Plazma pro klinické použití

Obsah:

1. Účel ... 2
2. Platnost ... 2
3. Použité zkratky a pojmy ... 2
4. Odpovědnosti a pravomoci ... 2
5. Vlastní popis předmětu ... 2
5.1 Název a charakteristika ... 2
5.2 Vlastnosti a složení ... 2
5.3 Kontrola kvality ... 3
5.3.1 Vzorky pro kontrolu kvality u VŠECH přípravků: ... 3
5.3.2 Vzorky pro kontrolu kvality – namátková kontrola ... 3
5.4 Výroba ... 3
5.5 Značení ... 3
5.6 Podmínky skladování a doba použitelnosti ... 4
5.7 Podmínky přepravy ... 4
5.8 Reklamace ... 4
5.9 Použití ... 4
5.9.1 Indikační skupina ... 4
5.9.2 Indikace ... 4
5.9.3 Kontraindikace ... 5
5.9.4 Nežádoucí účinky ... 5
5.9.5 Upozornění ... 5
5.10 Sledovatelnost ... 6
6. Dokumentace ... 6
7. List provedených změn a revizí ... 6
Příloha č. 1 – Příbalový leták k transfuznímu přípravku ... I

1. Účel

Účelem tohoto dokumentu je zajistit jednotnou kvalitu vyrobeného transfuzního přípravku, stabilní podmínky během skladování, přepravy až po bezpečné podání přípravku pacientovi.

2. Platnost

Dokument je platný pro: Hematologicko – transfuzní oddělení
Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z.
- pracoviště Chomutov: Kochova 1185, 430 12 Chomutov
- pracoviště Most: J.E.Purkyně 270, 434 64 Most

a je součástí dokumentace SMK Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z. a je závazný pro pracovníky HTO CV**.**

3. Použité zkratky a pojmy

ACD-A – antikoagulační roztok
CPD – antikoagulační roztok
CV – pracoviště Chomutov
FVIII – koagulační faktor VIII
Garant – osoba odpovídající za odbornou náplň obsahu dokumentu
HTO CV – Hematologicko – transfuzní oddělení Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z.
KS – krevní skupina
MO – pracoviště Most
NLZP – nelékařský zdravotnický pracovník
P - plazma z plné krve
PA, PTA – plazma z aferézy
PK – plná krev
SAGM – konzervační roztok
SC – specifikace
SMK – systém managementu kvality

4. Odpovědnosti a pravomoci

Jsou definovány u jednotlivých činností v kapitole 5.

5. Vlastní popis předmětu

5.1 Název a charakteristika

PLAZMA Z PLNÉ KRVE , zkratka **P**

PLAZMA Z AFERÉZY, zkratka **PA**, **PTA**

kód zdravotní pojišťovny – plazma z plné krve, plazma z aferézy – 0207921

P – je transfuzní přípravek získaný z centrifugované plné krve, odseparováním části plazmy. Obsahuje malou příměs leukocytů a trombocytů, které se po rychlém zamražení rozpadnou. Rychlým zmrazením se docílí uchování labilních koagulačních faktorů a inhibitorů.

PA, PTA – je transfuzní přípravek získaný přístrojovou aferézou. Následným zamražením se docílí uchování labilních koagulačních faktorů a inhibitorů.

Z důvodu omezení přenosu infekce je nařízena u plazmy pro klinické použití **6 měsíců karanténa** s opakovaným přešetřením dárce na infekční markery.

5.2 Vlastnosti a složení

Přípravek obsahuje normální plazmatické hladiny stabilních koagulačních faktorů, albuminu a imunoglobulinů, nejméně **70% původního faktoru VIII** a nejméně podobné množství dalších labilních koagulačních faktorů a přirozených inhibitorů.

- reziduální erytrocyty: méně než **6,0 x 10^9/l**
- leukocyty: méně než **0,1 x 10^9/l**
- trombocyty: méně než **50 x 10^9/l**
- antikoag. roztok:
    - u **P** – CPD – složení: kys. citronová, citronan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát glukosy, aqua pro inj.

  - u **PA, PTA** – ACD-A – dihydrát citronanu sodného, monohydrát kys. citronové, glukóza, aqua pro inj.
- minimální objem: **200 ml**

Přípravek podléhá **šestiměsíční** karanténě, aby se omezila možnost přenosu infekce, proto je vhodný k aplikaci teprve po opakovaném vyšetření dárce krve na infekční markery.

- prováděná laboratorní vyšetření: **ABO, Rh(D)**
- negativní výsledky: **screeningu protilátek, HIV Ag/Ab, HBsAg, anti HCV, syfilis IgM+IgG** (při odběru a nejdříve 6 měsíců po odběru)

5.3 Kontrola kvality

- kontrola **zmrazování** – provádí výroba – odseparování plazmy a zmrazení by mělo být dokončeno nejdéle **do 6 hodin** po odběru, zmrazování se provádí v rychlozmrazovači plazmy, který je chlazen až na – 50°C
- plazma by měla být promražená v jádru na teplotu -30°C do 1 hod
- při výrobním procesu je kontrolován čas a teplota promražení jádra plazmy, pro kontrolu se provádí jednou ročně test postupu procesu zmrazování při plně zatíženém rychlozmrazovači plazmy
- kontrola **skladování a přepravy** – provádí výroba, expedice
- kontrola **správného rozmrazování** – čirá, bez zákalu a vloček – provádí expedice
- **laboratorní kontrola**: ABO, Rh(D), protilátky – provádí kontrolní laboratoř
- HIV Ag/Ab, HBsAg, anti HCV, syfilis IgM+IgG – negativní – provádí laboratoř infekčních markerů
- (při odběru a znovu 6 měsíců po odběru)
- **objem** – min. 200 ml – provádí výroba
- **četnost kontrolních vzorků plazmy:** 12 TU měsíčně
- **četnost vzorků plazmy pro kontolu sterility:** 10 měsíčně
- **četnost archivních vzorků plazmy:** u každé TU (uchovává se v mrazícím boxu 3 roky)
- podrobný rozpis prováděných kontrol viz KZ03_ST0053 CV HTO SOP Kontrola kvality – plazmy

5.3.1 Vzorky pro kontrolu kvality u VŠECH přípravků:

Odebraný materiál z odběrového boxu v odběrový den / běžný odběr, aferetický odběr/:

Typ zkumavky	Značení	Vyšetřovaný materiál	Typ vyšetření	Místo určení
3,8% citrát sodný	**S čárovým kódem**	plazma	HIV Ag/Ab, HBsAg, anti HCV, syfilis	**Laboratoř infekčních markerů**
K3EDTA (4 ml)	**Bez čárového kódu**	plazma	KS, screening protilátek	**Kontrolní laboratoř**

5.3.2 Vzorky pro kontrolu kvality – namátková kontrola

Podrobný postup přípravy vzorků pro namátkovou kontrolu viz KZ03_ST0022 CV HTO SOP Příprava vzorků pro kontrolu kvality transfuzních přípravků.

- **12 TU**/ měsíc – provádí kontrolní laboratoř
- reziduální erytrocyty méně 6,0 x 109/l
- reziduální leukocyty méně 0,1 x 109/l
- reziduální trombocyty méně 50 x 109/l
- CB – minimálně 50 g/l - provádí OKB CV
- minimálně **10 vzorků/měsíc** u plazem v karanténě – **sterilita** – negativní – provádí externí laboratoř
- úbytek hladiny **FVIII** po dobu skladování – stanovujeme z vyřazené plazmy na konci doby skladování, s frekvencí po cca 2 měsících,
- norma – minimální obsah faktoru VIII = 70 IU – provádí kontrolní laboratoř

5.4 Výroba

- postup výroby viz KZ03_ST0021 CV HTO SOP Výroba meziproduktů z běžného odběru, KZ03_ST0020 CV HTO SOP Výroba meziproduktů z aferetického odběru

5.5 Značení

P: **PA:**

PTA:

5.6 Podmínky skladování a doba použitelnosti

- **Teplota skladování: -25°C a nižší**
- **Doba použitelnosti: 36 měsíců (při teplotě -25°C a nižší), 3 měsíce (-18°C až -25°C)**

5.7 Podmínky přepravy

- Transport na klinická oddělení nemocnice Chomutov v termotaškách.
- Při přepravě plazmy pro klinické použití **NESMÍ** teplota překročit **- 20º C** trvale po dobu **4 hodin.**
- Při přepravě, kterou zajišťuje naše oddělení, garantujeme dodržení skladovacích podmínek až k odběrateli. Teplota v přepravních boxech je sledována teplotním záznamovým čidlem. Teplotní záznamy z čidla vyhodnocuje vedoucí kontroly jakosti (jím pověřený JOP VŠ).

5.8 Reklamace

- Reklamaci vyřizuje:
  - při převzetí z výroby **na sklad EXPEDICE** - vedoucí výroby, vedoucí kontroly jakosti
  - u **expedovaného** přípravku - vedoucí zabezpečení jakosti, vedoucí kontroly jakosti

5.9 Použití

5.9.1 Indikační skupina

transfuzní přípravek – plazma z plné krve, plazma s aferézy kód ZP – 0207921

5.9.2 Indikace

Plazma se může použít u koagulačních poruch, obzvláště v těch klinických situacích, kde je přítomen kombinovaný deficit koagulačních faktorů. Při nedostatku jednoho z faktorů (f.VIII, ATIII,...) dáváme přednost komerčně dostupným preparátům, u kterých je zaručena virová inaktivace.

- aktivní krvácení nebo příprava k operaci
- invazivní výkon u kombinovaného defektu koagulačních faktorů
- u defektu 1 koagulačního faktoru, pokud není k dispozici adekvátní protivirově ošetřený alternativní derivát plazmy

- diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC)
- předávkování kumariny
- trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- u poruchy vstřebávání vitaminu K u novorozenců

5.9.3 Kontraindikace

- u nemocných s nesnášenlivostí plazmatických bílkovin

5.9.4 Nežádoucí účinky

- oběhové přetížení
- citronanová toxicita při rychlé transfúzi velkých objemů, u novorozenců a u pacientů s jaterní dysfunkcí
- hemolytická potransfúzní reakce
- nehemolytické potransfúzní reakce (hlavně zimnice, horečka a kopřivka)
- anafylaktická reakce
- přenos virů (hepatitidy, HIV apod.) je možný bez ohledu na pečlivý výběr dárců, screeningová vyšetření a **šestiměsíční** karanténu
- sepse způsobená náhodnou bakteriální kontaminací
- akutní poškození plic související s transfúzí – TRALI
- přenos dosud neznámých nebo rutinně nevyšetřovaných infekcí

5.9.5 Upozornění

Plazma se **NEMÁ** používat k pouhé úpravě objemového deficitu při absenci deficitu koagulačních faktorů, ani jako zdroj imunoglobulinů.

Tento transfúzní přípravek se **NEMÁ** používat tam, kde je k dispozici alternativní, komerčně vyráběný, výrobek, v němž byly inaktivovány viry.

Používejte přednostně stejnoskupinovou plazmu v ABO systému (bez ohledu na RhD pozitivitu nebo negativitu), event. "univerzální plazmu" krevní skupiny AB.

Pro zachování labilních faktorů se plazma použije **IHNED** po rozmrazení.

Rozmrazování plazmy provádí HTO CV (pracoviště Chomutov). Na HTO CV – pracovišti Most se přípravek vydává na klinická oddělení ve zmraženém stavu.

Správný postup rozmrazování při požadavku na nerozmraženou plazmu:

Přípravek má být rozmražen v prostředí o teplotě **37°C** v souladu s validovaným postupem, ihned po vyjmutí z uchovávacího prostoru. Po rozmrazení zmrazené plazmy se má zkontrolovat obsah jednotky, zda neobsahuje ještě nerozpuštěný **kryoprecipitát** a **neporušenost obalu**.

Výrobek nesmí být použit, jestliže je přítomna ještě nerozpuštěná hmota.

Pozn.: Zmrazená plazma se skladuje při **-25°C a nižší**.

O podání rozhoduje lékař.

Před podáním, zkontrolujte **identitu** příjemce.

Proveďte kontrolu transfuzního přípravku: **číslo výrobku, krevní skupinu**, **expiraci**.

Zajišťovací zkoušku (u plazmy pouze kontrola krevní skupiny příjemce u lůžka) NEPROVÁDÍME jen u "univerzální plazmy" krevní skupiny AB.

Při zahájení transfuze lékař provede **biologický pokus**.

!!! V případě nežádoucího účinku transfúze postupujte dle KZ03_ST0001 CV SOP Hlášení potransfúzní reakce a použijte formulář KZ03_FO0006 CV Zpráva o nežádoucím účinku transfúze.

Přípravek se má **podat bezprostředně po rozmrazení**.

Rozmraženou plazmu NIKDY NEZMRAZUJTE !

5.10 Sledovatelnost

(K § 24 odst. 2 a § 67 odst. 4 a 5 zákona)

č. 143/2008 Sb. - VYHLÁŠKA O LIDSKÉ KRVI

Sledovatelností se rozumí schopnost vysledovat každou jednotlivou jednotku krve nebo její složky získané od dárce až po její konečné určení, bez ohledu na to, zda jde o příjemce transfuzního přípravku, výrobce léčivých přípravků nebo jiné konečné určení včetně znehodnocení, a také v opačném směru.

záznamy zajišťující sledovatelnost zahrnují:

a) v zařízení transfuzní služby

1. identifikaci zařízení transfuzní služby - identifikační kód – C2040
2. identifikaci dárce, podle přílohy č. 2 části B bodu 1 vyhlášky o lidské krvi (jméno, příjmení, rodné číslo, adresa bydliště)
3. identifikaci každé jednotky krve, její složky, transfuzního přípravku a suroviny pro další výrobu
4. datum odběru s uvedením dne, měsíce a roku
5. identifikaci zdravotnických zařízení, výrobců, výzkumných pracovišť, kterým je poskytnuta krev, její složka, transfuzní přípravek nebo surovina pro další výrobu (dále jen „odběratel“) nebo následné nakládání s nimi, pokud nebyly vydány ve vlastním zdravotnickém zařízení

b) u odběratele

1. identifikaci dodavatele
2. identifikaci každé jednotky krve, její složky, transfuzního přípravku a suroviny pro další výrobu
3. identifikaci příjemce, kterému byl podán transfuzní přípravek
4. jde-li o jednotku, která nebyla použita k transfuzi, údaje o následném naložení s ní
5. datum transfuze nebo jiného naložení s krví, její složkou, transfuzním přípravkem nebo surovinou pro další výrobu, tzn. rok, měsíc, den
6. číslo šarže, je-li uvedeno

6. Dokumentace

- **Související dokumentace:**

KZ03_ST0020 CV HTO SOP Výroba meziproduktů z aferetického odběru
KZ03_ST0021 CV HTO SOP Výroba meziproduktů z běžného odběru
KZ03_ST0022 CV HTO SOP Příprava vzorků pro kontrolu kvality transfuzních přípravků
KZ03_ST0053 CV HTO SOP Kontrola kvality – plazmy

7. List provedených změn a revizí

Číslo změny	Kapitola/strana	Stručné zdůvodnění obsahu změny	Datum účinnosti	Schválil
1	1	odležení 4vaků je 3 hodiny - platí pro vaky JMS i Fresenius	12.11.2009	prim.MUDr.V.Kašková
2	3	změna expirace plazmy na 36 měsíců	13.11.2009	prim.MUDr.V.Kašková
3	2	při namátkové kontrole se provádí vyš. CB	3.12.2009	prim.MUDr.V.Kašková
4		Formální změny v dokumentu si vyžádaly vznik nové verze.	1.11.2010	prim.MUDr.V. Kašková
5	2,9	vyjmutí vyšetření ALT z prováděných laboratorních vyšetření dárce	5.9.2011	prim.MUDr.V. Kašková
6		Formální změny v dokumentu si vyžádaly vznik nové verze	1.7.2012	prim.MUDr.V. Kašková
		beze změn	1.7.2013	prim.MUDr.V. Kašková
		beze změn	1.7.2014	prim.MUDr.V. Kašková
7		formální změny	1.7.2015	prim.MUDr.V. Kašková
8		formální změny, nově štítek pro PA 1 TU	7.9.2015	prim.MUDr.V. Kašková
9		upřesnění výdeje přípravku na pracovišti Most	1.12.2015	prim.MUDr.V. Kašková
		revize beze změn	1.7.2016	MUDr.V. Kašková

Číslo změny	Kapitola/strana	Stručné zdůvodnění obsahu změny	Datum účinnosti	Schválil
		revize beze změn	1.3.2017	MUDr.V. Kašková
10		formální změny	1.11.2017	MUDr.V. Kašková
11		Změna úpravy textu, nahrazení P6 za P, vypuštění PD	1.7.2018	MUDr.V. Kašková
12	kapitola 5	změna názvu laboratoře ELISA na laboratoř infekčních markerů	1.7.2019	MUDr.V Kašková

Příloha č. 1 – Příbalový leták k transfuznímu přípravku

INFORMACE O POUŽITÍ

Plazma pro klinické použití

v ý r o b c e :

Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z., Hematologicko-transfuzní oddělení
držitel registračního rozhodnutí – Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z.
Hematologicko-transfuzní oddělení, C 2040

s l o ž e n í :

Přípravek obsahuje normální plazmatické hladiny stabilních koagulačních faktorů, albuminu a imunoglobulinů, nejméně **70% původního faktoru VIII** a nejméně podobné množství dalších labilních koagulačních faktorů a přirozených inhibitorů, reziduální erytrocyty méně než **6,0 x 10^9/l**, leukocyty méně než **0,1 x 10^9/l**, trombocyty méně než **50 x 10^9/l**, minimální objem je **200 ml**.
Přípravek podléhá **šestiměsíční** karanténě, aby se omezila možnost přenosu virové infekce, proto je vhodný k aplikaci teprve po opakovaném vyšetření dárce krve na virové markery.
prováděná laboratorní vyšetření:**ABO, Rh(D), screening protilátek, HIV Ag/Ab, anti HCV, HBsAg, syfilis IgM + IgG**

i n d i k a č n í s k u p i n a :

transfuzní přípravek - plazma z plné krve – kód ZP – 0207921
- plazma z aferézy – kód ZP – 0207921

c h a r a k t e r i s t i k a :

P – transfuzní přípravek z plné krve odebrané do systému **4 vaků** s horní a dolní výpustí získaný odstřeďováním na centrifuze za optimálních podmínek (to je času, otáček a teploty), aby bylo dosaženo ostrého rozhraní mezi erytrocyty a plazmou, a následným zpracováním na automatickém separátoru krevních složek. Zde dojde k separaci erytrocytů a plazmy do satelitních vaků a buffy-coat zůstane ve vaku původním. Zbylá plazma může obsahovat zanedbatelné množství krevních buněk. Plazma je následně zmrazená během takové doby a na takovou teplotu, aby zůstaly zachovány labilní koagulační faktory ve funkčním stavu.

PA, PTA – Transfuzní přípravek získaný od jednoho dárce aferézou na automatickém přístroji pro separaci buněk. Dárci se v několika cyklech po sobě odebírá plná krev, z níž je aferetickým způsobem separována plazma a zbývající krevní složky jsou dárci navráceny zpět (u PTA se po centrifugaci odpouští plazma a trombocyty do satelitních vaků a zbylé krvinky se navrátí zpět dárci). Způsob separace je závislý na konstrukci krevního separátoru. Získaná plazma je následně zmrazená během takové doby a na takovou teplotu, aby zůstaly zachovány labilní koagulační faktory ve funkčním stavu.

Pozn.: Zmrazování plazmy je kritický stupeň pro uchování labilního koagulačního faktoru VIII. Při zmrazování se tvoří z vody čistý led a látky rozpuštěné v plazmě se koncentrují ve zbývající vodě. Tvorba ledu závisí na rychlosti odváděného tepla, zatímco rychlost difúze látek určuje jejich rozložení. Při pomalém zmrazování jsou difúzní rychlosti rozpuštěných látek větší než rychlost tvorby ledu. Látky se postupně koncentrují uprostřed vaku a tím jsou molekuly faktoru VIII. dlouhou dobu vystaveny vysoké koncentraci solí a tím mohou být narušeny.
Správné je rychlé zmrazování, kdy je rychlost tvorby ledu vyšší než rychlost přemisťování látek v roztoku, tím se vytvoří malé útvary tuhnoucího roztoku, které jsou homogenně zachyceny v ledu. Nedochází tak k prodlouženému styku faktoru VIII. s vysoce koncentrovanými solemi.

i n d i k a c e :

Plazma se může použít u koagulačních poruch, obzvláště v těch klinických situacích, kde je přítomen kombinovaný deficit koagulačních faktorů. Při nedostatku jednoho z faktorů (f.VIII, ATIII,...) dáváme přednost komerčně dostupným preparátům, u kterých je zaručena virová inaktivace.

- aktivní krvácení nebo příprava k operaci
- invazivní výkon u kombinovaného defektu koagulačních faktorů
- u defektu 1 koagulačního faktoru, pokud není k dispozici adekvátní protivirově ošetřený alternativní derivát plazmy
- diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC)
- předávkování kumariny

- trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- u poruchy vstřebávání vitaminu K u novorozenců

k o n t r a i n d i k a c e :

- u nemocných s nesnášenlivostí plazmatických bílkovin

n e ž á d o u c í ú č i n k y :

- oběhové přetížení
- citronanová toxicita při rychlé transfúzi velkých objemů, u novorozenců a u pacientů s jaterní dysfunkcí
- hemolytická potransfúzní reakce
- nehemolytické potransfúzní reakce (hlavně zimnice, horečka a kopřivka)
- anafylaktická reakce
- přenos virů (hepatitidy, HIV apod.) je možný bez ohledu na pečlivý výběr dárců, screeningová vyšetření a **šestiměsíční** karanténu
- sepse způsobená náhodnou bakteriální kontaminací
- akutní poškození plic související s transfúzí – TRALI
- přenos dosud neznámých nebo rutinně nevyšetřovaných infekcí

u p o z o r n ě n í :

Plazma se **NEMÁ** používat k pouhé úpravě objemového deficitu při absenci deficitu koagulačních faktorů, ani jako zdroj imunoglobulinů.

Tento transfuzní přípravek se **NEMÁ** používat tam, kde je k dispozici alternativní, komerčně vyráběný, výrobek, v němž byly inaktivovány viry.

Používejte přednostně stejnoskupinovou plazmu v ABO systému (bez ohledu na RhD pozitivitu nebo negativitu), event. "univerzální plazmu" krevní skupiny AB.

Pro zachování labilních faktorů se plazma použije **IHNED** po rozmrazení.

Rozmrazování plazmy provádí HTO CV (pracoviště Chomutov). Na HTO CV- pracovišti Most se přípravek vydává na klinická oddělení ve zmraženém stavu.

Správný postup rozmrazování při požadavku na nerozmraženou plazmu:

Přípravek má být rozmražen v prostředí o teplotě **37^{O}C** v souladu s validovaným postupem, ihned po vyjmutí z uchovávacího prostoru. Po rozmrazení zmrazené plazmy se má zkontrolovat obsah jednotky, zda neobsahuje ještě nerozpuštěný **kryoprecipitát** a **neporušenost obalu**.

Výrobek nesmí být použit, jestliže je přítomna ještě nerozpuštěná hmota.

Pozn.: Zmrazená plazma se skladuje při teplotě **-25^{O}C a nižší**.

O podání rozhoduje lékař. Před podáním, zkontrolujte **identitu** příjemce.

Proveďte kontrolu transfuzního přípravku: **číslo výrobku, krevní skupinu**, **expiraci**.

Zajišťovací zkoušku (u plazmy pouze kontrola krevní skupiny příjemce u lůžka) NEPROVÁDÍME jen u "univerzální plazmy" krevní skupiny AB.

Při zahájení transfúze lékař provede **biologický pokus**.

!!! V případě nežádoucího účinku transfúze postupujte dle KZ03_ST0001 CV SOP Hlášení potransfuzní reakce a použijte formulář KZ03_FO0006 CV Zpráva o nežádoucím účinku transfúze.

v a r o v á n í :

Přípravek se má **podat bezprostředně po rozmrazení**.

Rozmraženou plazmu NIKDY NEZMRAZUJTE !

Výpis ze specifikace – KZ03_SC0007 CV Plazma pro klinické použití

d a t u m p o s l e d n í r e v i z e : 6. 6. 2019