktiva 2005/62/Dodatak 6.3.3).

**6.3.4** Moraju postojati podaci koji potvrđuju prikladnost svih laboratorijskih reagensa korištenih u testiranju davateljevih uzoraka i uzoraka krvnih pripravaka (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 6.3.4).

**6.3.5** Kvaliteta laboratorijskog testiranja mora se redovito ocjenjivati sudjelovanjem laboratorija u službenom sustavu za ispitivanje stručnosti, kao što je program za vanjsko osiguranje kvalitete (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.3.5).

**6.3.6** Određivanje krvnih grupa mora uključivati postupke za ispitivanje specifičnih skupina davatelja (npr. davatelji koji daju krv prvi put, davatelji koji su primili transfuziju) (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.3.6).

**6.4** Prerada i validacija

**6.4.1** Sva oprema i tehnički uređaji moraju se upotrebljavati u skladu s validiranim postupcima (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.4.1).

**6.4.2** Proizvodnja krvnih pripravaka mora se provoditi primjenom odgovarajućih i validiranih postupaka, uključujući mjere za izbjegavanje rizika od kontaminacije i razvoja mikroorganizama u gotovim krvnim pripravcima (Direktiva/2005/62/EC/Dodatak 6.4.2).

**6.5** Označavanje

**6.5.1** U svim fazama, sve vrećice moraju biti označene relevantnim identifikacijskim podacima. U nedostatku validiranog računalnog sustava za kontrolu statusa, oznake moraju jasno razlikovati doze krvi i krvnih pripravaka koje su puštene u promet za razliku od onih koje nisu (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 6.5.1).

**6.5.2** Sustav označavanja za prikupljenu krv, polugotove i gotove krvne pripravke te uzorke moraju nepogrešivo identificirati vrstu sadržaja te biti u skladu sa zahtjevima za označavanje i sljedivost iz 14. članka Direktive 2002/98/EC i Direktive 2005/61/EC. Oznaka za finalizirani krvni pripravak mora biti u skladu sa zahtjevima iz Dodatka III Direktive 2002/98/EC (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 6.5.2).

**6.5.3** Za autolognu krvi i krvne pripravke, oznaka također mora biti u skladu sa 7. člankom Direktive 2004/33/EC i dodatnim zahtjevima za autologne donacije navedenim u Dodatku IV te Direktive (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 6.5.3).

**6.6** Puštanje u promet krvi i krvnih pripravaka

**6.6.1** Mora postojati siguran sustav kako bi se spriječilo da krvni pripravak bude pušten u promet prije nego što se svi obvezni zahtjevi navedeni u Direktivi 2005/62/EC ispune. Svaka krvna banka mora biti u stanju dokazati da je svaka doza krvi ili krvnog pripravka službeno puštena u promet od strane ovlaštene osobe. Zapisi moraju pokazivati da, prije nego što je krvni pripravak pušten u promet, sve aktualne deklaracije, relevantne medicinske evidencije i rezultati ispitivanja zadovoljavaju *sve* kriterije prihvatljivosti (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 6.6.1).

**6.6.2** Prije puštanja u promet, krv i krvni pripravci moraju biti administracijski i fizički odvojeni od krvi i krvnih pripravaka već puštenih u promet. U nedostatku validiranog računalnog sustava za kontrolu statusa, oznaka doze krvi ili krvnog pripravka mora identificirati status puštanja u promet u skladu s Direktivom 2005/62/EC/Dodatak 6.5.1 i 6.6.2.

**6.6.3** U slučaju da konačni pripravak ne može biti pušten u promet zbog potvrđenog pozitivnog rezultata testa na virus hepatitisa B, hepatitisa C ili HIV-a 1/2 (Direktiva 2002/98/EC/Dodatak IV), potrebno je provesti provjeru kako bi se osiguralo da su identificirani ostali pripravci iz iste donacije te pripravci pripravljeni od prethodnih donacija istoga davatelja. Odmah je potrebno izvršiti ažuriranje podataka o davatelju (Direktiva 2005/62/EC, Dodatak 6.6.3, 6.3.2 i 6.3.3)

**7. SKLADIŠTENJE I DISTRIBUCIJA**

**7.1** Sustav kvalitete krvne banke mora osigurati da, za krv i krvne pripravke namijenjene izradi lijekova, zahtjevi skladištenja i distribucije budu u skladu s Direktivom 2003/94/EC (Direktiva 2005/62/EC/ Dodatak 7.1).

**7.2** Postupci za skladištenje i distribuciju moraju biti validirani kako bi se osigurala kvaliteta krvi i krvnih pripravaka tijekom cijelog razdoblja skladištenja te kako bi se isključila mogućnost zamjene krvnih pripravaka. Sve aktivnosti prijevoza i skladištenja, uključujući zaprimanje i distribuciju, moraju se definirati pisanim postupcima i specifikacijama (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 7.2).

**7.3** Autologna krv i krvni pripravci, kao i krvni pripravci prikupljeni i pripravljeni za posebne namjene, moraju se skladištiti odvojeno (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 7.3).

**7.4** Moraju se voditi odgovarajući zapisi o zalihama i distribuciji (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 7.4).

**7.5** Pakiranje mora održavati cjelovitost i temperaturu skladištenja krvi i krvnih pripravaka tijekom distribucije i prijenosa (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 7.5).

**7.6** Povratak krvi i krvnih pripravaka u zalihe za naknadno ponovno puštanje u promet može se prihvatiti samo ako su zadovoljeni svi zahtjevi i postupci kvalitete koje je odredila krvna banka kako bi se osigurala cjelovitost krvnih pripravaka (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 7.6).

**8. UPRAVLJANJE UGOVORIMA**

**8.1** Opća načela

**8.1.1** Poslovi koji se obavljaju izvan ustanove moraju se definirati specifičnim ugovorom u pisanom obliku (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 8).

**8.1.2** Zadaci koji se izvode izvan ustanove i koji mogu utjecati na kvalitetu, sigurnost ili učinkovitost krvnih pripravaka definirat će se u posebnom pisanom ugovoru ili sporazumu, uključujući sve tehničke dogovore sklopljene u vezi s njima.

**8.1.3** Svako naručivanje usluga vanjskih suradnika za prikupljanje krvi, preradu i testiranje, uključujući sve predložene izmjene, mora se izvršiti u skladu s pisanim ugovorom, uvažavajući specifikacije za krv ili krvni pripravak (pripravke) u pitanju.

**8.1.4** Odgovornosti svakog sudionika u distribucijskom lancu moraju se dokumentirati kako bi se osiguralo da se održe načela Dobre prakse.

**8.1.5** Ugovaratelj je ustanova ili institucija koja sklapa ugovor za izvođenje određenih poslova ili usluga s drugom institucijom te je odgovorna za sastavljanje ugovora kojim se definiraju obveze i odgovornosti svake strane.

**8.1.6** Izvođač je ustanova ili institucija koja pod ugovorom za drugu instituciju izvodi određene poslove ili usluge.

**8.2** Ugovaratelj

**8.2.1** Ugovaratelj je odgovoran za procjenu sposobnosti Izvođača za uspješno izvršavanje posla koji mu se povjerava i kroz ugovor osigurava da se slijede načela i smjernice Dobre prakse.

**8.2.2** Ugovaratelj će Izvođaču ugovora pružiti sve informacije potrebne za izvršavanje ugovorenih dužnosti ispravno i u skladu sa specifikacijama i svim drugim zakonskim zahtjevima. Ugovaratelj se mora pobrinuti za to da je Izvođač potpuno svjestan svih problema vezanih za materijale, uzorke ili ugovorene aktivnosti koje mogu predstavljati opasnost za prostorije, opremu, osoblje, druge materijale ili druge krvne pripravke Izvođača.

8.2.3 Ugovaratelj se mora pobrinuti za to da sva krv i krvni pripravci, analitički rezultati i materijali koji mu se isporuče od strane Izvođača budu u skladu s njihovim specifikacijama i da su pušteni u promet u skladu sa sustavom kvalitete odobrenom od strane Odgovorne osobe ili druge ovlaštene osobe.

**8.3** Izvođač

**8.3.1** Izvođač mora raspolagati prikladnim prostorijama, opremom, znanjem, iskustvom i stručnim osobljem za zadovoljavajuće izvršavanje posla koji mu je povjerio Ugovaratelj.

**8.3.2** Izvođač se mora pobrinuti za to da su svi proizvodi, materijali ili rezultati testova koje mu dostavi Ugovaratelj prikladni za svrhu koja im je namijenjena.

**8.3.3** Izvođač ne smije posao koji mu je povjeren ugovorom prepustiti trećoj strani bez prethodne procjene Ugovaratelja i odobravanja takvog dogovora. Dogovori sklopljeni između Izvođača i bilo koje treće strane moraju osigurati da sve relevantne informacije o prikupljanju, preradi i testiranju krvi budu dostupne na isti način kao i između originalnog Ugovaratelja i Izvođača.

**8.3.4** Izvođač se mora suzdržati od svih aktivnosti koje mogu negativno utjecati na kvalitetu krvi i krvnih pripravaka proizvedenih i/ili analiziranih za Ugovaratelja.

**8.4** Ugovor

**8.4.1** Potrebno je sklopiti ugovor između Ugovaratelja i Izvođača koji specificira njihove odgovornosti vezane za ugovorene aktivnosti.

**8.4.2** Ugovor mora specificirati postupak, uključujući nužne zahtjeve koje mora ispuniti Izvođač, kojim Odgovorna osoba ili druga ovlaštena osoba koja pušta krv i krvne pripravke za prodaju ili opskrbu može osigurati da je svaki pripravak pripremljen i/ili distribuiran u skladu sa zahtjevima Dobre prakse i regulatornim zahtjevima.

**8.4.3** Ugovor mora jasno opisivati tko je odgovoran za nabavu materijala, testiranje i puštanje materijala u promet, prikupljanje krvi, preradu i testiranje (uključujući procesne kontrole). Kada analize provodi vanjski suradnik, ugovor mora navesti dogovore za prikupljanje uzoraka, a Izvođač mora biti svjestan toga da može biti podvrgnut inspekcijama od strane nadzornih tijela.

**8.4.4** Zapise o pripravi i distribuciji, uključujući referentne uzorke ako je primjenjivo, mora voditi Ugovaratelj ili mu moraju biti dostupni. Svi zapisi važni za procjenu kvalitete krvi ili krvnih pripravaka u slučaju reklamacije ili sumnje na manjkavost, mora biti dostupna i specificirana u procedurama Ugovaratelja za manjkavosti/povlačenja.

**8.4.5** Ugovor mora omogućavati Ugovaratelju prosudbu kvalitete radnih prostorija Izvođača.

**9. NESUKLADNOST**

**9.1** Odstupanja

**9.1.1** Krvni pripravci koji odstupaju od standarda kvalitete i sigurnosti navedenih u 5. poglavlju Standarda *Specifikacije pripravaka* i gdje je to prikladno, Dodatak V Direktive 2004/33/EC, mogu biti pušteni u promet za transfuziju samo u iznimnim okolnostima i uz dokumentirani pristanak nadležnog liječnika i liječnika Banke krvi (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 9.1).

**9.1.2** Mora postojati definirani postupak za puštanje u promet nestandardne krvi i krvnih pripravaka prema planiranom sustavu nesukladnosti. Odluka o takvom puštanju u promet mora biti jasno dokumentirana i odobrena od strane zadužene osobe, a sljedivost mora biti osigurana.

**9.1.3** Potrebno je uspostaviti sustave kako bi se osiguralo da su odstupanja, štetni događaji, štetne reakcije i nesukladnosti dokumentirani, uzročni faktori nedostataka pomno ispitani i, gdje je to potrebno, popraćeni primjenom popravnih mjera kako bi se spriječilo ponavljanje.

**9.1.4** Sustav Popravnih i preventivnih radnji mora osigurati da su postojeće nesukladnosti pripravaka ili problemi kvalitete ispravljeni i da je ponavljanje problema spriječeno.

**9.1.5** Odstupanja od utvrđenih postupaka, koja se moraju dokumentirati i objasniti, treba izbjegavati što je više moguće. Bilo kakve pogreške, nezgode ili značajnija odstupanja koja mogu utjecati na kvalitetu ili sigurnost krvi i krvnih pripravaka moraju biti u potpunosti zabilježena i istražena kako bi se identificirali sistemski problemi koji zahtijevaju popravne radnje. Odgovarajuće Popravne i preventivne radnje moraju se definirati i provoditi.

**9.1.6** Ispitivanja koja se odnose na ozbiljne manjkavosti, značajna odstupanja i ozbiljne nedostatke pripravaka moraju obuhvatiti procjenu utjecaja pripravaka, uključujući pregled i procjenu relevantne operativne dokumentacije i procjenu odstupanja od propisanih procedura.

**9.1.7** Moraju postojati postupci za pravovremeno obavještavanje odgovornog rukovodstva o manjkavostima, odstupanjima ili nesukladnostima s regulatornim obvezama (npr. u podnescima i odgovorima na regulatorne inspekcije), nedostatke pripravaka ili proizvoda ili testiranje pogrešaka i povezanih radnji (npr. reklamacije povezane s kvalitetom, povlačenje pripravaka ili proizvoda, regulatorne radnje, itd.)

**9.1.8** Viša uprava i Odgovorna osoba trebaju biti obaviješteni na vrijeme o ozbiljnim manjkavostima, značajnim odstupanjima i ozbiljnim nedostacima pripravaka ili proizvoda, a odgovarajući resursi stavljeni na raspolaganje za njihovo pravodobno rješavanje.

**9.1.9** Potrebno je provoditi redoviti pregled svih značajnih odstupanja ili nesukladnosti, uključujući i njihove povezane istrage, kako bi se provjerila učinkovitost poduzetih Popravnih i preventivnih radnji.

**9.2** Reklamacije

**9.2.1** Sve reklamacije i druge informacije, uključujući ozbiljne štetne reakcije i ozbiljne štetne događaje, koje mogu upućivati na to da su u promet pušteni neispravni krvni pripravci, moraju se dokumentirati i pomno istražiti u odnosu na uzročne čimbenike neispravnosti, a kada je to potrebno, mora uslijediti povlačenje krvnih pripravaka/proizvoda i provođenje popravnih radnji kako se to ne bi ponovilo. Moraju postojati utvrđeni postupci koji jamče da će se o ozbiljnim štetnim reakcijama ili ozbiljnim štetnim događajima obavijestiti nadležna tijela na prikladan način i u skladu s regulatornim zahtjevima (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 9.2).

**9.2.2** Potrebno je odrediti osobu odgovornu za rješavanje reklamacija i odlučivanje o mjerama koje će se poduzeti. Ta osoba mora na raspolaganju imati dovoljan broj suradnika. Ako to nije Odgovorna osoba, potonja mora biti obaviještena o svakoj reklamaciji, istrazi ili povlačenju proizvoda.

**9.2.3** Ako se otkrije nedostatak krvi ili krvnog pripravka ili se otkrije ili sumnja na pogrešku u testiranju, potrebno je provjeriti druge krvne pripravke povezane s ovim događajem kako bi se ustanovilo ima li to utjecaja na njihovu kvalitetu/sigurnost.

**9.2.4** Potrebno je evidentirati sve odluke i mjere koje su poduzete kao posljedica reklamacije. Zapisi o reklamacijama moraju se redovito pregledavati u potrazi za indikatorima specifičnih ili ponavljajućih problema koji zahtijevaju pozornost i moguće povlačenje distribuirane krvi i krvnih pripravaka.

**9.2.5** Nadležna tijela moraju biti obaviještena u slučaju reklamacija koje proizlaze iz moguće neadekvatne prerade, propadanja pripravka ili drugih ozbiljnih problema s kvalitetom, uključujući otkrivanje krivotvorina.

**9.3** Povlačenje

**9.3.1** U banci krvi mora postojati osoblje ovlašteno za procjenu potrebe za povlačenjem krvi i krvnog pripravka iz prometa te za započinjanje i koordiniranje potrebnih radnji (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 9.3.1).

**9.3.2** Mora postojati djelotvoran postupak za povlačenje iz prometa, koji uključuje opis odgovornosti i radnji koje se moraju poduzeti. Taj postupak mora uključivati i obavješćivanje nadležnih tijela (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 9.3.2).

**9.3.3** Potrebne radnje moraju se poduzeti unutar unaprijed određenog vremenskog razdoblja, a moraju uključivati ulaženje u trag svim relevantnim krvnim pripravcima, a tamo gdje je to primjenjivo, moraju uključivati postupak praćenja *(*„*trace-back*”*).*Svrha istraživanja je identifikacija svakog davatelja koji je mogao biti uzrokom reakcije na transfuziju te povlačenje raspoloživih krvnih pripravaka dobivenih od tog davatelja, kao i obavješćivanje naručitelja i primatelja pripravaka dobivenih od istog davatelja u slučaju kada bi mogli biti izloženi riziku (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 9.3.3).

**9.3.4** Osoblje ovlašteno za pokretanje i koordiniranje postupaka povlačenja mora biti nezavisno od komercijalne uprave unutar organizacije. Ako to osoblje nije u sastavu Više uprave ili Odgovorna osoba, potonji moraju biti obaviješteni o svakoj operaciji povlačenja.

**9.3.5** Nadzorna tijela svih država u koje su pripravci moguće bili distribuirani moraju biti hitno obaviještena u slučaju namjere da se pripravci povuku zato što su, ili se sumnja da su, manjkavi.

**9.3.6** Povučene pripravke ili proizvode potrebno je identificirati i odvojeno skladištiti u osiguranom prostoru dok čekaju odluku o tome što će se s njima dogoditi.

**9.3.7** Potrebno je evidentirati napredak postupka povlačenja te izdati završni izvještaj koji uključuje usklađivanje isporučenih i povučenih količina pripravaka ili proizvoda.

**9.3.8** Potrebno je redovito procjenjivati učinkovitost postupaka povlačenja.

**9.4** Popravne i preventivne radnje

**9.4.1** Potrebno je uspostaviti sustav za osiguravanje Popravnih i preventivnih radnji u slučaju nesukladnosti krvnog pripravka i u slučaju problema kvalitete. (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 9.4.1).

**9.4.2** Potrebna je rutinska analiza podataka kako bi se identificirali problemi kvalitete koji mogu zahtijevati popravnu radnju ili kako bi se identificirali nepovoljni trendovi koji mogu zahtijevati preventivnu radnju (Direktiva 2005/62/EC/ Dodatak 9.4.2).

**9.4.3** Sve pogreške i nezgode moraju se dokumentirati i istražiti kako bi se identificirali sustavni problemi koje treba ispraviti (Direktiva 2005/62/EC/

Dodatak 9.4.3).

**9.4.4** Odstupanja s mogućnošću utjecaja na kvalitetu moraju se istražiti, a istraga i njezini zaključci moraju se dokumentirati. Gdje je to prikladno, potrebno je poduzeti popravne radnje prije distribucije krvi i krvnih pripravaka ili izvještavanja o rezultatu testa. Potrebno je također razmotriti potencijalni utjecaj izvora odstupanja na druge pripravke ili rezultate, a preventivne se mjere moraju poduzeti kako bi se uklonio ključni uzrok odstupanja i kako bi se izbjeglo njegovo ponavljanje.

**9.4.5** Postupke i relevantne podatke potrebno je pratiti s ciljem poduzimanja preventivnih mjera kako bi se izbjegla moguća buduća odstupanja. Gdje je to moguće, potrebno je koristiti statističke i druge alate kako bi se procijenile i nadzirale mogućnosti postupka.

**9.4.6** U sklopu periodičkog pregleda sustava kvalitete, potrebno je provesti procjenu o tome treba li poduzeti Popravne i preventivne postupke ili bilo kakvu ponovnu validaciju. Razloge takvih popravnih radnji treba dokumentirati. Dogovorene Popravne i preventivne radnje treba izvršiti pravodobno i učinkovito. Potrebno je uspostaviti postupke za trajni način upravljanja i pregledavanja tih radnji, a učinkovitost takvih postupaka potrebno je potvrditi tijekom samopregleda.

**10. SAMOPREGLED, PROSUDBE KVALITETE I POBOLJŠANJA**

**10.1** Za sve dijelove radnih postupaka moraju postojati sustavi samopregleda ili prosudbe kvalitete kako bi se provjerila usklađenost sa standardima navedenim u Dodatku Direktive 2005/62/EC. Njih moraju redovito provoditi osposobljene i stručne osobe, neovisno i u skladu s odobrenim postupcima (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 10.1).

**10.2** Svi se rezultati moraju dokumentirati te se moraju poduzeti odgovarajuće Popravne i preventivne radnje koje su pravovremene i djelotvorne (Direktiva 2005/62/EC/Dodatak 10.2).

**11. PRAĆENJE i kontrola kvalitete**

**11.1** Praćenje kvalitete

Kriteriji prihvaćanja moraju se temeljiti na definiranoj specifikaciji (vidjeti 5. poglavlje *Specifikacije, Preporuke za pripravu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka*) za svaki krvni pripravak.

**11.2** Kontrola kvalitete

**11.2.1** Svi postupci kontrole kvalitete moraju se validirati prije primjene.

**11.2.2** Rezultati testiranja kontrole kvalitete moraju se kontinuirano ocjenjivati te je potrebno poduzeti korake za ispravljanje manjkavih postupaka ili opreme.

**11.2.3** Moraju postojati standardni postupci za kontrolu kvalitete krvnih pripravaka. Potrebno je validirati prikladnost svake analitičke metode za dobivanje željenih podataka.

**11.2.4** Kontrola kvalitete krvi i krvnih pripravaka mora se provoditi u skladu s planom uzorkovanja osmišljenim da pruži željene informacije.

**11.2.5** Testiranje se mora provoditi u skladu s uputama koje preporučuje proizvođač reagensa i setova za testiranje.

**11.2.6** Izvođenje postupaka testiranja mora se redovito ocjenjivati sudjelovanjem u službenom sustavu testiranja stručnosti.

**11.2.7** Zapisi postupaka kontrole kvalitete moraju uključivati identifikaciju osobe ili osoba koje izvode testove ili postupke. Sve korektivne radnje također se moraju evidentirati. Ako su u evidenciji potrebne ispravke, izvorni se zapis ne smije izbrisati, nego mora ostati čitljiv.

**Prilog 2**

**Sustavi za obradu podataka**

**Planiranje sustava**

Danas su dostupni razni računalni sustavi i softverski programi, a svaki od njih ima različite funkcije. Prije kupnje, korisnik mora:

* utvrditi popis zahtjeva koji će ispunjavati potrebe korisnika, uključujući trajanje čuvanja zapisa (uglavnom 15 godina u zemljama članicama EU) i trajanje čuvanja podataka radi sljedivosti (30 godina je zahtjev prema EU Direktivi 2002/98/EC);
* ocijeniti različite računalne sustave i odabrati onaj koji ispunjava utvrđene zahtjeve;
* provesti prosudbu kvalitete autora programa/proizvođača kako bi bilo sigurno da su u mogućnosti ponuditi proizvod koji ispunjava regulatorne zahtjeve;
* utvrditi odgovornost između korisnika i autora programa / dobavljača / proizvođača i definirati uloge i odgovornosti u vezi s testiranjem, uputama za korisnike, održavanjem, poboljšavanjem sustava i pristupom izvornim kodovima.

Tim se koracima osigurava da korisnik raspolaže svim potrebnim informacijama o kupljenom sustavu te da ima uspostavljen odnos s autorom programa. Ovakav pristup umanjuje potrebu za „traženjem rješenja“ od strane korisnika, što može biti izvor pogrešaka.

**Definiranje sustava**

Računalni sustav krvne banke ili bolničke transfuzijske jedinice uključuje: hardver, softver, računalnu periferiju i dokumentaciju (npr. priručnike i radne upute). Kako bi se definirao sustav, u suradnji s prodavačem ili autorom programa, korisnik treba pripremiti opis sustava u pisanom obliku, funkcije koje treba izvoditi i sve ljudske interakcije. Dokumentacija treba biti aktualna, učinkovito ažurirana, točna i detaljna koliko je potrebno da se osigura ispravan rad sustava. Dokumentacija treba uključivati:

* detaljne specifikacije (inventar) hardvera, softvera i računalne periferije, uključujući njihove zahtjeve glede okoline i ograničenja;
* dijagrame ili dijagrame tijeka operacija sustava koji opisuju sve programe za povezivanje (*interface*) komponenti, mrežni dijagram (ako je primjenjivo) i sve strukture baze podataka, npr. veličinu datoteka, ulazne i izlazne formate, itd.;
* radne upute koje opisuju kako se sustav upotrebljava. Korisnik treba razviti radne upute prema uputama za uporabu koje je dobio od autora softvera i prema internim procedurama krvne banke ili bolničke transfuzijske jedinice. Radne upute se pogotovo trebaju odnositi na sve manualne i automatske interakcije sa sustavom, uključujući:
  + rutinsko stvaranje sigurnosnih kopija, održavanje i dijagnostičke procedure, uključujući dodjeljivanje odgovornosti;
  + „traženje rješenja“ za ograničenja sustava;
  + procedure za rješavanje pogrešaka, uključujući dodjeljivanje odgovornosti;
  + procedure za rješavanje katastrofa i planiranje nepredvidivih okolnosti, uključujući dodjeljivanje odgovornosti;
  + procedure za kontrolirane izmjene netočnih podataka;
  + procedure za validaciju promjene;
  + sustav obuke koji uključuje priručnike za obuku, dokumentaciju i procedure za obuku.

**Primjena i validacija**

U obzir treba uzeti odredbe 1. poglavlja *Načela i standardi sustava kvalitete za krvne banke* i bolničke transfuzijske jedinice o primjeni i validaciji nove opreme.

Validacijska dokumentacija i rezultati testova izvršenih i odobrenih od strane dobavljača/prodavača/autora programa trebaju biti predstavljeni korisniku. Korisnik zatim može izvršiti testove prema ranije definiranom i dokumentiranom planu testiranja. Vrste rizika koje treba uzeti u obzir uključuju: neadekvatan dizajn sustava, pogreške koje se mogu javljati prilikom uporabe (korisnička greška ili nedostatak sustava) i gubitak ili kompromitiranje podataka. Testiranje treba obuhvaćati cjelokupni sustav, na način na koji se očekuje da radi u transfuzijskoj ustanovi. Testiranje može izvršiti i treća strana, ali u tom slučaju treba uključiti i osoblje transfuzijske ustanove. Treba provesti sljedeće tipove osnovnog testiranja:

a. Funkcionalno testiranje komponenti

Komponente sustava predstavljene su svim vrstama očekivanih interakcija, uključujući normalnu vrijednost, granice, netočne unose i unose za posebne slučajeve. Sustav mora dati točne izlazne podatke, uključujući poruke o pogreškama od strane kontrolnih programa. Ovo testiranje je korisno izvesti usporedno s referentnim ili standardnim sustavom.

Svaki test treba uključivati ulaz, očekivani izlaz, kriterije prihvatljivosti i podatak je li test prošao ili nije. Za svrhu sljedivosti, te kako bi se olakšao pregled i praćenje osiguranja kvalitete, preporučljivo je da sva popratna dokumentacija, poput snimanja zaslona, bude uključena kako bi se specifičan test mogao provjeriti.

b. Migracija podataka

Proces migracije podataka treba biti definiran, dokumentiran i prikladno testiran. Na taj način osigurava se potpuno održavanje sljedivosti, uključujući arhiviranje podataka gdje je to potrebno.

c. Testiranje okoline

Svi koraci kvalifikacije i rezultati trebaju biti dokumentirani i odobreni prije rutinske uporabe sustava.

U stvarnoj radnoj okolini, funkcionalni testovi izvode se kako bi pokazali da:

* softverski sustavi rade ispravno s hardverom;
* sve softverske aplikacije pravilno rade sa softverom operativnog sustava;
* ispravni podaci točno prolaze kroz programe za komunikaciju, uključujući prikladan prijenos podataka u drugi laboratorij ili automatizirani sustav (npr. uređaj za aferezu) ili iz njih, gdje je to primjenjivo;
* dodaci, poput čitača bar-kodova, rade u skladu s očekivanim bar-kodovima krvne banke;
* su ispisani izvještaji prikladno i točno formatirani;
* je osoblje obučeno te da se ispravno koristi sustavom;
* sustav ispravno radi u vrijeme najveće proizvodnje i s maksimalnim brojem istodobnih korisnika;
* sigurnosna kopija vraća pohranjene podatke na ispravan način;
* ukoliko sustav uključuje tehnologiju bežične radijske frekvencije (RF), treba se procijeniti elektromagnetska kompatibilnost (EMC) i elektromagnetska interferencija (EMI) u okolnostima u kojem se upotrebljava.

**Kontrola promjena**

U slučaju promjena u softveru, status validacije mora se ponovno utvrditi. Ako je potrebno provesti ponovnu validaciju, ona se mora temeljiti na procjeni rizika i biti provedena ne samo za validaciju pojedinačne promjene, već treba utvrditi razmjer i utjecaj te promjene na čitav računalni sustav.

**Održavanje sustava**

Bazu podataka treba provjeravati periodično i sistematično kako bi se identificirali i uklonili neželjeni podaci poput dvostrukih unosa podataka te kako bi se osiguralo da su unosi podataka točni i ispravno pohranjeni. Ručno unošenje kritičnih podataka zahtijeva nezavisnu verifikaciju druge ovlaštene osobe.

Sigurnost baze podataka treba održavati:

* odgovarajućim bilježenjem izmjena u sistemu, za softver i hardver (ako je potrebno);
* periodičnom izmjenom lozinki (bez ponovne uporabe) i uklanjanjem nepotrebnog i zastarjelog pristupa;
* bilježenjem svih izmjena podataka, odnosno revizijskog traga, uključujući sačuvanu evidenciju ranijih podataka i razloga izmjene;
* prikladnom uporabom programa za otkrivanje i uklanjanje računalnih virusa;
* kontrolom administrativne sigurnosti pristupa kako bi se osiguralo da samo ovlašteno osoblje može unositi promijene u softver, konfiguraciju sustava i podatke;
* redovitim testiranjem kako bi se osigurao ispravan integritet i točnost sačuvanih podataka.

Podatke treba periodično arhivirati pomoću dugotrajnog i stabilnog medija koje treba čuvati na drugoj lokaciji koja se razlikuje od lokacije hardvera kako bi se osigurala sigurnost. Takve arhive treba provjeriti barem jedanput godišnje kako bi se provjerila povratnost podataka.

Potrebno je ustanoviti procedure za:

* istraživanje i ispravak nedosljednosti u bazi podataka;
* korektivne akcije koje se poduzimaju kada validacijsko testiranje pruži neočekivane rezultate;
* rješavanje, izvještavanje, dokumentiranje i, ako je potrebno, ispravljanje problema u stvarnom vremenu, grešaka i alarma;
* manualne operacije (planiranje nepredvidivih okolnosti) u slučaju prekida rada sustava (čak i djelomičnih).

**Osiguranje kvalitete**

Program osiguranja kvalitete treba nadgledati sustave elektroničke obrade podataka koji utječu na kvalitetu proizvoda. U najmanju ruku, takav nadzor treba uključivati:

* osiguranje aktualne točnosti i cjelovitosti sve dokumentacije o opremi, održavanju softvera i obuci korisnika;
* provođenje periodičkih prosudbi kvalitete kako bi se potvrdilo ispravno ispunjenje svih testova izvedbe, rutinskog održavanja, procedura izmjene, provjere integriteta podataka, istraživanja pogrešaka i procjene sposobnosti korisnika.

**Prilog 3**

**Statistička procesna kontrola**

**Uvod**

Statistička procesna kontrola je alat koji organizaciji omogućava uočavanje promjena u procesima i procedurama koje provodi, praćenjem podataka prikupljenih u određenom vremenskom razdoblju na standardiziran način. Statistička procesna kontrola postala je obvezna 2005. za krvne banke EU (Direktiva 2004/33/EC), a primijenjena je i u drugim industrijama. Metode i standardi za primjenu statističke procesne kontrole u osiguranju kvalitete krvnih pripravaka moraju se kontinuirano proučavati i dalje razvijati. Može se primjenjivati na sve aktivnosti u transfuzijskoj ustanovi, uključujući administrativne/službeničke, znanstvene i tehničke procese. Važno je da se procesi na kojima se primjenjuje statistička procesna kontrola poslože po prioritetu obzirom na količinu rada potrebnu za njihovo provođenje. Trenutno se statistička procesna kontrola pokazuje najkorisnijom u praćenju uspješnosti testiranja biljega zaraznih bolesti i testiranju smanjenja broja leukocita. Statistička procesna kontrola jedna je od rijetkih metoda koja može pokazati kako je poboljšanje procesa dovelo do željenog rezultata i omogućuje da se donošenje odluka temelji na racionalnijim i znanstvenim osnovama.

**Primjena statističke procesne kontrole**

Kao i svi drugi aspekti kvalitete, primjena statističke procesne kontrole zahtijeva razumijevanje i predanost od strane uprave transfuzijske ustanove. Mora biti uključena u sustav kvalitete ustanove, a za više članove uprave, kao i za operativno osoblje potrebno je provesti program obuke. Potrebno je napraviti planove za prikupljanje podataka, uključujući kontrolne karte, kao i za sva pitanja vezana za uočene izmjene u procesu, pogotovo za iznenadne situacije. Potrebno je redovito pregledavati procese prema podacima statističke procesne kontrole, s naglašenim ciljem neprestanog unapređivanja.

**Strategija za statističko uzorkovanje**

Koliko je to god moguće, broj i učestalost komponenti uzorkovanih za kontrolu kvalitete i broj neuspjelih testova po uzorku koji pokreću odgovarajuću reakciju (npr. istraživanje i ponovna validacija materijala i procedura) treba se temeljiti na sljedećim okolnostima:

a. Tolerancija neuspjeha

Treba utvrditi „ciljanu stopu neuspjeha“ kao stopu neuspjeha koja se ne smije prelaziti. Time se jamči da je praćenje aspekata kvalitete kontinuirano te da stopa neuspjeha koja prelazi ciljane vrijednosti pokreće odgovarajuću popravnu radnju.

b. Razina pouzdanosti

Treba odrediti razinu pouzdanosti za otkrivanje stvarne stope neuspjeha koja se nalazi iznad „ciljane stope neuspjeha“.

Treba koristiti validnu metodu statističke analize kako bi se utvrdilo je li stvarna stopa neuspjeha iznad „ciljane stope neuspjeha“.

**Učestalost kontrolnog uzorkovanja**

Niz izazova pojavljuje se prilikom određivanja okvira statistički temeljenih programa za testiranje kontrole kvalitete labilnih krvnih pripravaka. Zbog složenosti transfuzijskog sustava, transfuzijske ustanove trebaju se savjetovati sa stručnjacima za statistiku prilikom izrade sustava procesne kontrole. Problemi uključuju vrlo velike varijacije u broju proizvedenih pripravaka u različitim krvnim bankama, potrebu da se minimaliziraju gubici kroz testiranje u malim centrima, vrlo nisku očekivanu stopu nesukladnosti za neke procese te broj posebnih stanja koja se javljaju prilikom proizvodnje inače sličnih pripravaka. Mogu uključivati:

* broj lokacija, operatera i radnih smjena;
* različite sustave za prikupljanje krvi i obradu te opremu;
* uporabu više serija reagensa;
* raznolika vremena pripreme i temperature;
* varijable koje se odnose na davatelja mogu utjecati na kvalitetu završnog proizvoda, čak i u potpuno kontroliranom procesu (npr. za krv davatelja s HBs antigenom sa slabim svojstvima leukofiltracije);
* pripravci se mogu upotrebljavati za različite kliničke indikacije s različitim potrebnim razinama kontrole (npr. eritrociti sa smanjenim brojem leukocita za primjenu novorođenčadi u usporedbi s istim pripravkom namijenjenim transfundiranju odraslih).

Uz to, u mnogim slučajevima medicinska osnova za trenutno prihvaćene standarde kvalitete nije strogo utvrđena, zbog čega je teško odrediti razinu odstupanja od očekivane razine sukladnosti koja se može tolerirati. Ipak, kako bi primijenile statističku procesnu kontrolu, krvne banke moraju utvrditi „ciljanu stopu neuspjeha“ koja se ne smije prijeći za svaki kontrolni test. Također je poželjno da kriterij za nesukladnost ima snagu od najmanje 80 % za otkrivanje ciljne stope neuspjeha, a davanje lažnog pozitivnog rezultata u manje od 5 % slučajeva.

Treba razmotriti i strategiju za reprezentativno uzorkovanje doza za kontrolno testiranje. Obzirom da se slični pripravci pripremaju u različitim uvjetima, važno je da serija za uzorkovanje uključuje reprezentativne doze pripremljene na sve moguće načine. Strategiju uzorkovanja potrebno je kreirati na odgovarajući način (tj., da se uzorkuje minimalan broj uzorka svakog načina proizvodnje). Broj uzoraka određen za valjanu procesnu kontrolu predstavlja minimalan broj potrebnih uzoraka. U okolnostima s višestrukim uvjetima proizvodnje i u krvnim bankama koje proizvode velik broj pripravaka, testiranje kontrole kvalitete treba povećati iznad statistički određenog minimuma. To treba učiniti na kontroliran način, primjenom rigoroznijih statističkih parametara, poput povećanja očekivanog broja uzoraka koji su u skladu s definiranim standardom.

Dodatna razmatranja koja mogu biti primjenjiva na dizajn strategije kontrole kvalitete uključuju:

* javno-zdravstvena važnost standarda koji se kontrolira (odnosno vremensko razdoblje za vrijeme kojeg se može tolerirati odstupanje u procesu prije nego se ono otkrije i ispravi);
* ukupan broj proizvedenih pripravaka;
* kapacitet ustanove za uzorkovanje i testiranje kontrole kvalitete, uzimajući u obzir ablativnost testiranje kontrole kvalitete (tj. uništava li se testiranjem proizvedeni pripravak);
* ciljanu stopu neuspjeha procesa koji se kontrolira;
* ranije definiranu strategiju za rješavanje ne-procesnih neuspjeha, npr. neuspjelog postupka smanjenja broja leukocita gdje je daljnja procjena pokazala da je davatelj HBs pozitivan.

Dalje u tekstu su kao primjeri navedene tri metode statističke kontrole procesa.[[24]](#footnote-24)

**1. Primjer**

**Uporaba kontrolnih karata**

Iscrtavanjem povijesnih i prospektivnih podataka na posebno sastavljenim kartama, često se u ranoj fazi mogu zamijetiti znakovi izmjene procesa, što omogućuje poduzimanje koraka za ispravljanje. Koraci za izradu karata za statističku procesnu kontrolu isti su za sve aplikacije:

* prikupljanje povijesnih podataka;
* izračun „statistike lokacije i varijacije“ (vidjeti niže);
* izračun statističkih kontrolnih granica za statistiku lokacije i varijacije;
* izrada karte;
* iscrtavanje prospektivnih podataka.

Standardno se prikupljaju dvije vrste podataka:

* varijabilni podaci, prikladni za sve što se izravno mjeri, poput broja stanica, pH, vremena potrebnog za proces, itd.;
* atributivni podaci, prikladni za sve što se broji na „da-ne“ osnovi;

Tip karte za statističku kontrolu procesa koji se koristi ovisi o tipu podataka koji su prikupljeni.

**Kontrolne karte za varijabilne podatke**

Glavne aplikacije u krvnim bankama uglavnom su Karte Individualnog/Pokretnog raspona i Karte Prosjeka/Raspona.

**1. Karte Individualnog/Pokretnog** **raspona** koriste se kada se proces prati jednim mjerenjem parametra na uzorku, npr. broj ostatnih leukocita u pripravku trombocita. Koraci za izradu karte za statističku procesnu kontrolu su:

* Povijesni podaci se prikupljaju mjerenjem slučajnog uzorka svakog dana, a pokretni raspon utvrđuje se ustanovljavanjem razlike između svakog uzorka i onog koji mu je prethodio.
* Lokacijska statistika je prosjek individualnih rezultata, dok je varijacijska statistika prosjek pokretnog raspona.
* Prirodna varijacija u procesu definira se kao prosjek procesa plus ili minus tri standardne devijacije. Stoga se gornja kontrolna granica i donja kontrolna granica za statistike lokacije i varijacije određuju prikladnom srednjom vrijednošću, plus ili minus 3 standardne devijacije.
* Karte za statističku procesnu kontrolu standardno imaju dva različita dijela: jedan za lokacijsku statistiku, koji se pojavljuje iznad drugog za varijacijsku statistiku. Za svaki se dio srednja vrijednost prikazuje kao puna linija između dvije točkaste linije koje označavaju gornju i donju kontrolnu granicu.

Prospektivni podaci se u kartu za statističku procesnu kontrolu iscrtavaju na sličan način.

**2. Karte Prosjeka/Raspona** koriste se u situaciji kada se traži rani statistički odgovor na malu promjenu u procesu i kada su procesu podvrgnuti višestruki kontrolni uzorci (do 10). Tipičan primjer je učestala uporaba kontrolnog uzorka za vrijeme svakodnevne uporabe brojača stanica. U takvoj situaciji izračunava se prosječna dnevna određena vrijednost kontrolnog uzorka, a lokacijsku statistiku predstavlja prosjek srednjih vrijednosti. Svaki dan pokazuje raspon u kontrolnoj vrijednosti; varijacijska statistika je prosjek tih raspona. Karta Prosjeka/Raspona se zatim stvara na sličan način kao i karta za Individualan/Pokretni raspon, samo što je donja kontrolna granica za dio karte koji se odnosi na raspon po definiciji nula.

**Kontrolne karte za atributivne podatke**

Atributivni podaci općenito spadaju u jednu od dvije kategorije: oni koji označavaju broj uzorkovanih pripravaka koji su manjkavi i oni koji izračunavaju incidenciju nesukladnosti u odnosu na zahtjev kvalitete (u tom se slučaju svaka nesukladnost klasificira kao manjkavost). Na primjer, dovršeni obrazac klasificira se kao manjkav čak i ako sadrži samo jednu nesukladnost (iako zapravo može sadržavati više manjkavosti).

**1. Atributivne karte** za postotak neispravnih doza (poznate i kao p-karte) temelje se na izračunu omjera doza koje se definirane kao neispravne, odnosno koje imaju jednu ili više manjkavosti po uzorkovanoj dozi, u serijama doza koje se uzorkuju u određenim vremenskim razmacima. Lokacijska statistika za ispitivana svojstva računa se dijeljenjem ukupnog broja neispravnih doza s ukupnim brojem uzorkovanih doza, osim ako serije uzoraka nisu uvijek iste veličine, u kojem se slučaju može uzeti srednja vrijednost omjera neispravnih doza iz svake serije. Budući da se podaci dobivaju prema da/ne kriterijima, atributivne karte nemaju varijacijsku statistiku.

Gornja i donja kontrolna granica određuju se na gore opisan način. U tom sustavu, moguće je dobiti negativnu vrijednost za donju kontrolnu granicu, a u tom slučaju ona je zadana kao nula.

Treba napomenuti da izračun standardne devijacije u da/ne sustavu poput ovog ovisi o veličini uzorka, tako da povećanje ili smanjenje serije uzorkovanih doza zahtijeva ponovnu uspostavu gornje i donje kontrolne granice. Povećanje veličine uzorka obično rezultira približavanjem gornje i donje kontrolne granice, što sustav čini osjetljivijim na promjene u procesu.

Izrada karte provodi se na gore opisan način.

**2. Atributivne karte** za broj manjkavosti (ponekad zvane u-karte) obično su korisne kada objekt pod istragom često ima više od jedne nesukladnosti u odnosu na zahtjeve. Prikladne su za kontrolu administrativnih postupaka. Prikupljanje povijesnih podataka uključuje brojanje manjkavosti svake doze u seriji uzoraka, ponovljeno u vremenskim razmacima.

Lokacijska statistika je prosječan broj manjkavosti po dozi, a izračunava se dijeljenjem ukupnog broja manjkavosti u ukupnom broju povijesnih uzoraka. Kao što je rečeno ranije, za atributivne podatke nema varijacijske statistike.

Gornja i donja kontrolna granica i ovdje se računaju na temelju lokacijske statistike, plus ili minus tri standardne devijacije. Standardna devijacija i u ovom sustavu ovisi o veličini uzorka i svako planirano povećanje uzorka zahtijeva ponovno utvrđivanje gornje i donje kontrolne granice.

Očekivani rezultat je konvergencija prosjeka, što olakšava uočavanje manjih izmjena u procesu.

Izrada u-karte slijedi pravila postavljena za sve karte statističke procesne kontrole.

**Tumačenje kontrolnih karti**

Općenito, kada se prospektivni podaci unose u kontrolnu kartu i slijede uzorak određen uporabom povijenih podataka, može se smatrati da je proces „pod kontrolom“. Promjene u prikazu pouzdan su i osjetljiv način otkrivanja pojave promjene u procesu i tada zahtijevaju istragu o razlogu promjene. Utvrđena su pravila koja služe kao smjernice korisnicima u utvrđivanju pojave promjene:

1. pravilo: bilo koja točka izvan jedne od kontrolnih granica.
2. pravilo: sedam uzastopnih točaka od kojih su sve iznad ili ispod linije prosjeka.
3. pravilo: sedam uzastopnih točaka koje se sve povećavaju ili smanjuju (izričiti indikator pomaka u prosjeku ili rasponu procesa).

Osim toga, svaki neuobičajen uzorak ili trend unutar kontrolnih linija može biti pokazatelj promjene.

Ako podaci karte ukazuju na to da se unutar procesa odvija neplanirana promjena, treba poduzeti korake kako bi se identificirao specifičan ili zajednički uzrok promjene. Primjena statističke procesne kontrole je najpouzdaniji način utvrđivanja da mjere poduzete za poboljšavanje učinkovitosti procesa daju željene rezultate, pokazivanjem smanjenja varijacija oko prosjeka (za izmjerene podatke) ili trenda prema nula nesukladnosti (za izračunate podatke).

**2. Primjer**

**Metoda statistike skeniranja**

Metoda statistike skeniranja prikladan je model za određivanje potrebne učestalosti kontrolnog testiranja[[25]](#footnote-25)8. Tom se metodom određuje broj nesukladnih testiranja u fiksnoj veličini uzorka. Međutim, serija uzoraka smatra se „prozorom“ promatranja koji se „pomiče“ progresivno, kako se akumuliraju rezultati testova. Na primjer, ako je „veličina prozora“ određena na 60 promatranja, prva serija testova uključuje promatranja od 1 do 60; druga serija testova uključuje promatranja od 2 do 61; a treća uključuje promatranja 3 do 62, itd. (progresija „prozora“ također se može odrediti za nekoliko uzoraka, primjerice dodavanjem svakodnevnih rezultata testova kao grupe). Kako bi se primijenila ova metoda, transfuzijska ustanova mora odrediti razumno veliku statističku masu konačnih uzoraka testova, koji obično predstavljaju godinu dana testiranja ili više, ili razdoblje nakon kojega se može očekivati rutinska ponovna validacija zbog modifikacije procesa (npr. zamjena opreme, nadogradnje softvera, itd.). Veličina pokretnog „prozora“ tada se može odrediti na temelju očekivane stope neuspjelih testova za sukladnost procesa (kao što je definirano u tablicama za kontrolu kvalitete svakog pripravka kao što je opisano u 5. poglavlju), veličine statističke mase i ciljna stopa neuspješnosti koja će se uočiti kao pokazatelj nesukladnosti procesa. Niže navedena tablica prikazuje minimalnu stopu neuspjeha koja se može uočiti kod snage od 80 % ili većoj u bilo kojem pojedinom „prozoru“ kontrolnih testova za testne kriterije s lažnim pozitivnim stopama ispod 5 %.

Uvjet da se broj kontrolnih testova u „prozoru“ izvede u željenom vremenskom razmaku odredit će učestalost kontrolnog testiranja.

Sljedeći primjer pokazuje kako se može primijeniti metoda statistike skeniranja.

Transfuzijska ustanova želi pratiti stopu neuspjeha smanjenja broja leukocita. Očekivana stopa neuspjeha (stopa nesukladnih testova za sukladnost s procesom) je 0,1 %. Ustanova određuje okidač djelovanja na 5 % kao način otkrivanja manjkave serije filtera. Utvrđuje se standard kontrole kvalitete kako bi se s barem 80 % pouzdanosti osiguralo da će se otkriti stopa neuspjeha od 5 %, ali na lažnoj pozitivnoj stopi manjoj od 5 % za proglašavanje nesukladnosti.

Za transfuzijsku ustanovu s 400 testova kontrole kvalitete godišnje (otprilike 34 mjesečno), proces se može proglasiti nesukladnim ako se u bilo kojem „pokretnom prozoru“ od 60 takvih uzastopnih testova pronađu dva ili više nesukladna rezultata testa (odnosno, „okidač“ je veći od jednog nesukladnog testa u bilo kojem prozoru od 60 testova). Taj model ima snagu od 80,8 % za otkrivanje prave stope nesukladnosti od 5 % u bilo kojem prozoru od 60 testova i gotovu sigurnost da tu stopu uoči u razdoblju od godinu dana. Na temelju statistike skeniranja, lažna pozitivna stopa takvih proglašavanja iznosi samo 2,0 %.

Ako broj testova kontrole kvalitete iznosi 1200 godišnje (100 mjesečno), proces se može proglasiti nesukladnim ako se u bilo kojem „pokretnom prozoru“ od 120 uzastopnih testova kontrole kvalitete pronađu tri ili više nesukladna rezultata testa. Lažna pozitivna stopa takvih proglašenja iznosi samo 0,7 %. Snaga je 80,7 % za uočavanje stope nesukladnosti od 4,6 % (snaga je 85,6 % za uočavanje stope neuspjeha od 5 %) za bilo koji prozor od 120 testova, s gotovo potpunom sigurnošću u razdoblju preko godinu dana.

Tablica 1. Veličina uzorka („prozor”) i najveći broj dopuštenih neuspjelih testova za sukladan procesa na temelju statistike skeniranja.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dopuštena stopa neuspjeha za sukladan proces | Broj testova u statističkoj masi (npr. godišnji broj testova) | Veličina uzorka (tj. fiksni broj testova u pokretnom „prozoru“) | Najveći dopušteni broj neuspjelih testova u prozoru | Lažna pozitivna stopa kriterija testa | Minimalna stopa neuspjeha nesukladnog procesa koja se otkriva pri > 80% snazi u svakom pojedinom „prozoru” | |
| Minimalna „ciljana stopa neuspjeha” za nesukladan proces | Snaga za otkrivanje nesukladnog procesa u bilo kojem prozoru testova kontrole kvalitete |
| 25% | 400 | 30 | 16 | 2,5% | 63% | 81,9% |
| 60 | 26 | 2,9% | 50% | 81,7% |
| 1200 | 30 | 17 | 2,0% | 66% | 81,3% |
| 60 | 27 | 3,8% | 52% | 83,0% |
| 10% | 400 | 30 | 9 | 3,5% | 40% | 82,4% |
| 60 | 14 | 2,7% | 30% | 83,8% |
| 1200 | 30 | 10 | 2,8% | 43% | 81,1% |
| 5% | 400 | 30 | 6 | 3,7% | 29% | 81,0% |
| 60 | 9 | 2,3% | 21% | 83,7% |
| 1200 | 30 | 7 | 2,2% | 33% | 82,3% |
| 1% | 400 | 30 | 3 | 1,0% | 18% | 81,4% |
| 60 | 4 | 0,9% | 11% | 80,3% |
| 1200 | 60 | 4 | 2,7% | 11% | 80,3% |
| 0,1% | 400 | 30 | 1 | 1,1 % | 10% | 81,6% |
| 60 | 1 | 2,0% | 5% | 80,8% |
| 1200 | 30 | 1 | 3,2% | 10% | 81,6% |
| 120 | 2 | 0,7% | 4,6% | 80,7% |

**3. primjer**

**Statistička procesna kontrola za dihotomne ishode: pristup baziran na hipergeometrijskim/binomnim distribucijama**

Hipergeometrijska distribucija temelji se na slučajnom uzorkovanju (bez zamjene) faktora koji ima dihotomni ishod. Ta je distribucija primjenjiva za procjenu mjera kontrole kvalitete vezanih za krvne pripravke za koje je mogući ishod prolaz/neuspjeh. Binomna distribucija vrlo je slična hipergeometrijskoj distribuciji, ali se temelji na uzorkovanju sa zamjenom. Na razini uzorkovanja n ≥ 59 kako bi se ispunio kriterij od 95 %, te su dvije distribucije u biti identične.

Za statističku kontrolu kvalitete pomoću hipergeometrijskog/binomnog pristupa, ciklus se definira kao broj proizvedenih pripravaka koji se u sustavu kontrole kvalitete procjenjuje u određenom vremenskom periodu. Prikladna veličina za ciklus kontrole kvalitete određuje se na temelju željene učestalosti kontrolnog uzorkovanja kao što je opisano gore i odabranog omjera sukladnih uzoraka[[26]](#footnote-26)9.

Statistička kontrola kvalitete temeljena na hipergeometrijskoj distribuciji primjenjiva je za veličine ciklusa između n = 30 i n = 4500[[27]](#footnote-27)10. Uspješna kontrola zahtjeva da se ranije određene veličine slučajnih uzoraka procijene s ishodom od 0, 1 ili 2 neuspjeha, ovisno o veličini ciklusa. Za veličine ciklusa iznad n = 4500, hipergeometrijska distribucija bliži se binomnoj distribuciji i može se primijeniti tradicionalni binomni pristup, odnosno, treba procijeniti n = 60 slučajnih uzoraka po ciklusu s ishodom od nula neuspjeha; n = 93 s jednim neuspjehom ili n = 124 s 2 neuspjeha.

Niže prikazana tablica navodi slučajne veličine uzoraka kroz raspon veličina ciklusa. S većom veličinom ciklusa, dopuštena su 1 do 2 slučaja nesukladnosti zajedno s većom predefiniranom veličinom uzorka. Na primjer, ako je veličina ciklusa 65 (95%/95%), postoje tri opcije koje treba prethodno odrediti: veličina uzorka od 34 bez neuspjeha, veličina uzorka od 49 s 1 neuspjehom ili veličina uzorka od 59 s 2 neuspjeha. Ako se odaberu (i) veličina uzorka od 34 i opažanje jednog neuspjeha ili (ii) veličina uzorka od 49 i opažanje dvaju neuspjeha, još uvijek se može izvesti 100 postotna kontrola kvalitete za dobivanje konačnog određivanja, o tome ispunjava li više od 95 posto pripravaka standard.

Nakon što veličina ciklusa dosegne 7000 za 95%/95% i 13 000 za 95%/75%, rezultati temeljeni na hipergeometrijskoj distribuciji isti su kao i oni temeljeni na binomnoj distribuciji.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 95%/95%  95% pouzdanost da > 95% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/90%  95% pouzdanost da > 90% pripravaka  ispunjava standard | | | | 95%/75%  95% pouzdanost da > 75% pripravaka  ispunjava standard | | | |
| Veličina serije | Dopušteni neuspjeh u seriji | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u seriji | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u seriji | Veličina uzorka | | |
| Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1 dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha |
| 30 | 1 | 23 | 30 | NP[[28]](#footnote-28)\* | 2 | 19 | 26 | 30 | 7 | 9 | 13 | 17 |
| 31 | 1 | 24 | 31 | NP | 3 | 16 | 23 | 28 | 7 | 9 | 14 | 18 |
| 32 | 1 | 25 | 32 | NP | 3 | 17 | 24 | 29 | 7 | 9 | 14 | 18 |
| 33 | 1 | 26 | 33 | NP | 3 | 17 | 25 | 30 | 8 | 9 | 13 | 17 |
| 34 | 1 | 26 | 34 | NP | 3 | 18 | 25 | 31 | 8 | 9 | 14 | 18 |
| 35 | 1 | 27 | 35 | NP | 3 | 18 | 26 | 32 | 8 | 9 | 14 | 18 |
| 36 | 1 | 28 | 36 | NP | 3 | 19 | 27 | 33 | 8 | 9 | 15 | 19 |
| 37 | 1 | 29 | 37 | NP | 3 | 19 | 28 | 33 | 9 | 9 | 14 | 18 |
| 38 | 1 | 30 | 38 | NP | 3 | 20 | 28 | 34 | 9 | 9 | 14 | 18 |
| 39 | 1 | 30 | 39 | NP | 3 | 20 | 29 | 35 | 9 | 9 | 15 | 19 |
| 40 | 1 | 31 | 39 | NP | 3 | 21 | 30 | 36 | 9 | 10 | 15 | 19 |
| 45 | 2 | 28 | 39 | 45 | 4 | 20 | 29 | 36 | 11 | 9 | 14 | 19 |

*Tablica 2: Veličina slučajnih uzoraka potrebnih u različitim veličinama ciklusa kontrole kvalitete kako bi se procijenila sukladnost od 95%, 90% ili 75% uz standard od 95 % pouzdanosti*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 95%/95%  95% pouzdanost da > 95% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/90%  95% pouzdanost da > 90% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/75%  95% pouzdanost da > 75% pripravaka ispunjava standard | | | |
| Veličina serije | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | |
| Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2 dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha |
| 50 | 2 | 31 | 43 | 50 | 4 | 22 | 33 | 40 | 12 | 9 | 15 | 19 |
| 55 | 2 | 35 | 48 | 55 | 5 | 21 | 32 | 40 | 13 | 10 | 15 | 20 |
| 60 | 2 | 38 | 52 | 60 | 5 | 23 | 34 | 43 | 14 | 10 | 16 | 21 |
| 65 | 3 | 34 | 49 | 59 | 6 | 22 | 33 | 42 | 16 | 10 | 15 | 20 |
| 70 | 3 | 37 | 52 | 63 | 6 | 24 | 36 | 46 | 17 | 10 | 16 | 20 |
| 75 | 3 | 39 | 56 | 68 | 7 | 23 | 35 | 44 | 18 | 10 | 16 | 21 |
| 80 | 3 | 42 | 60 | 72 | 7 | 24 | 37 | 47 | 19 | 10 | 16 | 21 |
| 85 | 4 | 38 | 56 | 69 | 8 | 23 | 36 | 46 | 21 | 10 | 16 | 21 |
| 90 | 4 | 40 | 59 | 73 | 8 | 25 | 38 | 49 | 22 | 10 | 16 | 21 |
| 95 | 4 | 42 | 62 | 77 | 9 | 24 | 37 | 47 | 23 | 10 | 16 | 21 |
| 100 | 4 | 45 | 65 | 81 | 9 | 25 | 39 | 50 | 24 | 10 | 16 | 22 |
| 120 | 5 | 47 | 69 | 87 | 11 | 26 | 40 | 52 | 29 | 10 | 17 | 22 |
| 140 | 6 | 48 | 72 | 92 | 13 | 26 | 41 | 53 | 34 | 11 | 17 | 22 |
| 160 | 7 | 49 | 75 | 95 | 15 | 27 | 41 | 54 | 39 | 11 | 17 | 22 |
| 180 | 8 | 50 | 77 | 98 | 17 | 27 | 42 | 55 | 44 | 11 | 17 | 22 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 95%/95%  95% pouzdanost da > 95% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/90%  95% pouzdanost da > 90% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/75%  95% pouzdanost da > 75% pripravaka ispunjava standard | | | |
| Veličina serije | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | |
| Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha |
| 200 | 9 | 51 | 78 | 101 | 19 | 27 | 42 | 55 | 49 | 11 | 17 | 23 |
| 220 | 10 | 52 | 79 | 103 | 21 | 27 | 42 | 56 | 54 | 11 | 17 | 23 |
| 240 | 11 | 52 | 80 | 104 | 23 | 27 | 43 | 56 | 59 | 11 | 17 | 23 |
| 260 | 12 | 53 | 81 | 106 | 25 | 27 | 43 | 57 | 64 | 11 | 17 | 23 |
| 280 | 13 | 53 | 82 | 107 | 27 | 28 | 43 | 57 | 69 | 11 | 17 | 23 |
| 300 | 14 | 54 | 83 | 108 | 29 | 28 | 43 | 57 | 74 | 11 | 17 | 23 |
| 320 | 15 | 54 | 83 | 109 | 31 | 28 | 44 | 57 | 79 | 11 | 17 | 23 |
| 340 | 16 | 54 | 84 | 110 | 33 | 28 | 44 | 58 | 84 | 11 | 17 | 23 |
| 360 | 17 | 54 | 85 | 111 | 35 | 28 | 44 | 58 | 89 | 11 | 17 | 23 |
| 380 | 18 | 55 | 85 | 111 | 37 | 28 | 44 | 58 | 94 | 11 | 17 | 23 |
| 400 | 19 | 55 | 85 | 112 | 39 | 28 | 44 | 58 | 99 | 11 | 17 | 23 |
| 450 | 22 | 54 | 84 | 111 | 44 | 28 | 44 | 59 | 112 | 11 | 17 | 23 |
| 500 | 24 | 56 | 87 | 114 | 49 | 28 | 44 | 59 | 124 | 11 | 17 | 23 |
| 550 | 27 | 55 | 86 | 113 | 54 | 28 | 45 | 59 | 137 | 11 | 17 | 23 |
| 600 | 29 | 56 | 88 | 116 | 59 | 28 | 45 | 59 | 149 | 11 | 17 | 23 |
| 650 | 32 | 56 | 87 | 115 | 64 | 28 | 45 | 59 | 162 | 11 | 17 | 23 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 95%/95%  95% pouzdanost da > 95% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/90%  95% pouzdanost da > 90% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/75%  95% pouzdanost da > 75% pripravaka ispunjava standard | | | |
| Veličina serije | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | |
| Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha |
| 700 | 34 | 57 | 89 | 117 | 69 | 28 | 45 | 60 | 174 | 11 | 17 | 23 |
| 750 | 37 | 56 | 88 | 116 | 74 | 28 | 45 | 60 | 187 | 11 | 17 | 23 |
| 800 | 39 | 57 | 89 | 118 | 79 | 28 | 45 | 60 | 199 | 11 | 17 | 23 |
| 850 | 42 | 56 | 89 | 117 | 84 | 28 | 45 | 60 | 212 | 11 | 17 | 23 |
| 900 | 44 | 57 | 90 | 119 | 89 | 28 | 45 | 60 | 224 | 11 | 17 | 23 |
| 950 | 47 | 57 | 89 | 118 | 94 | 29 | 45 | 60 | 237 | 11 | 17 | 23 |
| 1000 | 49 | 57 | 90 | 119 | 99 | 29 | 45 | 60 | 249 | 11 | 17 | 23 |
| 1500 | 74 | 58 | 91 | 121 | 149 | 29 | 45 | 60 | 374 | 11 | 17 | 23 |
| 2000 | 99 | 58 | 92 | 122 | 199 | 29 | 46 | 61 | 499 | 11 | 17 | 23 |
| 2500 | 124 | 58 | 92 | 122 | 249 | 29 | 46 | 61 | 624 | 11 | 17 | 23 |
| 3000 | 149 | 58 | 92 | 123 | 299 | 29 | 46 | 61 | 749 | 11 | 17 | 23 |
| 3500 | 174 | 58 | 93 | 123 | 349 | 29 | 46 | 61 | 874 | 11 | 17 | 23 |
| 4000 | 199 | 58 | 93 | 123 | 399 | 29 | 46 | 61 | 999 | 11 | 17 | 23 |
| 4500 | 224 | 59 | 93 | 123 | 449 | 29 | 46 | 61 | 1124 | 11 | 17 | 23 |
| 5000 | 249 | 59 | 93 | 123 | 499 | 29 | 46 | 61 | 1249 | 11 | 17 | 23 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 95%/95%  95% pouzdanost da > 95% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/90%  95% pouzdanost da > 90% pripravaka ispunjava standard | | | | 95%/75%  95% pouzdanost da > 75% pripravaka ispunjava standard | | | |
| Veličina serije | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | | Dopušteni neuspjeh u serijama | Veličina uzorka | | |
| Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha | Bez neuspjeha | 1  dopušten neuspjeh | 2  dopuštena neuspjeha |
| 6000 | 299 | 59 | 93 | 123 | 599 | 29 | 46 | 61 | 1499 | 11 | 17 | 23 |
| 7000 | 349 | 59 | 93 | 124 | 699 | 29 | 46 | 61 | 1749 | 11 | 17 | 23 |
| 8000 | 399 | 59 | 93 | 124 | 799 | 29 | 46 | 61 | 1999 | 11 | 17 | 23 |
| 9000 | 449 | 59 | 93 | 124 | 899 | 29 | 46 | 61 | 2249 | 11 | 17 | 23 |
| 10000 | 499 | 59 | 93 | 124 | 999 | 29 | 46 | 61 | 2499 | 11 | 17 | 23 |
| 11000 | 549 | 59 | 93 | 124 | 1099 | 29 | 46 | 61 | 2749 | 11 | 17 | 23 |
| 12000 | 599 | 59 | 93 | 124 | 1199 | 29 | 46 | 61 | 2999 | 11 | 17 | 23 |
| 13000 | 649 | 59 | 93 | 124 | 1299 | 29 | 46 | 61 | 3249 | 11 | 18 | 23 |
| 14000 | 699 | 59 | 93 | 124 | 1399 | 29 | 46 | 61 | 3499 | 11 | 18 | 23 |
| 15000 | 749 | 59 | 93 | 124 | 1499 | 29 | 46 | 61 | 3749 | 11 | 18 | 23 |

**Prilog 4**

**Zdravstvena ekonomika u transfuziji krvi**

**Pregled**

Pribavljanje krvi je skupo, a veliki teret koji zbog toga snose državni zdravstveni proračuni može se nastaviti povećavati zbog potreba provođenja daljnjih mjera sigurnosti, uključujući dodatna probirna testiranja, nove tehnologije smanjenja broja patogena i dodatne zahtjeve kvalitete. U takvim okolnostima, troškovi u čitavom lancu transfuzije krvi od davatelja do primatelja neminovno će prolaziti strogi nadzor jer financijeri nastoje ekonomizirati i sve više zahtijevaju vrijednost za uloženi novac.

Cilj krvnih banaka odgovornih za pripravu, kontrolu i puštanje u promet krvnih pripravaka trebao bi biti korištenje odgovarajućih sredstava radi ekonomiziranja i smanjenja kapitala i troškova u transfuzijskoj službi, ali bez ugrožavanja kvalitete, učinkovitosti i sigurnosti terapijskih krvnih pripravaka za dobrobit bolesnika kojima je potrebna transfuzija.

Stoga zdravstveni menadžeri i stručnjaci za transfuziju krvi i upravljanje kvalitetom moraju biti svjesni strukture troškova u lancu transfuzije krvi te trebaju nastojati optimizirati uporabu krvnih pripravaka uz smanjenje povezanih troškova.

**Ulaganje u kvalitetu**

Malo je istraživanja o ekonomici krvi i podataka koji se temelje na dokazima. Potrebno je uspostaviti standardne metode proračuna troškova i financijsko planiranje kako bi se omogućio izračun ukupnih ekonomskih troškova povezanih s transfuzijskim uslugama, sustavnim vrednovanjem (*bench-marking)*, planiranjem proračuna, financijskim odgovornostima, nabavom i logistikom.

Nadležna tijela za transfuziju krvi moraju odrediti prioritete i odlučiti se za podatke i pokazatelje koji se moraju prikupiti. Lanac opskrbe krvlju od davatelja do bolesnika potrebno je analizirati kako bi se prepoznale mogućnosti za smanjenje troškova. Najbolje prakse treba provoditi primjenom učinkovitih postupaka sustavnog vrednovanja. Potrebno je ocijeniti doprinos alata za upravljanje u kontroliranju troškova i poboljšanju učinkovitosti transfuzije.

**Analiza troškova**

Kriteriji za analizu troškova i realistične projekcije troškovne djelotvornosti na državnoj, regionalnoj i lokalnoj razini trebaju biti u skladu sa smjernicama SZO-a za cijenu troškova usluga transfuzijske djelatnosti.

Važan korak prema analizi troškovne djelotvornosti je definiranje regulatornog okvira koji će omogućiti procjenu troškova i rezultata određenih aktivnosti. Troškovni postupak koji se temelji na aktivnosti treba identificirati glavne skupine aktivnosti u transfuzijskoj službi, uz mjerljive pokazatelje troškovnih izlaza definiranim za svako područje (npr. prikupljanje, prerada, skladištenje i distribucija krvnih pripravaka, hemovigilancija). Ukupni troškovi za svaku djelatnost uključuju kapitalne (objekt, oprema, obuka, namještaj, vozila, itd.) i tekuće troškove (osoblje, potrošni materijal, prijevoz, komunalije, administracija, osiguranje, itd.).

Upravitelji krvnih banaka moraju definirati ciljeve analize troškova za potrebe planiranja proračuna, financijske odgovornosti te analize troškovne djelotvornosti. Na taj način, informacije o troškovima mogu se upotrijebiti za praćenje učinkovitosti pripravaka te za mobilizaciju resursa i druge zadatke.

**Modeliranje analize troškovne djelotvornosti u transfuziji**

Upravitelji krvnih banaka moraju prikupiti podatke koji će podržati analize troškovne djelotvornosti na temelju sljedećih pravila:

* Središnji element je aktivnost, definirana kao skup međusobno povezanih zadataka koji rezultiraju proizvodnjom dobara i usluga.
* Aktivnosti nisu izolirane već su dio procesa.
* Svaka aktivnost ima dobavljača i klijenta (unutarnje i vanjske) te pridonosi stvaranju vrijednosti.

Upravitelj krvne banke za svaku bi aktivnost trebao provesti:

* izračun troškova proizvoda
* izračun prodajnih cijena
* izračun marži između prodajnih cijena i troškova
* proračun troškova s ciljem sustavnog vrednovanja
* odlučivanje o mogućem uvođenju inovacija i izbor između alternativnih metoda.

**Ekonomski aspekti kliničke uporabe krvi**

Ekonomske aspekte kliničke uporabe krvi treba vrednovati u odnosu na rezultate i učinkovitosti, uzimajući u obzir parametre kao što su količina primijenjenog krvnog pripravka, trajanje liječenja, duljina boravka u bolnici i godine života s aspekta kvalitete (eng. QALY – *quality adjusted life years*). Neprikladnu uporabu krvi (u smislu pojave neočekivanih štetnih reakcija i izravnog opterećenja zdravstvenog proračuna) potrebno je istražiti kako bi se opravdale koristi i djelotvornost troškova transfuzije.

Izvođenje ekonomske procjene troškova vezanih za uporabu krvi i krvnih pripravaka uključuje identifikaciju terapijske uporabe krvnih pripravaka i troškova od početka liječenja do njegova završetka.

Procjenu ekonomskih implikacija i učinkovitosti terapijskih intervencija olakšat će mjerenje ishoda i učinkovitosti. Stoga je potrebno bilježiti podatke kako prije, tako i poslije uporabe krvnih pripravaka, kako bi se opravdale koristi koje su iz toga proizašle.

Alternativne strategije liječenju krvnim pripravcima treba ispitati u pogledu rezultata liječenja te u odnosu na analizu koristi, djelotvornosti troškova i ostalih troškova.

Potrebno je identificirati važne parametre koji nisu nužno financijske prirode (npr. hematokrit ili broj trombocita).

Potrebno je razmotriti metode za ocjenjivanje skuplje terapije (npr. pripravci sa smanjenim brojem leukocita) u odnosu na jeftiniju, s obzirom na to da skuplja može uključivati kraći boravak u bolnici što će posljedično umanjiti bolničke troškove.

Neprikladna uporaba krvi izravno opterećuje zdravstvene proračune. Umjesto da koristi, pretjerano korištenje krvnih pripravaka bolesniku može naškoditi. Nepotrebno transfundiranje krvi može također uzrokovati neočekivani štetni ishod.

**Dodatak**

**Tablica 1**

Volumen krvi kod žena u mL izračunat prema ICSH formuli[[29]](#footnote-29)11. Težine i visine koje odgovaraju minimalnim prihvatljivim volumenima od 3233, 3400 i 3567 mL označene su sivom pozadinom.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **50** | **51** | **52** | **53** | **54** | **55** | **56** | **57** | **58** | **59** |
| 145 cm | 3141 | 3167 | 3193 | 3219 | 3244 | 3269 | 3294 | 3319 | 3343 | 3367 |
| 146 cm | 3157 | 3183 | 3209 | 3235 | 3260 | 3285 | 3310 | 3335 | 3359 | 3384 |
| 147 cm | 3172 | 3199 | 3225 | 3251 | 3276 | 3301 | 3327 | 3351 | 3376 | 3400 |
| 148 cm | 3187 | 3214 | 3240 | 3266 | 3292 | 3318 | 3343 | 3368 | 3392 | 3417 |
| 149 cm | 3203 | 3230 | 3256 | 3282 | 3308 | 3334 | 3359 | 3384 | 3409 | 3433 |
| 150 cm | 3218 | 3245 | 3272 | 3298 | 3324 | 3350 | 3375 | 3400 | 3425 | 3450 |
| 151 cm | 3234 | 3261 | 3287 | 3314 | 3340 | 3366 | 3391 | 3416 | 3441 | 3466 |
| 152cm | 3249 | 3276 | 3303 | 3329 | 3356 | 3381 | 3407 | 3433 | 3458 | 3483 |
| 153 cm | 3264 | 3291 | 3318 | 3345 | 3371 | 3397 | 3423 | 3449 | 3474 | 3499 |
| 154 cm | 3279 | 3307 | 3334 | 3361 | 3387 | 3413 | 3439 | 3465 | 3490 | 3515 |
| 155 cm | 3295 | 3322 | 3349 | 3376 | 3403 | 3429 | 3455 | 3481 | 3506 | 3532 |
| 156 cm | 3310 | 3337 | 3365 | 3392 | 3418 | 3445 | 3471 | 3497 | 3523 | 3548 |
| 157 cm | 3325 | 3353 | 3380 | 3407 | 3434 | 3461 | 3487 | 3513 | 3539 | 3564 |
| 158 cm | 3340 | 3368 | 3396 | 3423 | 3450 | 3476 | 3503 | 3529 | 3555 | 3581 |
| 159 cm | 3355 | 3383 | 3411 | 3438 | 3465 | 3492 | 3519 | 3545 | 3571 | 3597 |
| 160 cm | 3370 | 3399 | 3426 | 3454 | 3481 | 3508 | 3535 | 3561 | 3587 | 3613 |
| 161 cm | 3385 | 3414 | 3442 | 3469 | 3497 | 3524 | 3550 | 3577 | 3603 | 3629 |
| 162 cm | 3400 | 3429 | 3457 | 3485 | 3512 | 3539 | 3566 | 3593 | 3619 | 3645 |
| 163 cm | 3416 | 3444 | 3472 | 3500 | 3528 | 3555 | 3582 | 3609 | 3635 | 3661 |
| 164 cm | 3430 | 3459 | 3487 | 3515 | 3543 | 3571 | 3598 | 3625 | 3651 | 3677 |
| 165 cm | 3445 | 3474 | 3503 | 3531 | 3559 | 3586 | 3613 | 3640 | 3667 | 3693 |
| 166 cm | 3460 | 3489 | 3518 | 3546 | 3574 | 3602 | 3629 | 3656 | 3683 | 3709 |
| 167 cm | 3475 | 3504 | 3533 | 3561 | 3589 | 3617 | 3645 | 3672 | 3699 | 3726 |
| 168 cm | 3490 | 3519 | 3548 | 3577 | 3605 | 3633 | 3660 | 3688 | 3715 | 3741 |
| 169 cm | 3505 | 3534 | 3563 | 3592 | 3620 | 3648 | 3676 | 3703 | 3731 | 3757 |
| 170 cm | 3520 | 3549 | 3578 | 3607 | 3636 | 3664 | 3692 | 3719 | 3746 | 3773 |
| 171 cm | 3535 | 3564 | 3593 | 3622 | 3651 | 3679 | 3707 | 3735 | 3762 | 3789 |
| 172 cm | 3550 | 3579 | 3608 | 3637 | 3666 | 3695 | 3723 | 3750 | 3778 | 3805 |
| 173 cm | 3564 | 3594 | 3624 | 3653 | 3681 | 3710 | 3738 | 3766 | 3794 | 3821 |
| 174 cm | 3579 | 3609 | 3638 | 3668 | 3697 | 3725 | 3754 | 3782 | 3809 | 3837 |
| 175 cm | 3594 | 3624 | 3653 | 3683 | 3712 | 3741 | 3769 | 3797 | 3825 | 3853 |
| 176 cm | 3608 | 3639 | 3668 | 3698 | 3727 | 3756 | 3784 | 3813 | 3841 | 3868 |
| 177 cm | 3623 | 3653 | 3683 | 3713 | 3742 | 3771 | 3800 | 3828 | 3856 | 3884 |
| 178 cm | 3638 | 3668 | 3698 | 3728 | 3757 | 3786 | 3815 | 3844 | 3872 | 3900 |
| 179 cm | 3652 | 3683 | 3713 | 3743 | 3772 | 3802 | 3831 | 3859 | 3887 | 3916 |
| 180 cm | 3667 | 3698 | 3728 | 3758 | 3788 | 3817 | 3846 | 3875 | 3903 | 3931 |
| 181 cm | 3682 | 3712 | 3743 | 3773 | 3803 | 3832 | 3861 | 3890 | 3919 | 3947 |
| 182 cm | 3696 | 3727 | 3758 | 3788 | 3818 | 3847 | 3877 | 3905 | 3934 | 3962 |
| 183 cm | 3711 | 3742 | 3772 | 3803 | 3833 | 3862 | 3892 | 3921 | 3950 | 3978 |
| 184 cm | 3725 | 3756 | 3787 | 3818 | 3848 | 3878 | 3907 | 3936 | 3965 | 3994 |
| 185 cm | 3740 | 3771 | 3802 | 3832 | 3863 | 3893 | 3922 | 3952 | 3981 | 4009 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **60** | **61** | **62** | **63** | **64** | **65** | **66** | **67** | **68** | **69** |
| 145 cm | 3391 | 3414 | 3438 | 3461 | 3484 | 3507 | 3529 | 3552 | 3574 | 3596 |
| 146 cm | 3408 | 3431 | 3455 | 3478 | 3501 | 3524 | 3547 | 3569 | 3591 | 3613 |
| 147 cm | 3424 | 3448 | 3472 | 3495 | 3518 | 3541 | 3564 | 3587 | 3609 | 3631 |
| 148 cm | 3441 | 3465 | 3489 | 3512 | 3535 | 3558 | 3581 | 3604 | 3627 | 3649 |
| 149 cm | 3458 | 3482 | 3505 | 3529 | 3552 | 3576 | 3599 | 3622 | 3644 | 3667 |
| 150 cm | 3474 | 3498 | 3522 | 3546 | 3570 | 3593 | 3616 | 3639 | 3662 | 3684 |
| 151 cm | 3491 | 3515 | 3539 | 3563 | 3587 | 3610 | 3633 | 3656 | 3679 | 3702 |
| 152 cm | 3507 | 3532 | 3556 | 3580 | 3604 | 3627 | 3650 | 3674 | 3697 | 3719 |
| 153 cm | 3524 | 3548 | 3573 | 3597 | 3621 | 3644 | 3668 | 3691 | 3714 | 3737 |
| 154 cm | 3540 | 3565 | 3589 | 3614 | 3638 | 3661 | 3685 | 3708 | 3731 | 3754 |
| 155 cm | 3557 | 3581 | 3606 | 3630 | 3654 | 3678 | 3702 | 3725 | 3749 | 3772 |
| 156 cm | 3573 | 3598 | 3623 | 3647 | 3671 | 3695 | 3719 | 3743 | 3766 | 3789 |
| 157 cm | 3590 | 3615 | 3639 | 3664 | 3688 | 3712 | 3736 | 3760 | 3783 | 3807 |
| 158 cm | 3606 | 3631 | 3656 | 3681 | 3705 | 3729 | 3753 | 3777 | 3801 | 3824 |
| 159 cm | 3622 | 3647 | 3672 | 3697 | 3722 | 3746 | 3770 | 3794 | 3818 | 3841 |
| 160 cm | 3639 | 3664 | 3689 | 3714 | 3739 | 3763 | 3787 | 3811 | 3835 | 3859 |
| 161 cm | 3655 | 3680 | 3705 | 3730 | 3755 | 3780 | 3804 | 3828 | 3852 | 3876 |
| 162 cm | 3671 | 3697 | 3722 | 3747 | 3772 | 3797 | 3821 | 3845 | 3869 | 3893 |
| 163 cm | 3687 | 3713 | 3738 | 3764 | 3789 | 3813 | 3838 | 3862 | 3886 | 3910 |
| 164 cm | 3703 | 3729 | 3755 | 3780 | 3805 | 3830 | 3855 | 3879 | 3903 | 3928 |
| 165 cm | 3720 | 3746 | 3771 | 3797 | 3822 | 3847 | 3872 | 3896 | 3921 | 3945 |
| 166 cm | 3736 | 3762 | 3788 | 3813 | 3838 | 3864 | 3888 | 3913 | 3938 | 3962 |
| 167 cm | 3752 | 3778 | 3804 | 3830 | 3855 | 3880 | 3905 | 3930 | 3955 | 3979 |
| 168 cm | 3768 | 3794 | 3820 | 3846 | 3872 | 3897 | 3922 | 3947 | 3972 | 3996 |
| 169 cm | 3784 | 3810 | 3837 | 3862 | 3888 | 3914 | 3939 | 3964 | 3988 | 4013 |
| 170 cm | 3800 | 3827 | 3853 | 3879 | 3905 | 3930 | 3955 | 3981 | 4005 | 4030 |
| 171 cm | 3816 | 3843 | 3869 | 3895 | 3921 | 3947 | 3972 | 3997 | 4022 | 4047 |
| 172 cm | 3832 | 3859 | 3885 | 3911 | 3937 | 3963 | 3989 | 4014 | 4039 | 4064 |
| 173 cm | 3848 | 3875 | 3901 | 3928 | 3954 | 3980 | 4005 | 4031 | 4056 | 4081 |
| 174 cm | 3864 | 3891 | 3918 | 3944 | 3970 | 3996 | 4022 | 4047 | 4073 | 4098 |
| 175 cm | 3880 | 3907 | 3934 | 3960 | 3987 | 4013 | 4039 | 4064 | 4090 | 4115 |
| 176 cm | 3896 | 3923 | 3950 | 3977 | 4003 | 4029 | 4055 | 4081 | 4106 | 4132 |
| 177 cm | 3912 | 3939 | 3966 | 3993 | 4019 | 4046 | 4072 | 4097 | 4123 | 4148 |
| 178 cm | 3927 | 3955 | 3982 | 4009 | 4036 | 4062 | 4088 | 4114 | 4140 | 4165 |
| 179 cm | 3943 | 3971 | 3998 | 4025 | 4052 | 4078 | 4105 | 4131 | 4156 | 4182 |
| 180 cm | 3959 | 3987 | 4014 | 4041 | 4068 | 4095 | 4121 | 4147 | 4173 | 4199 |
| 181 cm | 3975 | 4003 | 4030 | 4057 | 4084 | 4111 | 4137 | 4164 | 4190 | 4216 |
| 182 cm | 3991 | 4018 | 4046 | 4073 | 4100 | 4127 | 4154 | 4180 | 4206 | 4232 |
| 183 cm | 4006 | 4034 | 4062 | 4089 | 4117 | 4143 | 4170 | 4197 | 4223 | 4249 |
| 184 cm | 4022 | 4050 | 4078 | 4105 | 4133 | 4160 | 4187 | 4213 | 4239 | 4266 |
| 185 cm | 4038 | 4066 | 4094 | 4121 | 4149 | 4176 | 4203 | 4229 | 4256 | 4282 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **70** | **71** | **72** | **73** | **74** | **75** | **76** | **77** | **78** | **79** |
| 145 cm | 3618 | 3639 | 3661 | 3682 | 3703 | 3724 | 3745 | 3765 | 3786 | 3806 |
| 146 cm | 3635 | 3657 | 3679 | 3700 | 3721 | 3742 | 3763 | 3784 | 3804 | 3825 |
| 147 cm | 3653 | 3675 | 3697 | 3718 | 3739 | 3761 | 3782 | 3802 | 3823 | 3844 |
| 148 cm | 3671 | 3693 | 3715 | 3736 | 3758 | 3779 | 3800 | 3821 | 3842 | 3862 |
| 149 cm | 3689 | 3711 | 3733 | 3754 | 3776 | 3797 | 3818 | 3839 | 3860 | 3881 |
| 150 cm | 3706 | 3729 | 3751 | 3772 | 3794 | 3816 | 3837 | 3858 | 3879 | 3900 |
| 151 cm | 3724 | 3746 | 3769 | 3790 | 3812 | 3834 | 3855 | 3876 | 3897 | 3918 |
| 152cm | 3742 | 3764 | 3786 | 3808 | 3830 | 3852 | 3873 | 3895 | 3916 | 3937 |
| 153 cm | 3759 | 3782 | 3804 | 3826 | 3848 | 3870 | 3892 | 3913 | 3934 | 3956 |
| 154 cm | 3777 | 3800 | 3822 | 3844 | 3866 | 3888 | 3910 | 3931 | 3953 | 3974 |
| 155 cm | 3795 | 3817 | 3840 | 3862 | 3884 | 3906 | 3928 | 3950 | 3971 | 3993 |
| 156 cm | 3812 | 3835 | 3858 | 3880 | 3902 | 3924 | 3946 | 3968 | 3990 | 4011 |
| 157 cm | 3830 | 3853 | 3875 | 3898 | 3920 | 3942 | 3964 | 3986 | 4008 | 4029 |
| 158 cm | 3847 | 3870 | 3893 | 3916 | 3938 | 3960 | 3982 | 4004 | 4026 | 4048 |
| 159 cm | 3865 | 3888 | 3911 | 3933 | 3956 | 3978 | 4001 | 4023 | 4044 | 4066 |
| 160 cm | 3882 | 3905 | 3928 | 3951 | 3974 | 3996 | 4019 | 4041 | 4063 | 4085 |
| 161 cm | 3899 | 3923 | 3946 | 3969 | 3992 | 4014 | 4037 | 4059 | 4081 | 4103 |
| 162 cm | 3917 | 3940 | 3963 | 3986 | 4009 | 4032 | 4055 | 4077 | 4099 | 4121 |
| 163 cm | 3934 | 3958 | 3981 | 4004 | 4027 | 4050 | 4072 | 4095 | 4117 | 4139 |
| 164 cm | 3951 | 3975 | 3998 | 4022 | 4045 | 4068 | 4090 | 4113 | 4135 | 4158 |
| 165 cm | 3969 | 3992 | 4016 | 4039 | 4062 | 4085 | 4108 | 4131 | 4153 | 4176 |
| 166 cm | 3986 | 4010 | 4033 | 4057 | 4080 | 4103 | 4126 | 4149 | 4171 | 4194 |
| 167 cm | 4003 | 4027 | 4051 | 4074 | 4098 | 4121 | 4144 | 4167 | 4189 | 4212 |
| 168 cm | 4020 | 4044 | 4068 | 4092 | 4115 | 4139 | 4162 | 4185 | 4207 | 4230 |
| 169 cm | 4037 | 4062 | 4086 | 4109 | 4133 | 4156 | 4179 | 4203 | 4225 | 4248 |
| 170 cm | 4055 | 4079 | 4103 | 4127 | 4150 | 4174 | 4197 | 4220 | 4243 | 4266 |
| 171 cm | 4072 | 4096 | 4120 | 4144 | 4168 | 4192 | 4215 | 4238 | 4261 | 4284 |
| 172 cm | 4089 | 4113 | 4137 | 4162 | 4185 | 4209 | 4233 | 4256 | 4279 | 4302 |
| 173 cm | 4106 | 4130 | 4155 | 4179 | 4203 | 4227 | 4250 | 4274 | 4297 | 4320 |
| 174 cm | 4123 | 4147 | 4172 | 4196 | 4220 | 4244 | 4268 | 4291 | 4315 | 4338 |
| 175 cm | 4140 | 4165 | 4189 | 4213 | 4238 | 4262 | 4285 | 4309 | 4333 | 4356 |
| 176 cm | 4157 | 4182 | 4206 | 4231 | 4255 | 4279 | 4303 | 4327 | 4350 | 4374 |
| 177 cm | 4174 | 4199 | 4223 | 4248 | 4272 | 4297 | 4321 | 4344 | 4368 | 4392 |
| 178 cm | 4191 | 4216 | 4241 | 4265 | 4290 | 4314 | 4338 | 4362 | 4386 | 4409 |
| 179 cm | 4207 | 4233 | 4258 | 4282 | 4307 | 4331 | 4356 | 4380 | 4403 | 4427 |
| 180 cm | 4224 | 4250 | 4275 | 4300 | 4324 | 4349 | 4373 | 4397 | 4421 | 4445 |
| 181 cm | 4241 | 4266 | 4292 | 4317 | 4341 | 4366 | 4390 | 4415 | 4439 | 4463 |
| 182 cm | 4258 | 4283 | 4309 | 4334 | 4359 | 4383 | 4408 | 4432 | 4456 | 4480 |
| 183 cm | 4275 | 4300 | 4326 | 4351 | 4376 | 4401 | 4425 | 4450 | 4474 | 4498 |
| 184 cm | 4291 | 4317 | 4343 | 4368 | 4393 | 4418 | 4443 | 4467 | 4491 | 4516 |
| 185 cm | 4308 | 4334 | 4360 | 4385 | 4410 | 4435 | 4460 | 4485 | 4509 | 4533 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **80** | **81** | **82** | **83** | **84** | **85** | **86** | **87** | **88** | **89** | **90** |
| 145 cm | 3826 | 3846 | 3866 | 3886 | 3906 | 3925 | 3944 | 3964 | 3983 | 4002 | 4021 |
| 146 cm | 3845 | 3865 | 3885 | 3905 | 3925 | 3944 | 3964 | 3983 | 4002 | 4021 | 4040 |
| 147 cm | 3864 | 3884 | 3904 | 3924 | 3944 | 3964 | 3983 | 4003 | 4022 | 4041 | 4060 |
| 148 cm | 3883 | 3903 | 3923 | 3943 | 3963 | 3983 | 4003 | 4022 | 4042 | 4061 | 4080 |
| 149 cm | 3902 | 3922 | 3942 | 3963 | 3983 | 4002 | 4022 | 4042 | 4061 | 4081 | 4100 |
| 150 cm | 3920 | 3941 | 3961 | 3982 | 4002 | 4022 | 4041 | 4061 | 4081 | 4100 | 4119 |
| 151 cm | 3939 | 3960 | 3980 | 4001 | 4021 | 4041 | 4061 | 4081 | 4100 | 4120 | 4139 |
| 152 cm | 3958 | 3979 | 3999 | 4020 | 4040 | 4060 | 4080 | 4100 | 4120 | 4139 | 4159 |
| 153 cm | 3977 | 3997 | 4018 | 4039 | 4059 | 4079 | 4099 | 4119 | 4139 | 4159 | 4178 |
| 154 cm | 3995 | 4016 | 4037 | 4057 | 4078 | 4098 | 4119 | 4139 | 4159 | 4178 | 4198 |
| 155 cm | 4014 | 4035 | 4056 | 4076 | 4097 | 4117 | 4138 | 4158 | 4178 | 4198 | 4218 |
| 156 cm | 4032 | 4053 | 4074 | 4095 | 4116 | 4136 | 4157 | 4177 | 4197 | 4217 | 4237 |
| 157 cm | 4051 | 4072 | 4093 | 4114 | 4135 | 4155 | 4176 | 4196 | 4217 | 4237 | 4257 |
| 158 cm | 4069 | 4091 | 4112 | 4133 | 4154 | 4174 | 4195 | 4215 | 4236 | 4256 | 4276 |
| 159 cm | 4088 | 4109 | 4130 | 4152 | 4173 | 4193 | 4214 | 4235 | 4255 | 4275 | 4295 |
| 160 cm | 4106 | 4128 | 4149 | 4170 | 4191 | 4212 | 4233 | 4254 | 4274 | 4295 | 4315 |
| 161 cm | 4125 | 4146 | 4168 | 4189 | 4210 | 4231 | 4252 | 4273 | 4293 | 4314 | 4334 |
| 162 cm | 4143 | 4165 | 4186 | 4208 | 4229 | 4250 | 4271 | 4292 | 4312 | 4333 | 4353 |
| 163 cm | 4161 | 4183 | 4205 | 4226 | 4248 | 4269 | 4290 | 4311 | 4332 | 4352 | 4373 |
| 164 cm | 4180 | 4202 | 4223 | 4245 | 4266 | 4288 | 4309 | 4330 | 4351 | 4371 | 4392 |
| 165 cm | 4198 | 4220 | 4242 | 4263 | 4285 | 4306 | 4328 | 4349 | 4370 | 4390 | 4411 |
| 166 cm | 4216 | 4238 | 4260 | 4282 | 4304 | 4325 | 4346 | 4368 | 4389 | 4410 | 4430 |
| 167 cm | 4234 | 4257 | 4279 | 4300 | 4322 | 4344 | 4365 | 4386 | 4408 | 4429 | 4450 |
| 168 cm | 4253 | 4275 | 4297 | 4319 | 4341 | 4362 | 4384 | 4405 | 4427 | 4448 | 4469 |
| 169 cm | 4271 | 4293 | 4315 | 4337 | 4359 | 4381 | 4403 | 4424 | 4445 | 4467 | 4488 |
| 170 cm | 4289 | 4311 | 4334 | 4356 | 4378 | 4400 | 4421 | 4443 | 4464 | 4486 | 4507 |
| 171 cm | 4307 | 4329 | 4352 | 4374 | 4396 | 4418 | 4440 | 4462 | 4483 | 4505 | 4526 |
| 172 cm | 4325 | 4348 | 4370 | 4392 | 4415 | 4437 | 4459 | 4480 | 4502 | 4523 | 4545 |
| 173 cm | 4343 | 4366 | 4388 | 4411 | 4433 | 4455 | 4477 | 4499 | 4521 | 4542 | 4564 |
| 174 cm | 4361 | 4384 | 4407 | 4429 | 4451 | 4474 | 4496 | 4518 | 4540 | 4561 | 4583 |
| 175 cm | 4379 | 4402 | 4425 | 4447 | 4470 | 4492 | 4514 | 4536 | 4558 | 4580 | 4602 |
| 176 cm | 4397 | 4420 | 4443 | 4466 | 4488 | 4511 | 4533 | 4555 | 4577 | 4599 | 4620 |
| 177 cm | 4415 | 4438 | 4461 | 4484 | 4506 | 4529 | 4551 | 4574 | 4596 | 4618 | 4639 |
| 178 cm | 4433 | 4456 | 4479 | 4502 | 4525 | 4547 | 4570 | 4592 | 4614 | 4636 | 4658 |
| 179 cm | 4451 | 4474 | 4497 | 4520 | 4543 | 4566 | 4588 | 4611 | 4633 | 4655 | 4677 |
| 180 cm | 4468 | 4492 | 4515 | 4538 | 4561 | 4584 | 4607 | 4629 | 4651 | 4674 | 4696 |
| 181 cm | 4486 | 4510 | 4533 | 4556 | 4579 | 4602 | 4625 | 4648 | 4670 | 4692 | 4714 |
| 182 cm | 4504 | 4528 | 4551 | 4574 | 4598 | 4621 | 4643 | 4666 | 4689 | 4711 | 4733 |
| 183 cm | 4522 | 4546 | 4569 | 4592 | 4616 | 4639 | 4662 | 4684 | 4707 | 4729 | 4752 |
| 184 cm | 4540 | 4563 | 4587 | 4610 | 4634 | 4657 | 4680 | 4703 | 4725 | 4748 | 4770 |
| 185 cm | 4557 | 4581 | 4605 | 4628 | 4652 | 4675 | 4698 | 4721 | 4744 | 4767 | 4789 |

**Tablica 2**

Volumen krvi kod muškaraca u mL izračunat prema ICSH formuli.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **50** | **51** | **52** | **53** | **54** | **55** | **56** | **57** | **58** | **59** |
| 160 cm | 3774 | 3813 | 3852 | 3890 | 3927 | 3965 | 4001 | 4038 | 4074 | 4110 |
| 161 cm | 3795 | 3834 | 3873 | 3911 | 3949 | 3986 | 4023 | 4060 | 4096 | 4132 |
| 162 cm | 3816 | 3855 | 3894 | 3932 | 3970 | 4008 | 4045 | 4082 | 4118 | 4154 |
| 163 cm | 3837 | 3876 | 3915 | 3954 | 3992 | 4030 | 4067 | 4104 | 4140 | 4177 |
| 164 cm | 3858 | 3897 | 3936 | 3975 | 4013 | 4051 | 4089 | 4126 | 4162 | 4199 |
| 165 cm | 3878 | 3918 | 3957 | 3996 | 4035 | 4073 | 4110 | 4148 | 4184 | 4221 |
| 166 cm | 3899 | 3939 | 3978 | 4017 | 4056 | 4094 | 4132 | 4169 | 4206 | 4243 |
| 167 cm | 3919 | 3960 | 3999 | 4038 | 4077 | 4116 | 4154 | 4191 | 4228 | 4265 |
| 168 cm | 3940 | 3980 | 4020 | 4060 | 4098 | 4137 | 4175 | 4213 | 4250 | 4287 |
| 169 cm | 3961 | 4001 | 4041 | 4081 | 4120 | 4158 | 4197 | 4235 | 4272 | 4309 |
| 170 cm | 3981 | 4022 | 4062 | 4102 | 4141 | 4180 | 4218 | 4256 | 4294 | 4331 |
| 171 cm | 4002 | 4042 | 4083 | 4123 | 4162 | 4201 | 4240 | 4278 | 4316 | 4353 |
| 172 cm | 4022 | 4063 | 4103 | 4144 | 4183 | 4222 | 4261 | 4300 | 4338 | 4375 |
| 173 cm | 4042 | 4084 | 4124 | 4164 | 4204 | 4244 | 4283 | 4321 | 4359 | 4397 |
| 174 cm | 4063 | 4104 | 4145 | 4185 | 4225 | 4265 | 4304 | 4343 | 4381 | 4419 |
| 175 cm | 4083 | 4125 | 4166 | 4206 | 4246 | 4286 | 4325 | 4364 | 4403 | 4441 |
| 176 cm | 4103 | 4145 | 4186 | 4227 | 4267 | 4307 | 4347 | 4386 | 4424 | 4463 |
| 177 cm | 4124 | 4166 | 4207 | 4248 | 4288 | 4328 | 4368 | 4407 | 4446 | 4484 |
| 178 cm | 4144 | 4186 | 4228 | 4269 | 4309 | 4349 | 4389 | 4429 | 4468 | 4506 |
| 179 cm | 4164 | 4206 | 4248 | 4289 | 4330 | 4371 | 4410 | 4450 | 4489 | 4528 |
| 180 cm | 4184 | 4227 | 4269 | 4310 | 4351 | 4392 | 4432 | 4471 | 4511 | 4550 |
| 181 cm | 4205 | 4247 | 4289 | 4331 | 4372 | 4413 | 4453 | 4493 | 4532 | 4571 |
| 182 cm | 4225 | 4267 | 4310 | 4351 | 4393 | 4433 | 4474 | 4514 | 4554 | 4593 |
| 183 cm | 4245 | 4288 | 4330 | 4372 | 4413 | 4454 | 4495 | 4535 | 4575 | 4614 |
| 184 cm | 4265 | 4308 | 4350 | 4393 | 4434 | 4475 | 4516 | 4556 | 4596 | 4636 |
| 185 cm | 4285 | 4328 | 4371 | 4413 | 4455 | 4496 | 4537 | 4578 | 4618 | 4657 |
| 186 cm | 4305 | 4348 | 4391 | 4434 | 4476 | 4517 | 4558 | 4599 | 4639 | 4679 |
| 187 cm | 4325 | 4368 | 4412 | 4454 | 4496 | 4538 | 4579 | 4620 | 4660 | 4700 |
| 188 cm | 4345 | 4389 | 4432 | 4475 | 4517 | 4559 | 4600 | 4641 | 4682 | 4722 |
| 189 cm | 4365 | 4409 | 4452 | 4495 | 4537 | 4579 | 4621 | 4662 | 4703 | 4743 |
| 190 cm | 4385 | 4429 | 4472 | 4515 | 4558 | 4600 | 4642 | 4683 | 4724 | 4764 |
| 191 cm | 4405 | 4449 | 4492 | 4536 | 4578 | 4621 | 4663 | 4704 | 4745 | 4786 |
| 192 cm | 4424 | 4469 | 4513 | 4556 | 4599 | 4641 | 4683 | 4725 | 4766 | 4807 |
| 193 cm | 4444 | 4489 | 4533 | 4576 | 4619 | 4662 | 4704 | 4746 | 4787 | 4828 |
| 194 cm | 4464 | 4509 | 4553 | 4597 | 4640 | 4683 | 4725 | 4767 | 4808 | 4849 |
| 195 cm | 4484 | 4529 | 4573 | 4617 | 4660 | 4703 | 4746 | 4788 | 4829 | 4871 |
| 196 cm | 4503 | 4549 | 4593 | 4637 | 4681 | 4724 | 4766 | 4809 | 4850 | 4892 |
| 197 cm | 4523 | 4568 | 4613 | 4657 | 4701 | 4744 | 4787 | 4829 | 4871 | 4913 |
| 198 cm | 4543 | 4588 | 4633 | 4677 | 4721 | 4765 | 4808 | 4850 | 4892 | 4934 |
| 199 cm | 4562 | 4608 | 4653 | 4698 | 4742 | 4785 | 4828 | 4871 | 4913 | 4955 |
| 200 cm | 4582 | 4628 | 4673 | 4718 | 4762 | 4806 | 4849 | 4892 | 4934 | 4976 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **60** | **61** | **62** | **63** | **64** | **65** | **66** | **67** | **68** | **69** |
| 160 cm | 4145 | 4180 | 4215 | 4249 | 4283 | 4317 | 4350 | 4384 | 4417 | 4449 |
| 161 cm | 4168 | 4203 | 4238 | 4272 | 4306 | 4340 | 4374 | 4407 | 4440 | 4473 |
| 162 cm | 4190 | 4225 | 4260 | 4295 | 4329 | 4363 | 4397 | 4431 | 4464 | 4497 |
| 163 cm | 4212 | 4248 | 4283 | 4318 | 4352 | 4387 | 4421 | 4454 | 4488 | 4521 |
| 164 cm | 4235 | 4270 | 4306 | 4341 | 4375 | 4410 | 4444 | 4478 | 4511 | 4544 |
| 165 cm | 4257 | 4293 | 4328 | 4364 | 4398 | 4433 | 4467 | 4501 | 4535 | 4568 |
| 166 cm | 4279 | 4315 | 4351 | 4386 | 4421 | 4456 | 4490 | 4525 | 4558 | 4592 |
| 167 cm | 4302 | 4338 | 4374 | 4409 | 4444 | 4479 | 4514 | 4548 | 4582 | 4615 |
| 168 cm | 4324 | 4360 | 4396 | 4432 | 4467 | 4502 | 4537 | 4571 | 4605 | 4639 |
| 169 cm | 4346 | 4383 | 4419 | 4454 | 4490 | 4525 | 4560 | 4594 | 4629 | 4663 |
| 170 cm | 4368 | 4405 | 4441 | 4477 | 4513 | 4548 | 4583 | 4618 | 4652 | 4686 |
| 171 cm | 4390 | 4427 | 4464 | 4500 | 4535 | 4571 | 4606 | 4641 | 4675 | 4710 |
| 172 cm | 4413 | 4449 | 4486 | 4522 | 4558 | 4594 | 4629 | 4664 | 4699 | 4733 |
| 173 cm | 4435 | 4472 | 4508 | 4545 | 4581 | 4617 | 4652 | 4687 | 4722 | 4756 |
| 174 cm | 4457 | 4494 | 4531 | 4567 | 4603 | 4639 | 4657 | 4710 | 4745 | 4780 |
| 175 cm | 4479 | 4516 | 4553 | 4590 | 4626 | 4662 | 4698 | 4733 | 4768 | 4803 |
| 176 cm | 4501 | 4538 | 4575 | 4612 | 4649 | 4685 | 4721 | 4756 | 4792 | 4826 |
| 177 cm | 4522 | 4560 | 4598 | 4635 | 4671 | 4708 | 4744 | 4779 | 4815 | 4850 |
| 178 cm | 4544 | 4582 | 4620 | 4657 | 4694 | 4730 | 4766 | 4802 | 4838 | 4873 |
| 179 cm | 4566 | 4604 | 4642 | 4679 | 4716 | 4753 | 4789 | 4825 | 4861 | 4896 |
| 180 cm | 4588 | 4626 | 4664 | 4701 | 4739 | 4775 | 4812 | 4848 | 4884 | 4919 |
| 181 cm | 4610 | 4648 | 4686 | 4724 | 4761 | 4798 | 4835 | 4871 | 4907 | 4942 |
| 182 cm | 4632 | 4670 | 4708 | 4746 | 4783 | 4820 | 4857 | 4894 | 4930 | 4966 |
| 183 cm | 4653 | 4692 | 4730 | 4768 | 4806 | 4843 | 4880 | 4916 | 4953 | 4989 |
| 184 cm | 4675 | 4714 | 4752 | 4790 | 4828 | 4865 | 4902 | 4939 | 4975 | 5012 |
| 185 cm | 4697 | 4736 | 4774 | 4812 | 4850 | 4888 | 4925 | 4962 | 4998 | 5035 |
| 186 cm | 4718 | 4757 | 4796 | 4834 | 4872 | 4910 | 4947 | 4984 | 5021 | 5058 |
| 187 cm | 4740 | 4779 | 4818 | 4856 | 4895 | 4932 | 4970 | 5007 | 5044 | 5080 |
| 188 cm | 4761 | 4801 | 4840 | 4878 | 4917 | 4955 | 4992 | 5030 | 5067 | 5103 |
| 189 cm | 4783 | 4822 | 4862 | 4900 | 4939 | 4977 | 5015 | 5052 | 5089 | 5126 |
| 190 cm | 4804 | 4844 | 4883 | 4922 | 4961 | 4999 | 5037 | 5075 | 5112 | 5149 |
| 191 cm | 4826 | 4866 | 4905 | 4944 | 4983 | 5021 | 5060 | 5097 | 5135 | 5172 |
| 192 cm | 4847 | 4887 | 4927 | 4966 | 5005 | 5044 | 5082 | 5120 | 5157 | 5194 |
| 193 cm | 4869 | 4909 | 4949 | 4988 | 5027 | 5066 | 5104 | 5142 | 5180 | 5217 |
| 194 cm | 4890 | 4930 | 4970 | 5010 | 5049 | 5088 | 5126 | 5165 | 5202 | 5240 |
| 195 cm | 4911 | 4952 | 4992 | 5032 | 5071 | 5110 | 5149 | 5187 | 5225 | 5263 |
| 196 cm | 4933 | 4973 | 5014 | 5053 | 5093 | 5132 | 5171 | 5209 | 5247 | 5285 |
| 197 cm | 4954 | 4995 | 5035 | 5075 | 5115 | 5154 | 5193 | 5232 | 5270 | 5308 |
| 198 cm | 4975 | 5016 | 5057 | 5097 | 5137 | 5176 | 5215 | 5254 | 5292 | 5330 |
| 199 cm | 4997 | 5038 | 5078 | 5119 | 5158 | 5198 | 5237 | 5276 | 5315 | 5353 |
| 200 cm | 5018 | 5059 | 5100 | 5140 | 5180 | 5220 | 5259 | 5298 | 5337 | 5375 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **70** | **71** | **72** | **73** | **74** | **75** | **76** | **77** | **78** | **79** |
| 160 cm | 4482 | 4514 | 4545 | 4577 | 4608 | 4639 | 4670 | 4701 | 4731 | 4761 |
| 161 cm | 4506 | 4538 | 4570 | 4601 | 4633 | 4664 | 4695 | 4726 | 4756 | 4787 |
| 162 cm | 4530 | 4562 | 4594 | 4626 | 4657 | 4689 | 4720 | 4751 | 4782 | 4812 |
| 163 cm | 4553 | 4586 | 4618 | 4650 | 4682 | 4713 | 4745 | 4776 | 4807 | 4837 |
| 164 cm | 4577 | 4610 | 4642 | 4675 | 4706 | 4738 | 4770 | 4801 | 4832 | 4862 |
| 165 cm | 4601 | 4634 | 4667 | 4699 | 4731 | 4763 | 4794 | 4826 | 4857 | 4887 |
| 166 cm | 4625 | 4658 | 4691 | 4723 | 4755 | 4787 | 4819 | 4850 | 4882 | 4913 |
| 167 cm | 4649 | 4682 | 4715 | 4747 | 4780 | 4812 | 4844 | 4875 | 4906 | 4938 |
| 168 cm | 4673 | 4706 | 4739 | 4772 | 4804 | 4836 | 4868 | 4900 | 4931 | 4963 |
| 169 cm | 4696 | 4730 | 4763 | 4796 | 4828 | 4861 | 4893 | 4925 | 4956 | 4988 |
| 170 cm | 4720 | 4753 | 4787 | 4820 | 4852 | 4885 | 4917 | 4949 | 4981 | 5012 |
| 171 cm | 4744 | 4777 | 4811 | 4844 | 4877 | 4909 | 4942 | 4974 | 5006 | 5037 |
| 172 cm | 4767 | 4801 | 4835 | 4868 | 4901 | 4934 | 4966 | 4998 | 5030 | 5062 |
| 173 cm | 4791 | 4825 | 4858 | 4892 | 4925 | 4958 | 4990 | 5023 | 5055 | 5087 |
| 174 cm | 4814 | 4848 | 4882 | 4916 | 4949 | 4982 | 5015 | 5047 | 5080 | 5112 |
| 175 cm | 4838 | 4872 | 4906 | 4940 | 4973 | 5006 | 5039 | 5072 | 5104 | 5136 |
| 176 cm | 4861 | 4896 | 4930 | 4963 | 4997 | 5030 | 5063 | 5096 | 5129 | 5161 |
| 177 cm | 4885 | 4919 | 4953 | 4987 | 5021 | 5054 | 5088 | 5121 | 5153 | 5186 |
| 178 cm | 4908 | 4943 | 4977 | 5011 | 5045 | 5079 | 5112 | 5145 | 5178 | 5210 |
| 179 cm | 4931 | 4966 | 5001 | 5035 | 5069 | 5103 | 5136 | 5169 | 5202 | 5235 |
| 180 cm | 4955 | 4990 | 5024 | 5059 | 5093 | 5127 | 5160 | 5193 | 5227 | 5259 |
| 181 cm | 4978 | 5013 | 5048 | 5082 | 5116 | 5150 | 5184 | 5218 | 5251 | 5284 |
| 182 cm | 5001 | 5036 | 5071 | 5106 | 5140 | 5174 | 5208 | 5242 | 5275 | 5308 |
| 183 cm | 5024 | 5060 | 5095 | 5129 | 5164 | 5198 | 5232 | 5266 | 5300 | 5333 |
| 184 cm | 5047 | 5083 | 5118 | 5153 | 5188 | 5222 | 5256 | 5290 | 5324 | 5357 |
| 185 cm | 5071 | 5106 | 5142 | 5177 | 5211 | 5246 | 5280 | 5314 | 5348 | 5381 |
| 186 cm | 5094 | 5129 | 5165 | 5200 | 5235 | 5270 | 5304 | 5338 | 5372 | 5406 |
| 187 cm | 5117 | 5153 | 5188 | 5224 | 5259 | 5293 | 5328 | 5362 | 5396 | 5430 |
| 188 cm | 5140 | 5176 | 5212 | 5247 | 5282 | 5317 | 5352 | 5386 | 5420 | 5454 |
| 189 cm | 5163 | 5199 | 5235 | 5270 | 5306 | 5341 | 5376 | 5410 | 5444 | 5478 |
| 190 cm | 5186 | 5222 | 5258 | 5294 | 5329 | 5364 | 5399 | 5434 | 5468 | 5503 |
| 191 cm | 5209 | 5245 | 5281 | 5317 | 5353 | 5388 | 5423 | 5458 | 5492 | 5527 |
| 192 cm | 5231 | 5268 | 5304 | 5340 | 5376 | 5412 | 5447 | 5482 | 5516 | 5551 |
| 193 cm | 5254 | 5291 | 5327 | 5364 | 5400 | 5435 | 5470 | 5506 | 5540 | 5575 |
| 194 cm | 5277 | 5314 | 5351 | 5387 | 5423 | 5459 | 5494 | 5529 | 5564 | 5599 |
| 195 cm | 5300 | 5337 | 5374 | 5410 | 5446 | 5482 | 5518 | 5553 | 5588 | 5623 |
| 196 cm | 5323 | 5360 | 5397 | 5433 | 5470 | 5506 | 5541 | 5577 | 5612 | 5647 |
| 197 cm | 5345 | 5383 | 5420 | 5456 | 5493 | 5529 | 5565 | 5600 | 5636 | 5671 |
| 198 cm | 5368 | 5405 | 5443 | 5479 | 5516 | 5552 | 5588 | 5624 | 5660 | 5695 |
| 199 cm | 5391 | 5428 | 5466 | 5503 | 5539 | 5576 | 5612 | 5648 | 5683 | 5719 |
| 200 cm | 5413 | 5451 | 5488 | 5526 | 5562 | 5599 | 5635 | 5671 | 5707 | 5742 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **80** | **81** | **82** | **83** | **84** | **85** | **86** | **87** | **88** | **89** |
| 160 cm | 4791 | 4821 | 4851 | 4880 | 4909 | 4938 | 4967 | 4995 | 5024 | 5052 |
| 161 cm | 4817 | 4847 | 4876 | 4906 | 4935 | 4964 | 4993 | 5022 | 5050 | 5078 |
| 162 cm | 4842 | 4872 | 4902 | 4932 | 4961 | 4990 | 5019 | 5048 | 5076 | 5105 |
| 163 cm | 4868 | 4898 | 4928 | 4957 | 4987 | 5016 | 5045 | 5074 | 5103 | 5131 |
| 164 cm | 4893 | 4923 | 4953 | 4983 | 5013 | 5042 | 5071 | 5100 | 5129 | 5158 |
| 165 cm | 4918 | 4948 | 4979 | 5009 | 5038 | 5068 | 5097 | 5127 | 5155 | 5184 |
| 166 cm | 4943 | 4974 | 5004 | 5034 | 5064 | 5094 | 5123 | 5153 | 5182 | 5211 |
| 167 cm | 4968 | 4999 | 5030 | 5060 | 5090 | 5120 | 5149 | 5179 | 5208 | 5237 |
| 168 cm | 4994 | 5024 | 5055 | 5085 | 5116 | 5145 | 5175 | 5205 | 5234 | 5263 |
| 169 cm | 5019 | 5050 | 5080 | 5111 | 5141 | 5171 | 5201 | 5231 | 5260 | 5290 |
| 170 cm | 5044 | 5075 | 5106 | 5136 | 5167 | 5197 | 5227 | 5257 | 5286 | 5316 |
| 171 cm | 5069 | 5100 | 5131 | 5162 | 5192 | 5223 | 5253 | 5283 | 5312 | 5342 |
| 172 cm | 5094 | 5125 | 5156 | 5187 | 5218 | 5248 | 5278 | 5309 | 5338 | 5368 |
| 173 cm | 5119 | 5150 | 5181 | 5212 | 5243 | 5274 | 5304 | 5334 | 5364 | 5394 |
| 174 cm | 5144 | 5175 | 5206 | 5238 | 5269 | 5299 | 5330 | 5360 | 5390 | 5420 |
| 175 cm | 5168 | 5200 | 5232 | 5263 | 5294 | 5325 | 5355 | 5386 | 5416 | 5446 |
| 176 cm | 5193 | 5225 | 5257 | 5288 | 5319 | 5350 | 5381 | 5412 | 5442 | 5472 |
| 177 cm | 5218 | 5250 | 5282 | 5313 | 5345 | 5376 | 5407 | 5437 | 5468 | 5498 |
| 178 cm | 5243 | 5275 | 5307 | 5338 | 5370 | 5401 | 5432 | 5463 | 5494 | 5524 |
| 179 cm | 5267 | 5300 | 5332 | 5363 | 5395 | 5426 | 5458 | 5488 | 5519 | 5550 |
| 180 cm | 5292 | 5324 | 5357 | 5388 | 5420 | 5452 | 5483 | 5514 | 5545 | 5576 |
| 181 cm | 5317 | 5349 | 5381 | 5414 | 5445 | 5477 | 5508 | 5540 | 5571 | 5601 |
| 182 cm | 5341 | 5374 | 5406 | 5438 | 5470 | 5502 | 5534 | 5565 | 5596 | 5627 |
| 183 cm | 5366 | 5399 | 5431 | 5463 | 5495 | 5527 | 5559 | 5590 | 5622 | 5653 |
| 184 cm | 5390 | 5423 | 5456 | 5488 | 5521 | 5553 | 5584 | 5616 | 5647 | 5678 |
| 185 cm | 5415 | 5448 | 5481 | 5513 | 5545 | 5578 | 5610 | 5641 | 5673 | 5704 |
| 186 cm | 5439 | 5472 | 5505 | 5538 | 5570 | 5603 | 5635 | 5667 | 5698 | 5730 |
| 187 cm | 5464 | 5497 | 5530 | 5563 | 5595 | 5628 | 5660 | 5692 | 5724 | 5755 |
| 188 cm | 5488 | 5521 | 5555 | 5588 | 5620 | 5653 | 5685 | 5717 | 5749 | 5781 |
| 189 cm | 5512 | 5546 | 5579 | 5612 | 5645 | 5678 | 5710 | 5742 | 5774 | 5806 |
| 190 cm | 5537 | 5570 | 5604 | 5637 | 5670 | 5703 | 5735 | 5767 | 5800 | 5831 |
| 191 cm | 5561 | 5595 | 5628 | 5662 | 5695 | 5728 | 5760 | 5793 | 5825 | 5857 |
| 192 cm | 5585 | 5619 | 5653 | 5686 | 5719 | 5752 | 5785 | 5818 | 5850 | 5882 |
| 193 cm | 5609 | 5643 | 5677 | 5711 | 5744 | 5777 | 5810 | 5843 | 5875 | 5907 |
| 194 cm | 5633 | 5668 | 5702 | 5735 | 5769 | 5802 | 5835 | 5868 | 5900 | 5933 |
| 195 cm | 5658 | 5692 | 5726 | 5760 | 5793 | 5827 | 5860 | 5893 | 5925 | 5958 |
| 196 cm | 5682 | 5716 | 5750 | 5784 | 5818 | 5851 | 5885 | 5918 | 5951 | 5983 |
| 197 cm | 5706 | 5740 | 5775 | 5809 | 5842 | 5876 | 5909 | 5943 | 5976 | 6008 |
| 198 cm | 5730 | 5764 | 5799 | 5833 | 5867 | 5901 | 5934 | 5968 | 6001 | 6033 |
| 199 cm | 5754 | 5788 | 5823 | 5857 | 5891 | 5925 | 5959 | 5992 | 6026 | 6059 |
| 200 cm | 5778 | 5813 | 5847 | 5882 | 5916 | 5950 | 5984 | 6017 | 6051 | 6084 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **90** | **91** | **92** | **93** | **94** | **95** | **96** | **97** | **98** | **99** |
| 160 cm | 5080 | 5107 | 5135 | 5163 | 5190 | 5217 | 5244 | 5271 | 5297 | 5324 |
| 161 cm | 5106 | 5134 | 5162 | 5190 | 5217 | 5244 | 5271 | 5298 | 5325 | 5352 |
| 162 cm | 5133 | 5161 | 5189 | 5217 | 5244 | 5272 | 5299 | 5326 | 5353 | 5379 |
| 163 cm | 5160 | 5188 | 5216 | 5244 | 5271 | 5299 | 5326 | 5353 | 5380 | 5407 |
| 164 cm | 5186 | 5215 | 5243 | 5271 | 5298 | 5326 | 5353 | 5381 | 5408 | 5435 |
| 165 cm | 5213 | 5241 | 5270 | 5298 | 5325 | 5353 | 5381 | 5408 | 5435 | 5462 |
| 166 cm | 5239 | 5268 | 5296 | 5324 | 5353 | 5380 | 5408 | 5436 | 5463 | 5490 |
| 167 cm | 5266 | 5295 | 5323 | 5351 | 5379 | 5407 | 5435 | 5463 | 5490 | 5518 |
| 168 cm | 5292 | 5321 | 5350 | 5378 | 5406 | 5434 | 5462 | 5490 | 5518 | 5545 |
| 169 cm | 5319 | 5348 | 5376 | 5405 | 5433 | 5461 | 5489 | 5517 | 5545 | 5573 |
| 170 cm | 5345 | 5374 | 5403 | 5432 | 5460 | 5488 | 5517 | 5545 | 5572 | 5600 |
| 171 cm | 5371 | 5400 | 5429 | 5458 | 5487 | 5515 | 5544 | 5572 | 5600 | 5627 |
| 172 cm | 5398 | 5427 | 5456 | 5485 | 5514 | 5542 | 5571 | 5599 | 5627 | 5655 |
| 173 cm | 5424 | 5453 | 5482 | 5511 | 5540 | 5569 | 5597 | 5626 | 5654 | 5682 |
| 174 cm | 5450 | 5479 | 5509 | 5538 | 5567 | 5596 | 5624 | 5653 | 5681 | 5709 |
| 175 cm | 5476 | 5506 | 5535 | 5564 | 5594 | 5622 | 5651 | 5680 | 5708 | 5736 |
| 176 cm | 5502 | 5532 | 5561 | 5591 | 5620 | 5649 | 5678 | 5707 | 5735 | 5764 |
| 177 cm | 5528 | 5558 | 5588 | 5617 | 5647 | 5676 | 5705 | 5734 | 5762 | 5791 |
| 178 cm | 5554 | 5584 | 5614 | 5644 | 5673 | 5702 | 5732 | 5760 | 5789 | 5818 |
| 179 cm | 5580 | 5610 | 5640 | 5670 | 5700 | 5729 | 5758 | 5787 | 5816 | 5845 |
| 180 cm | 5606 | 5636 | 5666 | 5696 | 5726 | 5756 | 5785 | 5814 | 5843 | 5872 |
| 181 cm | 5632 | 5662 | 5693 | 5723 | 5752 | 5782 | 5811 | 5841 | 5870 | 5899 |
| 182 cm | 5658 | 5688 | 5719 | 5749 | 5779 | 5808 | 5838 | 5867 | 5897 | 5926 |
| 183 cm | 5684 | 5714 | 5745 | 5775 | 5805 | 5835 | 5865 | 5894 | 5923 | 5953 |
| 184 cm | 5709 | 5740 | 5771 | 5801 | 5831 | 5861 | 5891 | 5921 | 5950 | 5979 |
| 185 cm | 5735 | 5766 | 5797 | 5827 | 5857 | 5888 | 5917 | 5947 | 5977 | 6006 |
| 186 cm | 5761 | 5792 | 5823 | 5853 | 5884 | 5914 | 5944 | 5974 | 6003 | 6033 |
| 187 cm | 5786 | 5818 | 5848 | 5879 | 5910 | 5940 | 5970 | 6000 | 6030 | 6060 |
| 188 cm | 5812 | 5843 | 5874 | 5905 | 5936 | 5966 | 5997 | 6027 | 6057 | 6086 |
| 189 cm | 5838 | 5869 | 5900 | 5931 | 5962 | 5992 | 6023 | 6053 | 6083 | 6113 |
| 190 cm | 5863 | 5895 | 5926 | 5957 | 5988 | 6019 | 6049 | 6079 | 6110 | 6140 |
| 191 cm | 5889 | 5920 | 5952 | 5983 | 6014 | 6045 | 6075 | 6106 | 6136 | 6166 |
| 192 cm | 5914 | 5946 | 5977 | 6009 | 6040 | 6071 | 6101 | 6132 | 6162 | 6193 |
| 193 cm | 5940 | 5971 | 6003 | 6034 | 6066 | 6097 | 6128 | 6158 | 6189 | 6219 |
| 194 cm | 5965 | 5997 | 6029 | 6060 | 6092 | 6123 | 6154 | 6185 | 6215 | 6246 |
| 195 cm | 5990 | 6022 | 6054 | 6086 | 6117 | 6149 | 6180 | 6211 | 6241 | 6272 |
| 196 cm | 6016 | 6048 | 6080 | 6112 | 6143 | 6175 | 6206 | 6237 | 6268 | 6298 |
| 197 cm | 6041 | 6073 | 6105 | 6137 | 6169 | 6200 | 6232 | 6263 | 6294 | 6325 |
| 198 cm | 6066 | 6099 | 6131 | 6163 | 6195 | 6226 | 6258 | 6289 | 6320 | 6351 |
| 199 cm | 6091 | 6124 | 6156 | 6188 | 6220 | 6252 | 6284 | 6315 | 6346 | 6377 |
| 200 cm | 6117 | 6149 | 6182 | 6214 | 6246 | 6278 | 6310 | 6341 | 6372 | 6403 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **100** | **101** | **102** | **103** | **104** | **105** | **106** | **107** | **108** | **109** |
| 160 cm | 5350 | 5376 | 5402 | 5428 | 5454 | 5479 | 5505 | 5530 | 5555 | 5580 |
| 161 cm | 5378 | 5404 | 5430 | 5456 | 5482 | 5508 | 5534 | 5559 | 5584 | 5609 |
| 162 cm | 5406 | 5432 | 5459 | 5485 | 5511 | 5536 | 5562 | 5588 | 5613 | 5638 |
| 163 cm | 5434 | 5460 | 5487 | 5513 | 5539 | 5565 | 5591 | 5616 | 5642 | 5667 |
| 164 cm | 5462 | 5488 | 5515 | 5541 | 5567 | 5593 | 5619 | 5645 | 5671 | 5696 |
| 165 cm | 5489 | 5516 | 5543 | 5569 | 5596 | 5622 | 5648 | 5674 | 5699 | 5725 |
| 166 cm | 5517 | 5544 | 5571 | 5597 | 5624 | 5650 | 5676 | 5702 | 5728 | 5754 |
| 167 cm | 5545 | 5572 | 5599 | 5625 | 5652 | 5678 | 5704 | 5731 | 5757 | 5782 |
| 168 cm | 5572 | 5600 | 5626 | 5653 | 5680 | 5706 | 5733 | 5759 | 5785 | 5811 |
| 169 cm | 5600 | 5627 | 5654 | 5681 | 5708 | 5735 | 5761 | 5787 | 5814 | 5840 |
| 170 cm | 5628 | 5655 | 5682 | 5709 | 5736 | 5763 | 5789 | 5816 | 5842 | 5868 |
| 171 cm | 5655 | 5682 | 5710 | 5737 | 5764 | 5791 | 5818 | 5844 | 5870 | 5897 |
| 172 cm | 5682 | 5710 | 5737 | 5765 | 5792 | 5819 | 5846 | 5872 | 5899 | 5925 |
| 173 cm | 5710 | 5738 | 5765 | 5793 | 5820 | 5847 | 5874 | 5901 | 5927 | 5954 |
| 174 cm | 5737 | 5765 | 5793 | 5820 | 5848 | 5875 | 5902 | 5929 | 5955 | 5982 |
| 175 cm | 5765 | 5793 | 5820 | 5848 | 5875 | 5903 | 5930 | 5957 | 5984 | 6010 |
| 176 cm | 5792 | 5820 | 5848 | 5876 | 5903 | 5930 | 5958 | 5985 | 6012 | 6039 |
| 177 cm | 5819 | 5847 | 5875 | 5903 | 5931 | 5958 | 5986 | 6013 | 6040 | 6067 |
| 178 cm | 5846 | 5875 | 5903 | 5931 | 5958 | 5986 | 6014 | 6041 | 6068 | 6095 |
| 179 cm | 5873 | 5902 | 5930 | 5958 | 5986 | 6014 | 6041 | 6069 | 6096 | 6123 |
| 180 cm | 5901 | 5929 | 5957 | 5986 | 6014 | 6041 | 6069 | 6097 | 6124 | 6151 |
| 181 cm | 5928 | 5956 | 5985 | 6013 | 6041 | 6069 | 6097 | 6125 | 6152 | 6180 |
| 182 cm | 5955 | 5983 | 6012 | 6040 | 6069 | 6097 | 6125 | 6152 | 6180 | 6208 |
| 183 cm | 5982 | 6010 | 6039 | 6068 | 6096 | 6124 | 6152 | 6180 | 6208 | 6236 |
| 184 cm | 6009 | 6038 | 6066 | 6095 | 6123 | 6152 | 6180 | 6208 | 6236 | 6263 |
| 185 cm | 6035 | 6065 | 6093 | 6122 | 6151 | 6179 | 6207 | 6236 | 6264 | 6291 |
| 186 cm | 6062 | 6092 | 6121 | 6149 | 6178 | 6207 | 6235 | 6263 | 6291 | 6319 |
| 187 cm | 6089 | 6118 | 6148 | 6177 | 6205 | 6234 | 6263 | 6291 | 6319 | 6347 |
| 188 cm | 6116 | 6145 | 6175 | 6204 | 6233 | 6261 | 6290 | 6318 | 6347 | 6375 |
| 189 cm | 6143 | 6172 | 6202 | 6231 | 6260 | 6289 | 6317 | 6346 | 6374 | 6403 |
| 190 cm | 6169 | 6199 | 6229 | 6258 | 6287 | 6316 | 6345 | 6373 | 6402 | 6430 |
| 191 cm | 6196 | 6226 | 6255 | 6285 | 6314 | 6343 | 6372 | 6401 | 6430 | 6458 |
| 192 cm | 6223 | 6253 | 6282 | 6312 | 6341 | 6370 | 6399 | 6428 | 6457 | 6486 |
| 193 cm | 6249 | 6279 | 6309 | 6339 | 6368 | 6398 | 6427 | 6456 | 6485 | 6513 |
| 194 cm | 6276 | 6306 | 6336 | 6366 | 6395 | 6425 | 6454 | 6483 | 6512 | 6541 |
| 195 cm | 6302 | 6333 | 6363 | 6392 | 6422 | 6452 | 6481 | 6510 | 6539 | 6568 |
| 196 cm | 6329 | 6359 | 6389 | 6419 | 6449 | 6479 | 6508 | 6538 | 6567 | 6596 |
| 197 cm | 6355 | 6386 | 6416 | 6446 | 6476 | 6506 | 6535 | 6565 | 6594 | 6623 |
| 198 cm | 6382 | 6412 | 6443 | 6473 | 6503 | 6533 | 6562 | 6592 | 6621 | 6651 |
| 199 cm | 6408 | 6439 | 6469 | 6500 | 6530 | 6560 | 6589 | 6619 | 6649 | 6678 |
| 200 cm | 6434 | 6465 | 6496 | 6526 | 6556 | 6587 | 6616 | 6646 | 6676 | 6705 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **kg** | **110** | **111** | **112** | **113** | **114** | **115** | **116** | **117** | **118** | **119** | **120** |
| 160 cm | 5605 | 5630 | 5655 | 5679 | 5704 | 5728 | 5752 | 5776 | 5800 | 5824 | 5848 |
| 161 cm | 5634 | 5659 | 5684 | 5709 | 5733 | 5758 | 5782 | 5806 | 5830 | 5854 | 5878 |
| 162 cm | 5664 | 5689 | 5713 | 5738 | 5763 | 5787 | 5812 | 5836 | 5860 | 5884 | 5908 |
| 163 cm | 5693 | 5718 | 5743 | 5767 | 5792 | 5817 | 5841 | 5866 | 5890 | 5914 | 5938 |
| 164 cm | 5721 | 5747 | 5772 | 5797 | 5822 | 5846 | 5871 | 5895 | 5920 | 5944 | 5968 |
| 165 cm | 5750 | 5776 | 5801 | 5826 | 5851 | 5876 | 5901 | 5925 | 5950 | 5974 | 5998 |
| 166 cm | 5779 | 5805 | 5830 | 5855 | 5880 | 5905 | 5930 | 5955 | 5979 | 6004 | 6028 |
| 167 cm | 5808 | 5834 | 5859 | 5884 | 5910 | 5935 | 5960 | 5984 | 6009 | 6034 | 6058 |
| 168 cm | 5837 | 5863 | 5888 | 5913 | 5939 | 5964 | 5989 | 6014 | 6039 | 6063 | 6088 |
| 169 cm | 5866 | 5891 | 5917 | 5943 | 5968 | 5993 | 6018 | 6043 | 6068 | 6093 | 6118 |
| 170 cm | 5894 | 5920 | 5946 | 5972 | 5997 | 6022 | 6048 | 6073 | 6098 | 6123 | 6147 |
| 171 cm | 5923 | 5949 | 5975 | 6001 | 6026 | 6052 | 6077 | 6102 | 6127 | 6152 | 6177 |
| 172 cm | 5951 | 5978 | 6004 | 6029 | 6055 | 6081 | 6106 | 6132 | 6157 | 6182 | 6207 |
| 173 cm | 5980 | 6006 | 6032 | 6058 | 6084 | 6110 | 6135 | 6161 | 6186 | 6211 | 6236 |
| 174 cm | 6009 | 6035 | 6061 | 6087 | 6113 | 6139 | 6165 | 6190 | 6215 | 6241 | 6266 |
| 175 cm | 6037 | 6063 | 6090 | 6116 | 6142 | 6168 | 6194 | 6219 | 6245 | 6270 | 6295 |
| 176 cm | 6065 | 6092 | 6118 | 6145 | 6171 | 6197 | 6223 | 6248 | 6274 | 6300 | 6325 |
| 177 cm | 6094 | 6120 | 6147 | 6173 | 6200 | 6226 | 6252 | 6278 | 6303 | 6329 | 6354 |
| 178 cm | 6122 | 6149 | 6175 | 6202 | 6228 | 6255 | 6281 | 6307 | 6332 | 6358 | 6384 |
| 179 cm | 6150 | 6177 | 6204 | 6231 | 6257 | 6283 | 6310 | 6336 | 6362 | 6387 | 6413 |
| 180 cm | 6179 | 6206 | 6232 | 6259 | 6286 | 6312 | 6338 | 6365 | 6391 | 6417 | 6442 |
| 181 cm | 6207 | 6234 | 6261 | 6288 | 6314 | 6341 | 6367 | 6394 | 6420 | 6446 | 6472 |
| 182 cm | 6235 | 6262 | 6289 | 6316 | 6343 | 6370 | 6396 | 6422 | 6449 | 6475 | 6501 |
| 183 cm | 6263 | 6290 | 6317 | 6345 | 6371 | 6398 | 6425 | 6451 | 6478 | 6504 | 6530 |
| 184 cm | 6291 | 6318 | 6346 | 6373 | 6400 | 6427 | 6454 | 6480 | 6507 | 6533 | 6559 |
| 185 cm | 6319 | 6347 | 6374 | 6401 | 6428 | 6455 | 6482 | 6509 | 6535 | 6562 | 6588 |
| 186 cm | 6347 | 6375 | 6402 | 6430 | 6457 | 6484 | 6511 | 6538 | 6564 | 6591 | 6617 |
| 187 cm | 6375 | 6403 | 6430 | 6458 | 6485 | 6512 | 6539 | 6566 | 6593 | 6620 | 6646 |
| 188 cm | 6403 | 6431 | 6458 | 6486 | 6513 | 6541 | 6568 | 6595 | 6622 | 6649 | 6675 |
| 189 cm | 6431 | 6459 | 6487 | 6514 | 6542 | 6569 | 6596 | 6624 | 6650 | 6677 | 6704 |
| 190 cm | 6459 | 6487 | 6515 | 6542 | 6570 | 6597 | 6625 | 6652 | 6679 | 6706 | 6733 |
| 191 cm | 6486 | 6515 | 6543 | 6570 | 6598 | 6626 | 6653 | 6681 | 6708 | 6735 | 6762 |
| 192 cm | 6514 | 6542 | 6570 | 6598 | 6626 | 6654 | 6682 | 6709 | 6736 | 6763 | 6791 |
| 193 cm | 6542 | 6570 | 6598 | 6626 | 6654 | 6682 | 6710 | 6737 | 6765 | 6792 | 6819 |
| 194 cm | 6569 | 6598 | 6626 | 6654 | 6683 | 6710 | 6738 | 6766 | 6793 | 6821 | 6848 |
| 195 cm | 6597 | 6626 | 6654 | 6682 | 6711 | 6739 | 6766 | 6794 | 6822 | 6849 | 6877 |
| 196 cm | 6625 | 6653 | 6682 | 6710 | 6739 | 6767 | 6795 | 6823 | 6850 | 6878 | 6905 |
| 197 cm | 6652 | 6681 | 6710 | 6738 | 6767 | 6795 | 6823 | 6851 | 6879 | 6906 | 6934 |
| 198 cm | 6680 | 6709 | 6737 | 6766 | 6794 | 6823 | 6851 | 6879 | 6907 | 6935 | 6962 |
| 199 cm | 6707 | 6736 | 6765 | 6794 | 6822 | 6851 | 6879 | 6907 | 6935 | 6963 | 6991 |
| 200 cm | 6735 | 6764 | 6793 | 6821 | 6850 | 6879 | 6907 | 6935 | 6963 | 6991 | 7019 |

**Popis definicija**

|  |  |
| --- | --- |
| Afereza | Metoda dobivanja jednog ili više krvnih sastojaka obradom pune krvi na uređaju, kod koje se ostali sastojci krvi vraćaju davatelju tijekom ili na kraju procesa. |
| Alogena donacija | Krv i krvne komponente prikupljeni od pojedinca i namijenjeni transfuziji drugom pojedincu, za uporabu u medicinskim proizvodima ili kao početni materijal/sirovina za izradu medicinskih proizvoda. |
| Antiglobulinske tehnike testiranja | Direktni antiglobulinski test (direktni Coombs test) i indirektni antiglobulinski test. Služe za otkrivanje protutijela ili komplementa vezanih na eritrocite *in vivo.* |
| Audit | Pregled od strane ovlaštene osobe s ciljem provjere sustava kvalitete |
| Anti-IgA protutijela | IgG ili ponekad IgM anti-IgA koja stvara bolesnik s nedostatkom IgA protutijela. Kod takvih se bolesnika mogu javiti teške anafilaktoidne transfuzijske reakcije. |
| Autologna donacija | Autologna donacija predstavlja krv i krvne sastojke prikupljene od pojedinca a namijenjene su isključivo naknadnoj autolognoj transfuziji ili drugoj humanoj primjeni kod istoga pojedinca. |
| Autologna transfuzija | Transfuzija kod koje su davatelj i primatelj ista osoba i kod koje se koriste prethodno pohranjena krv i krvni pripravci. |
| Autologni davatelji | Pojedinci mogu davati krv za vlastitu uporabu, ako se može predvidjeti potreba za krvlju i razviti plan davanja. |
| Automatizirani sustav | Široki raspon sustava koji uključuju, ali nisu ograničeni na, automatiziranu opremu za proizvodnju, automatiziranu laboratorijsku opremu, procesnu kontrolu, izvršenje proizvodnje, upravljanje laboratorijskim informacijama, planiranje resursima proizvodnje te sustave upravljanja dokumentacijom. Automatizirani sustav sastoji se od hardvera, softvera i mrežnih komponenti, zajedno s kontroliranim funkcijama i povezanom dokumentacijom. Automatizirani sustavi se ponekad nazivaju računalnim sustavima. |
| Bolnička transfuzijska jedinica | Bolnička jedinica koja skladišti i distribuira te može provoditi testove podudarnosti na krvi i krvnim pripravcima isključivo za uporabu unutar bolnice, uključujući sve transfuzijske aktivnosti u bolnici. |
| Centrifugiranje u gradijentu gustoće | Tehnika razdvajanja koja se temelji na razlikama u gustoći između stanica. |
| Citafereza | Postupak afereze čija je namjena prikupljanje staničnih komponenti krvi, kao što su eritrociti, leukociti ili trombociti. |
| CPD-adenin (CPDA) | Citrat-fosfat-dekstroza s adeninom je konzervans i antikoagulantna otopina koja se upotrebljava za uzimanje pune krvi. |
| Davatelj | Osoba urednog zdravlja s dobrom zdravstvenom povijesti koja dobrovoljno daruje krv ili krvne sastojke za terapijsku primjenu. |
| Distribucija | Čin isporuke krvi i krvnih pripravaka drugim krvnim bankama, bolničkim transfuzijskim jedinicama i institucijama koje proizvode derivate krvi i plazme. Ne obuhvaća izdavanje krvi i krvnih pripravaka za transfundiranje. |
| Dobra praksa | Svi elementi u utvrđenoj praksi koji zajedno vode do finalizacije krvi ili krvnih pripravaka koji dosljedno ispunjavaju prethodno određene specifikacije i sukladni su definiranim propisima. |
| Dubinska i površinska filtracija | Tehnika filtracije pomoću vlaknastog sloja koji služi kao filtar: zahvaljujući specifičnim svojstvima trombocita i granulocita, kao i niskoj fleksibilnosti limfocita, te se stanice lakše zahvaćaju u takvim filtrima nego eritrociti. |
| Febrilna transfuzijska reakcija | Febrilna reakcija povezana s primjenom krvi ili krvnih pripravaka. |
| Glicerol | Propanetriol, koristi se kao stanično krioprotektivno sredstvo za skladištenje eritrocita u smrznutom stanju. |
| Hematokrit | Rezultat dobiven mjerenjem volumena eritrocita u krvi, nakon centrifugiranja, izražen kao postotak ili omjer u međunarodnom sustavu mjernih jedinica (SI). |
| Hematopoetske progenitorske stanice | Hematopoetske stanice su pluripotentne stanice sposobne za samoobnovu kao i za diferencijaciju i sazrijevanje u svim hematopoetskim lozama. Nalaze se u koštanoj srži (stanice koštane srži), u mononuklearnim stanicama cirkulirajuće krvi (periferne matične stanice) te u krvi pupkovine (matične stanice iz pupkovine). |
| Hemovigilancija | Postupci organiziranog nadzora povezani s teškim štetnim ili neočekivanim događajima ili reakcijama kod davatelja ili primatelja te epidemiološko praćenje davatelja. |
| Hranjiva otopina | Otopina posebno formulirana kako bi održala korisna svojstva staničnih pripravaka tijekom skladištenja. |
| Inspekcija | Službena i objektivna kontrola u skladu s usvojenim standardima za procjenu sukladnosti s danom direktivom i drugim relevantnim zakonskim odredbama radi otkrivanja problema. |
| Kalibracija | Niz radnji koje utvrđuju, pod točno određenim uvjetima, odnos između vrijednosti prikazanih mjernim instrumentom/sustavom ili vrijednosti predstavljenih materijalnom mjerom i odgovarajućim poznatim vrijednostima referentnog standarda. |
| Kompletna krvna slika (KKS) | Analiza hematoloških parametara koja uključuje vrijednost hemoglobina, broj eritrocita i njihove indekse, broj leukocita i trombocita. |
| Kontrola promjene | Službeni sustav pomoću kojega kvalificirani predstavnici odgovarajućih disciplina pregledavaju predložene ili stvarne promjene koje mogu utjecati na validirani status objekata, sustava, opreme ili postupaka. Namjera je odrediti potrebu za djelovanjem koje će osigurati i zabilježiti da se sustav održava u validiranom stanju. |
| Krioprezervacija | Produljenje vremena skladištenja krvnih pripravaka smrzavanjem. |
| Krv | Puna krv prikupljena od jednog davatelja i prerađena za transfuziju ili daljnju proizvodnju. |
| Krvna banka | Organizacija ili tijelo odgovorno za bilo koji aspekt prikupljanja i testiranja ljudske krvi ili krvnih sastojaka, bez obzira na njihovu namjenu i njihovu preradu, skladištenje i distribuciju kada su namijenjeni transfuziji. Ne uključuje bolničke transfuzijske jedinice. |
| Krvni pripravak | Terapijske komponente krvi (eritrociti, leukociti, trombociti, plazma) koji se mogu pripraviti centrifugiranjem, filtracijom i smrzavanjem uporabom uobičajenih metodologija banke krvi. |
| Krvni proizvod | Svaki terapijski proizvod dobiven iz ljudske krvi ili plazme. |
| Ksenotransplantacija | Ksenotransplantacija je svaki postupak koji uključuje transplantaciju ili infuziju u ljudskog primatelja živih životinjskih stanica, tkiva ili organa, ili ljudskih tjelesnih tekućina, stanica, tkiva ili organa koji imaju *ex vivo* kontakt sa živim životinjskim stanicama, tkivima ili organima. |
| Look back | Postupak istraživanja u slučaju otkrivanja donacije pozitivne na bolesti prenosive krvlju |
| Mobilno mjesto (teren) | Privremeno ili pokretno mjesto koje se koristi za prikupljanje krvi i krvnih komponenata, a nalazi se izvan krvne banke, ali je pod njenom kontrolom. |
| Novi davatelj | Osoba koja nikada prije nije dala krv ili krvni sastojak. |
| Odbijanje davatelja | Odgoda prikladnosti pojedinca da daruje krv ili krvne sastojke: takva odgoda može biti trajna ili privremena. |
| Određivanje količine protutijela | Tehnika koja se rutinski provodi za mjerenje razine protutijela, tj. anti-RhD (ili anti-c) protutijela u majčinom serumu. |
| Opran | Proces uklanjanja plazme ili sredstva za skladištenje iz staničnih proizvoda centrifugiranjem, dekantiranjem supernatanta iz stanica i dodavanjem izotonične suspenzije, koja se potom uglavnom uklanja i zamjenjuje nakon daljnjih koraka centrifugiranja. Procesi centrifugiranja, dekantiranja i zamjene mogu se ponoviti nekoliko puta. |
| Oprani eritrociti | Pripravak dobiven iz pune krvi centrifugiranjem i uklanjanjem plazme, s naknadnim pranjem eritrocita u izotoničnoj otopini. |
| Periferne matične stanice | Primitivne pluripotentne stanice sposobne za samoobnovu kao i za diferencijaciju i sazrijevanje u svim hematopoetskim lozama, a koje se nalaze u mononuklearnim stanicama cirkulirajuće krvi (vidi hematopoetske progenitorske stanice). |
| Pisani postupci | Kontrolirani dokumenti koji opisuju kako će se specificirane radnje izvršiti. |
| Plazma | Tekući dio krvi u kojemu su suspendirane stanice. Plazma se može razdvojiti od staničnog dijela pune krvi za terapeutsku uporabu kao svježa smrznuta plazma ili se dalje preraditi u krioprecipitat i plazmu bez krioprecipitata za transfuziju. Može se rabiti za izradu lijekova dobivenih iz ljudske krvi i plazme ili se upotrijebiti u pripravi *puliranih* trombocita ili *puliranih* trombocita sa smanjenim brojem leukocita. Također se može upotrijebiti za resuspenziju eritrocita za eksangvinotransfuziju ili perinatalnu transfuziju. |
| Plazma bez stanica | Plazma dobivena filtracijom križnim protokom, pri kojoj krv protječe duž membrane s otvorima koji omogućuju slobodan prolaz proteina plazme, ali ne i krvnih stanica. |
| Ponovljeni davatelj | Osoba koja je već davala krv, ali ne u posljednje dvije godine u istom centru za davanje krvi. |
| *Pool* (pul) | Pripravak dobiven spajanjem više istovrsnih pripravaka (kod trombocita više buffy coat-a i plazma). |
| *Priming* (prajming) | Postupak ispiranja dijeka sistema/filtera otopinom ili pripravkom sadržanim u sistemu. |
| Procjena rizika | Metoda procjene i karakterizacije kritičnih parametara u funkcionalnosti opreme, sustava ili procesa. |
| Proficiency testing | Ispitivanje stručnosti |
| Program prosudbe kvalitete | Sustavan i neovisan pregled kojim se određuje jesu li aktivnosti kvalitete i povezani rezultati u skladu s planiranim dogovorima te primjenjuju li se ti dogovori učinkovito, odnosno jesu li pogodni za postizanje ciljeva. |
| Protustrujno centrifugiranje (elutrijacija) | Tehnika pri kojoj se stanice istodobno povrgnute protoku tekućine i centrifugalnoj sili u suprotnim smjerovima razdvajaju prema svojoj veličini. |
| Puštanje u promet krvnih pripravaka | Postupak koji omogućuje puštanje u promet krvnog pripravka iz statusa karantene uporabom sustava i postupaka koji osiguravaju da gotovi proizvod ispunjava specifikacije za puštanje u promet. |
| Računalni (kompjuterizirani) sustav | Sustav koji se sastoji od unosa podataka, elektronske obrade i izdavanja informacija koje će se upotrijebiti za izvješćivanja, automatsku kontrolu ili dokumentiranje. |
| Redoviti davatelj | Osoba koja redovito daruje krv ili plazmu (to jest, unutar posljednje 2 godine), u skladu s minimalnim vremenskim razmacima a uvijek u istom centru za davanje krvi. |
| RhD imunoglobulin | Imunoglobulin specifičan za RhD antigen rutinski se daje RhD-negativnim majkama koje nose RhD pozitivnu djecu kako bi ih se zaštitilo od izloženosti eritrocita tijekom trudnoće i poroda te se na taj način spriječila aloimunizacija. |
| Samonadzor (*selfinspection*) | Pregled sustava kvalitete od strane vlastitih djelatnika obučenih za taj posao |
| Sloj leukocita i trombocita (*buffy coat*) | Krvna komponenta pripravljena centrifugiranjem doze pune krvi, koja sadrži značajni udio leukocita i trombocita. |
| Smanjenje broja leukocita | Uklanjanje većeg dijela leukocita iz krvi. |
| Specifikacija | Opis kriterija koji se moraju ispuniti kako bi se postigao zahtijevani standard kvalitete. |
| Standard | Zahtjevi koji služe kao osnova za usporedbu. |
| Standardna doza trombocita za odraslu osobu | Doza trombocita dobivena iz 4-6 donacija pune krvi ili dobivena postupkom afereze, a sadrži najmanje 200 x 109 trombocita. |
| Standardne operativne procedure (SOP) | Detaljne pisane procedure koje:  (1) pokrivaju sve aktivnosti sukladne s Dobrom proizvođačkom praksom  (2) sadrže specifikacije gdje je to prikladno  (3) temelje se na procesu/proceduri  (4) modularne su  (5) odražavaju trenutačnu praksu.  Po potrebi se ažuriraju, a nove se tehnike prije uvođenja moraju ocijeniti i validirati kako bi se potvrdila sukladnost s kriterijima kvalitete. |
| Stanični separator | Instrument za aferezu. |
| Statistička procesna kontrola | Metoda kontrole kvalitete proizvoda ili procesa koja se oslanja na sustav analize uzorka odgovarajuće veličine, bez potrebe mjerenja svakog proizvoda u procesu. |
| Štetna reakcija | Neželjeni odgovor kod davatelja ili bolesnika povezan s prikupljanjem ili transfuzijom krvi ili krvnih pripravaka. |
| Štetni događaj | Nepovoljna pojava povezana s prikupljanjem, testiranjem, preradom, skladištenjem i distribucijom krvi i krvnih pripravaka koja može uzrokovati štetnu reakciju kod primatelja ili davatelja krvi. |
| Tehnologija smanjenja broja patogena | Postupci koji nepovratno priječe proliferaciju patogena, uklanjanjem ili inaktivacijom fizičkim i/ili kemijskim metodama. |
| Teška štetna reakcija | Neželjeni odgovor kod davatelja ili primatelja povezan s prikupljanjem ili transfuzijom krvi ili krvnih pripravaka koji je smrtonosan, opasan po život, uzrokuje nesposobnost ili invalidnost ili uzrokuje ili produljuje boravak u bolnici ili morbiditet. |
| Težak štetni događaj | Bilo kakav nepovoljan događaj povezan s prikupljanjem, testiranjem, preradom, skladištenjem i distribucijom krvi i krvnih pripravaka koji može uzrokovati smrt ili stanja opasna po život, nesposobnost ili invalidnost kod davatelja ili primatelja ili koji uzrokuje ili produljuje boravak u bolnici ili morbiditet. |
| *Top up transfusion* | Korekcija anemije nastale uzimanjem uzoraka za laboratorijske pretrage (najčešće u novorođenčadi i male djece) |
| *Trace back* (postupak praćenja) | Proces ispitivanja izvješća suspektne štetne reakcije povezane s transfuzijom kod primatelja kako bi se identificirao potencijalno upleten davatelj. |
| Validacija | Ustanovljavanje dokumentiranog i objektivnog dokaza da se prethodno utvrđeni zahtjevi za određenu proceduru ili proces mogu dosljedno ispuniti. |
| Validacijski plan | Opis validacijskih aktivnosti, odgovornosti i postupaka. Specifično opisuje kako će se provesti određena validacija. |
| Zamjenski davatelj | Davatelj koji daje krv na zamolbu bolesnika, kako bi se potonji mogao podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu. |

**Skraćenice**

|  |  |
| --- | --- |
| Ag | antigen |
| AIDS | stečeni sindrom imune deficijencije |
| ALT | alanin aminotransferaza |
| AML | akutna mijeloična leukemija |
| AMP, ADP, ATP | adenozin monofosfat, adenozin difosfat, adenozin trifosfat |
| AS | hranjiva otopina |
| AS-BCR | hranjiva otopina-uklonjen sloj leukocita i trombocita |
| BCR | uklonjen sloj leukocita i trombocita |
| BPAT | testiranje serije prije prihvaćanja |
| BSE | goveđa spongiformna encefalopatija |
| CAPA | korektivne i preventivne radnje |
| CCI | korigirani porast broja trombocita (eng. corrected count increment) |
| CD-P-TS | europski odbor za transfuziju krvi |
| CETS | serija ugovora Vijeća Europe (prije ETS: serija europskih ugovora ) |
| CJD | Creutzfeldt–Jakobova bolest |
| CMV | citomegalovirus |
| CPD | citrat-fosfat-dekstroza |
| DMSO | dimetil-sulfoksid |
| DPP | Dobra proizvođačka praksa |
| EC | Europska komisija |
| EDQM | Europski direktorat za kvalitetu lijekova i zdravstvenih proizvoda |
| ELISA | imunoenzimski test |
| EMA | Europska medicinska agencija |
| ESA | eritropoeza stimulirajući agens |
| EU | Europska unija |
| FFP | svježe smrznuta plazma |
| FTA | fluorescentno treponemsko protutijelo |
| G-CSF | faktor stimulacije granulocitnih kolonija |
| GMP | dobra proizvođačka praksa (DPP) |
| GPG | smjernice dobre prakse (SDP) |
| GTS | ad hoc radna grupa na Preporukama za pripravu, uporabi i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka |
| GvHD | bolest presatka protiv primatelja (eng. graft versus host disease) |
| ECV | izvantjelesni volumen |
| Hb | hemoglobin |
| HBc | antigen srži virusa hepatitisa B |
| HBsAg | površinski antigen virusa hepatitisa B |
| HCV | virus hepatitisa C |
| Hct | hematokrit |
| HES | hidroksietil škrob |
| HIV | virus humane imunodeficijencije |
| HLA | humani leukocitni antigen (eng. human leukocyte antigen) |
| HMW vWF | von Willebrand faktor visoke molekularne težine (eng. high molecular weight von Willebrand factor) |
| HPA | humani trombocitni antigen (eng. human platelet antigen) |
| HTLV | humani limfotropni virus T stanica |
| IUT | intrauterina transfuzija |
| IQ | kvalifikacija instalacije |
| ISBT | Međunarodno društvo za transfuziju krvi |
| IU | međunarodna jedinica |
| LD | sa smanjenim brojem leukocita |
| LISS | (slana) otopina niske ionske jakosti |
| MDS | mijelodisplazija |
| NAT | tehnike amplifikacije nukleinske kiseline (eng. nucleic acid amplification techniques) |
| OQ | operativa kvalifikacija |
| PAD | prijeoperacijska autologna donacija |
| PBSC | periferne matične stanice (eng. peripheral blood stem cells) |
| PCR | lančana reakcija polimeraze (eng. polymerase chain reaction) |
| Ph. Eur. | europska farmakopeja |
| PQ | kvalifikacija izvedbe |
| PR | smanjenje broja patogena |
| PRP | plazma bogata trombocitima |
| QA | osiguranje kvalitete |
| QC | kontrola kvalitete |
| RBC | eritrociti |
| SAGM | fiziološka otopina- adenin-glukoza-manitol |
| SOP | standardne operativne procedure |
| SPC | Statistička procesna kontrola |
| T. cruzi | trypanosoma cruzi |
| TA | povezan s transfuzijom |
| TACO | preopterećenje krvotoka uzrokovano transfuzijom (eng. transfusion associated circulation overload) |
| TPHA | treponema pallidum hemaglutinacijski test |
| TRALI | akutno oštećenje pluća povezana s transfuzijom (eng. transfusion related acute lung injury) |
| TTI | infekcija prenesena transfuzijom |
| TTP | trombotska trombocitopenična purpura |
| vCJB | varijanta Creutzfeld–Jakobove bolesti |
| VMP | validacijski master plan |

**Preporuke i odluke Vijeća Europe za transfuziju krvi**

|  |  |
| --- | --- |
| Odluka (78) 29 | o usklađivanju zakonodavstava zemalja članica koja se odnose na uzimanje, presađivanje i transplantaciju ljudskih tvari |
| Preporuka br. R (79) 5 | u pogledu međunarodne razmjene i prijevoza ljudskih tvari |
| Preporuka br. R (80) 5 | o krvnim pripravcima za liječenje hemofiličara |
| Preporuka br. R (81) 5 | u pogledu prenatalne primjene anti-D imunoglobulina |
| Preporuka br. R (81) 14 | o sprečavanju prijenosa zaraznih bolesti u međunarodnom prijenosu krvi, njezinih pripravaka i derivata |
| Preporuka br. R (83) 8 | o sprečavanju mogućeg prijenosa sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS-a) sa zaraženih davatelja krvi na bolesnike koji primaju krv i krvne pripravke |
| Preporuka br. R (84) 6 | o sprečavanju prijenosa malarije transfuzijom krvi |
| Preporuka br. R (85) 5 | o modelu nastavnog plana i programa za osposobljavanje stručnjaka u transfuziji krvi |
| Preporuka br. R (85) 12 | o probirnom testiranju davatelja krvi na prisutnost biljega AIDS-a |
| Preporuka br. R (86) 6 | o smjernicama za pripravu, kontrolu kvalitete i uporabu svježe smrznute plazme |
| Preporuka br. R (87) 25 | u vezi zajedničke europske politike javnog zdravstva u borbi protiv sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS-a) |
| Preporuka br. R (88) 4 | o odgovornostima zdravstvenih vlasti u području transfuzije krvi |
| Preporuka br. R (90) 3 | o medicinskim istraživanjima na ljudima |
| Preporuka br. R (90) 9 | o proizvodima plazme i europskoj samodostatnosti |
| Preporuka br. R (93) 4 | u vezi kliničkih ispitivanja koja uključuju uporabu pripravaka i frakcioniranih proizvoda dobivenih iz ljudske krvi ili plazme |
| Preporuka br. R (95) 14 | o zaštiti zdravlja davatelja i primatelja na području transfuzije krvi |
| Rezolucija 812 (1983) | o Parlamentarnoj skupštini o sindromu stečene imunodeficijencije (AIDS) |
| Preporuka br. R (96) 11 | o dokumentaciji i vođenju evidencije radi osiguravanja sljedivosti krvi i krvnih pripravaka, osobito u bolnici |
| Preporuka br. R (98) 2 | o pribavljanju hematopoetskih progenitorskih stanica |
| Preporuka br. R (98) 10 | o uporabi ljudskih eritrocita za pripravu tvari koje prenose kisik |
| Preporuka Rec(2001) 4 | o sprečavanju mogućeg prijenosa varijante Creutzfeldt-Jakobove bolesti (vCJD) transfuzijom krvi |
| Preporuka Rec(2002) 11 | o ulozi bolnice i kliničara u optimalnoj uporabi krvi i krvnih proizvoda |
| Preporuka Rec(2003) 11 | o uvođenju postupaka inaktivacije patogena za krvne pripravke |
| Preporuka Rec(2004) 8 | o bankama autologne krvi iz pupkovine |
| Preporuka Rec(2004) 18 | o obuci u medicinskih sestara u transfuzijskoj medicini |
| Rezolucija Res(2008) 5 | o odgovornosti davatelja i ograničenjima u davanju krvi i krvnih sastojaka |

N. B. Brojke u zagradama označavaju godinu usvajanja odluke od strane Vijeća ministara.

**Popis radova Vijeća Europe na području transfuzije krvi**

|  |  |
| --- | --- |
| 1976. | Production and use of cellular blood components for transfusion  Voditelj studije: B. Bucher s M. Benbunan, H. Heisto, U. Reesink |
| 1978. | Indications for the use of albumin, plasma protein solutions and plasma substitutes  Voditelj studije: J. O’Riordan s M. Aebischer, J. Darnborough i I. Thoren |
| 1980. | Preparation and use of coagulation factors VIII and IX for transfusion  Voditelj studije: R. Masure s G. Myllyla, I. Temperley i Stampli |
| 1981. | Assessment of the risks of transmitting infectious diseases by international transfer of blood, its components and derivatives  Voditelj studije: W. Weise s T. Nielsen, P. Skinhot, J. P. Saleun |
| 1982. | European Co-operation in the field of blood: miscellany reports on the occasion of the 20th anniversary oft he Committee of Experts on blood transfusion and Immuno-haematology 1962–1982 P. Cazal, A. André, P. Lundsgaard-Hansen, W. Weise, R. Butler, C. P. Engelfriet, i A. Hässig |
| 1983. | Essential aspects of tissue typing  B. Bradley i S. Gore |
| 1985. | Study on the current position of training programmes for future specialists in blood transfusion in Council of Europe member states and in Finland  Voditelj studije: E. Freiesleben s A. André, A. Franco, B. Baysal, J. Cash. |
| 1986. | Quality control in blood transfusion services  Voditelj studije: E. Freiesleben, R. Butler, C. Hogman, W. Wagstaff |
| 1987. | Renal transplantation: sense and sensitisation  B. Bradley i S. Gore, Martinus Nijhoff Publishers |
| 1988. | First European Symposium on quality in blood transfusion Résumé of lectures (izdanje Odjela za zdravstvo Vijeća Europe) |
| 1989. | European Course on Blood transfusion (Atena, ožujak 1988.)  Kompendij predavača (izdanje Odjela za zdravstvo Vijeća Europe) |
| 1990. | Blood transfusion: 2nd European Course (Madrid, 1990.)  Kompendij predavača (izdanje Odjela za zdravstvo Vijeća Europe) |
| 1992. | Impact of the Aids epidemic on health care services and planning in Europe (izdanje Odjela za zdravstvo Vijeća Europe) |
| 1992. | Plasma products and European self-sufficiency: collection, preparation and use  Voditelj studije: J. Leikola s W. van Aken, C. Hogman, D. Lee, M. Muglia, H. Schmitt |
| 1993. | Blood transfusion in Europe: a “white paper”. Safe and sufficient blood in Europe by Piet J Hagen |
| 1993. | Survey of blood transfusion services of central and eastern European countries and their co-operation with western transfusion services  Izvješće H. T. Heinigera |
| 1993. | The collection and use of human blood and plasma in Europe by Prof. Dr W. G. van Aken |
| 1995. | Guide to the preparation, use and quality assurance in blood components (prilog Preporuke br. R (95) 15) |
| 1997. | Collection and use of blood and plasma in Europe (member States oft he Council of Europe not memebers oft he European Union) Study  1995. Report Dr Rejman |
| 1997. | Activities of blood banks in relation to bone marrow transplantations  Voditelj studije: I. M. Francklin; članovi grupe S. Koskimies, R. Kroczek, M. Reti, L. de Waal, R. Arrieta, F. Carbonell-Uberos |
| 1998. | Blood transfusion: half a century of contribution by the Council of Europe Izvješće Prof. Dr B. Genetet |
| 2000. | Collection and use of human blood and plasma in the non- European Union Council of Europe member states in 1997  Izvješće Dr Rejmana |
| 2000. | Autologous blood donation and transfusion in Europe – podaci za 1997.  Izvješće Prof. Politis |
| 2001. | Pathogen inactivation of labile blood products  Voditelj studije: Prof. A. Morell |
| 2002. | Autologous blood donation and transfusion in Europe – podaci za 2000.  Izvješće Prof. Politis |
| 2004. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2001.  Izvješće Drs C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross |
| 2005. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2002.  Izvješće Drs C. L. van der Poela, M. P. Janssena i M. E. Behr- Grossa |
| 2007. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2003.  Izvješće Drs C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross |
| 2008. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2004.  Izvješće Drs C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross |
| 2011. | Trends and Observations on the Collection, Testing and Use of Blood and Blood Component in Europe – podaci za 2001.-2005.  Izvješće Drs C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross |
| 2011. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2006.  Izvješća Drs C. L. van der Poela, M. P. Janssena i M. E. Behr- Grossa |
| 2011. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2007.  Izvješće Drs C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross |
| 2011. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2008.  Izvješće Dr. C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross |
| 2013. | Trends and Observations on the Collection, Testing and Use of Blood and Blood Component in Europe – podaci za 2001.-2008.  Izvješće Dr. C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross, u tisku |
| 2013. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2009.  Izvješće Dr. C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross, u tisku |
| 2013. | Collection, testing and use of blood and blood products in Europe – podaci za 2010.  Izvješće Dr. C. L. van der Poel, M. P. Janssen i M. E. Behr- Gross, u tisku |

Uporaba krvnih pripravaka jedini je dostupni način liječenja za mnoge teško bolesne pacijente koji boluju od akutnih i kroničnih bolesti.

Kako bi se svima koji rade na području transfuzijske medicine, od transfuzijskih službi do bolničkih odjela i regulatora, omogućio skup mjera kojima bi se osigurala sigurnost, kvaliteta i učinkovitost krvnih pripravaka, Vijeće Europe izdalo je preporuke kao tehnički dodatak Preporuci br. R (95) 15 o pripravi, uporabi i osiguranju kvalitete krvnih pripravaka. Preporuke sadrže preporuke o prikupljanju krvi i krvnih komponenata, tehničkim postupcima, transfuzijskim praksama i sustavima kvalitete za transfuzijske ustanove. Preporuke predstavljaju temelj za velik broj nacionalnih propisa, kao i za transfuzijske direktive Europske komisije.

Ovo je 17. izdanje Preporuka, koje su sastavili vodeći europski stručnjaci pod okriljem Europskog odbora (Djelomični sporazum) za transfuziju krvi (CD-P-TS). Taj je Upravni odbor ustanovljen 2007. od strane Vijeća Europe kako bi svoje aktivnosti nastavilo izvršavati u području transfuzije krvi nakon prijenosa tih aktivnosti u Europski direktorat za kvalitetu lijekova i zdravstvenu zaštitu (EDQM).

EDQM je direktorat Vijeća Europe, međunarodne organizacije osnovane 1949. godine koja pokriva gotovo cijeli europski kontinent. Vijeće Europe nastoji razviti zajednička demokratska i pravna načela koja se temelje na Europskoj konvenciji o ljudskim pravima i drugim referentnim tekstovima o zaštiti pojedinaca.

1. Albanija, Andora, Armenija, Austrija, Azerbejdžan, Belgija, Bosna i Hercegovina, Bugarska, Hrvatska, Cipar, Republika Češka, Danska, Estonija, Finska, Francuska, Gruzija, Njemačka, Grčka, Mađarska, Island, Irska, Italija, Latvija, Lihtenštajn, Litva, Luksemburg, Malta, Republika Moldavija, Monako, Crna Gora, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugal, Rumunjska, Ruska Federacija, San Marino, Srbija, Republika Slovačka, Slovenija, Španjolska, Švedska, Švicarska, „bivša jugoslavenska Republika Makedonija“, Turska, Ukrajina, Ujedinjeno Kraljevstvo. [↑](#footnote-ref-1)
2. EDQM je direktorat Vijeća Europe nastao 1964. na legalnim osnovama Konvencije za suradnju na Europskoj farmakopeji. 37 zemalja članica, Europska Unija, 23 promatrača i Svjetska Zdravstvena Organizacija zajedno učestvuju u ovom projektu. [↑](#footnote-ref-2)
3. ISBT preporuke za validaciju automatiziranih sistema u krvnim bankama, Vox Sanguinis (2010),98;Suppl.1. [↑](#footnote-ref-3)
4. ISBT preporuke o sigurnosti podataka u transfuzijskoj medicini, Vox Sanguinis (2009),91;Suppl.1,s1-23. [↑](#footnote-ref-4)
5. ISBT preporuke za validaciju i održavanje validacijskog statusa automatiziranih sistema u krvnim bankama, Vox Sanguinis (2003),85;Suppl.1,s1-14. [↑](#footnote-ref-5)
6. 6 Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn C, Barosi G, Ferrant A, Lewis SM, Najean Y; Interpretacija izmjerenih vrijednosti mase eritrocita i volumena plazme u odraslih osoba: Panel eksperata za radionuklide međunarodnog vijeća za standardizaciju u hematologiji. Br. J. Haem. 1995,89:748-56. [↑](#footnote-ref-6)
7. 7 JACIE/FACT - International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration ([www.jacie.org](http://www.jacie.org)) – (Međunarodni standardi za prikupljanje, preradu i primjenu pripravaka za citoterapiju [↑](#footnote-ref-7)
8. 1 Za plazmu namijenjenu frakcioniranju, pogledati odgovarajuću monografiju Europske farmakopeje. [↑](#footnote-ref-8)
9. 2 Rasponi preporučene temperature temelje se na uvjetima čuvanja u hladnjaku. [↑](#footnote-ref-9)
10. 1 Kada se vrši reverzno određivanje grupa (eritrotest), mogu se izvesti dva testa uporabom istih reagensa. [↑](#footnote-ref-10)
11. 2 Ako je ABO i RhD krvna grupa već poznata, jedan test je dovoljan. [↑](#footnote-ref-11)
12. 1 Na primjer, ponovljeno reaktivan serološki probirni test ili pozitivan NAT na pojedinačnoj donaciji. Potvrdno testiranje izvodi certificirani ili akreditirani medicinski mikrobiološki referentni laboratorij, koji je odgovoran za rezultate i može provesti testiranje prema svojoj procjeni. Potvrdni laboratorij treba biti obaviješten o vrsti probirnog testiranja kojim se koristi banka krvi, a obvezan je rabiti testove koji su osjetljivi najmanje kao probirni testovi i, ako je moguće, temeljeni na drugim principima. [↑](#footnote-ref-12)
13. 2 Potvrdni laboratorij obvezan je omogućiti ukupne rezultate potvrdnog testiranja ili tumačenje kako slijedi: „pozitivan“ znači zaražen; „negativan“ znači nije zaražen; „indeterminantan“ znači da dijagnozu nije moguće postaviti (što može uključivati zahtjev za daljnjim testiranjem). U situaciji kada je potvrdni test (ili testovi) manje osjetljiv od probirnog testa, zaključak potvrdnog testiranja mora biti „indeterminantan“ (osim ako je pozitivan). [↑](#footnote-ref-13)
14. 3 Banka krvi o davateljima vodi evidenciju koja omogućuje susljedno praćenje rezultata potvrdnih laboratorijskih testiranja kako slijedi: probirno testiranje pozitivno; potvrdno testiranje pozitivno; negativno; ili indeterminantno.

    4 Potvrdni laboratorij obvezan je voditi evidenciju koja uključuje jedinstveni identitet davatelja i rezultate laboratorijskog testiranja. [↑](#footnote-ref-14)
15. 5 Uputiti davatelja liječniku (opće prakse ili specijalistu). Obavijestiti centar za frakcioniranje plazme ako je plazma iz ranijih donacija puštena u promet. Obavijestiti bolnicu (ili bolnice) da bi se omogućio look back postupak ako je pripravak (ili pripravci) iz ranijih donacija pušten u promet. [↑](#footnote-ref-15)
16. [↑](#footnote-ref-16)
17. 1 Obiteljska povijest CJD nosi pretpostavku obiteljskog rizika osim ako nije utvrđeno da je: (a) zaraženi član obitelji imao vCJD, a ne CJD; ili (b) zaraženi član obitelji nije imao genetsku vezu s davateljem; ili (c) uzrok CJD kod zaraženog člana obitelji je bio jatrogen; ili (d) davatelj je testiran i poznato je da ima normalan genetski polimorfizam za PrPc. [↑](#footnote-ref-17)
18. 2 Od zahtjeva za odbijanjem banka krvi može odstupiti kada se donacija upotrebljava isključivo za plazmu za frakcioniranje. [↑](#footnote-ref-18)
19. 3 Mogu se učiniti iznimke u skladu s nacionalnom procjenom rizika. [↑](#footnote-ref-19)
20. 3Od testiranja i razdoblja odgode ovlaštena zdravstvena ustanova može odstupiti kada se donacija upotrebljava isključivo za frakcioniranje plazme. [↑](#footnote-ref-20)
21. 4 Od testiranja i razdoblja odgode banka krvi može odstupiti kada se donacija upotrebljava isključivo za frakcioniranje plazme. [↑](#footnote-ref-21)
22. 5Od testiranja i razdoblja odgode banka krvi može odstupiti kada se donacija upotrebljava isključivo za frakcioniranje plazme. [↑](#footnote-ref-22)
23. 6 Za poolove od manje od 12 pojedinačnih doza, kao metoda smanjenja broja patogena može se koristiti inaktivacija organskim otapalima i deterdžentima međutim to nije pokriveno ovom monografijom. [↑](#footnote-ref-23)
24. Beckman N., Nightingale M.J., Pamphilon D. Practical guidelines for applying statistical process control to blood component production. Transfus. Med. 2009;19:329-39. [↑](#footnote-ref-24)
25. 8 Glaz J, Naus J, Wallenstein S, Scan Statistics. 2001; Springer, New York. [↑](#footnote-ref-25)
26. 9 Na primjer, 95 postotna sukladnost (i rezultirajuća visoka razina kontrolnog testiranja) bila bi prikladna za standard proizvoda vezanog za sigurnost, poput ostatnih leukocita u pripravku sa smanjenim brojem leukocita. Međutim, sukladnost od 75 % može biti prihvatljiva za standard poput sastava pripravaka, gdje je standardizacija poželjna, ali nije izravno povezana sa sigurnošću primatelja. [↑](#footnote-ref-26)
27. 10 Za veličinu ciklusa od 30, sukladnost veća od 95 % odražava se najviše jednim nesukladnim pripravkom jer 29/30 = 96,7 %, a 28/30 = 93,3 %. Kako bi se ova sukladnost definirala statistički, treba moći zaključiti s 95 postotnom pouzdanošću da je sukladno više od 95 % doza (odnosno, ≤ n = 1 nesukladnih pripravaka za ciklus veličine n = 30). Primjenom nul-hipoteze da među 30 doza postoje barem dvije nesukladne, alternativna hipoteza je da između 30 doza ima manje od dvije nesukladne doze. Prema ovoj nul-hipotezi, vjerojatnost da su prve 22 doze ispravne iznosi 6,4 %, što je

    

    Tako da se nul-hipoteza ne može odbaciti na 5 %-tnoj razini značaja, što odgovara „ uz 95 postotnu pouzdanost“.

    Prema gornjoj nul-hipotezi, vjerojatnost da je prvih 23 jedinica ispravno iznosi 4,8 %:

    

    Tako da se nul-hipoteza može odbaciti na 5 postotnoj razini značaja što odgovara „uz 95 postotnu pouzdanost“. Stoga su potrebna 23 uzorka bez nesukladnosti da bi se s 95 postotnom pouzdanošću zaključilo da je sukladno više od 95 % pripravaka. [↑](#footnote-ref-27)
28. \* Nije primjenjivo [↑](#footnote-ref-28)
29. 11 Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn C, Barosi G, Ferrant A, Lewis SM, Najean Y; Intrepretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the **I**nternational **C**ouncil for **S**tandardisation in **H**aematology. Br. J. Haem. 1995,89:748-56. [↑](#footnote-ref-29)