

STANDARDY – SPECIFICKÁ ČÁST

L. Charakteristika dárce a HLA typizace

- L.1. Obecné požadavky na vyšetření
- L.2. Konkrétní vyšetřování dárce na jednotlivých stupních a úrovních
- L.3. HLA typizace dárce
 - L.3.1. Vstupní HLA typizace dárce
 - L.3.2. HLA typizace pro vybraného pacienta
 - L.3.3. Akceptace HLA dat dárců z typizací mimo smluvní laboratoře ČNRDD
 - L.3.4. HLA data dárců – záznam a reportování
 - L.3.5. Kontrola kvality HLA dat dárců
- L.4. Kritéria pro uvolnění dárce (přístup k dárci)
 - L.4.1. Kritéria pro přístup k dárci- HLA kompatibilita
 - L.4.2. Kritéria pro přístup k dárci- klinická kritéria (indikace)

L. CHARAKTERISTIKA DÁRCE, VYŠETŘENÍ DÁRCE

L.1. Obecné požadavky na vyšetření

L.1.1. Definice

Charakteristikou dárce se primárně rozumí faktory či data

- klíčová pro výběr pro specifického pacienta,
- data přímo či potenciálně ovlivňující výsledek transplantace krvetvorných buněk
- faktory s potenciálním vlivem na zdraví dárce či příjemce.

Tyto charakteristiky se získávají specifickým vyšetřováním dárce.

Vyšetřováním dárce za účelem získání jeho charakteristik se rozumí

- stanovení krevní skupiny
- vyšetření na přítomnost/absenci infekčních nemocí,
- HLA typizace
- vyšetření jakýchkoliv jiných markerů, aktuálně považovaných za významné pro výsledek transplantace krvetvorných buněk.

L.1.1.1. Charakteristiky dárce jsou buď konstantní (HLA alely, krevní skupina, pohlaví) či proměnlivé (aktuální zdravotní stav, přítomnost/absence infekčních nemocí, CMV sérostatus)

L.1.1.2. Charakteristiky dárce se získávají:

- ✓ při náboru (vstupním vyšetření) a/nebo
- ✓ v různých fázích podrobnějšího vyšetření dárce již pro konkrétního potenciálního příjemce (VT, work-up).

L.1.1.3. Rozsah vyšetření za účelem charakterizace dárce se řídí národní a mezinárodní legislativou a regulativou.

L.1.1.4. Národní úroveň: Transplantační zákon, požadavky SÚKL a Transplantační sekce Hematologické společnosti ČSL JEP.

L.1.1.5. Mezinárodní úroveň: Standardy WMDA (World Marrow Donor Association), EFI, EBMT a direktivy EU.

L.1.1.6. Veškeré výsledky vyšetření dárce a získaná anamnestická data musí být písemně dokumentována a uchovávána v databázi dárců.

L.1.2. Požadavky na zařízení provádějící vyšetřování jednotlivých charakteristik dárce

L.1.2.1. HLA typizace: Vyšetření dárce musí být prováděno v laboratoři akreditované Evropskou federací pro imunogenetiku (EFI).

L.1.2.2. Krevní skupina: Stanovení musí být prováděno ve zdravotnickém zařízení, které je akreditováno Státním úřadem pro kontrolu léčiv (SÚKL)

L.1.2.3. Infekční markery (IDM): Vyšetření musí být prováděno ve zdravotnickém zařízení akreditovaném SÚKL či certifikovaném příslušnou odbornou společností.

L.1.2.4. Biochemické vyšetření a vyšetření krevního obrazu: Vyšetření musí být prováděno ve zdravotnickém zařízení akreditovaném SÚKL a SEKK či certifikovaném příslušnou odbornou společností.

L.1.3. Zajištění akreditace či certifikace zařízení provádějícího vyšetření

L.1.3.1. Každé zdravotnické zařízení provádějící typizaci musí průběžně dokládat platnost požadovaných certifikací či akreditací.

L.1.3.2. Jako doklad pro ČNRDD slouží kopie originálů certifikátů.

L.1.3.3. Tyto kopie jsou uchovávány v příslušné složce zdravotnického zařízení (dárcovské centrum, transfúzní stanice, oddělení) či jiného zařízení provádějícího vyšetřování dárce.

L.1.3.4. Jejich aktuální platnost je každoročně ověřována auditem DC (manažerem kvality)

L.1.3.5. Dokumentace je spravována také manažerem kvality.

L.2. Konkrétní vyšetřování dárce na jednotlivých stupních a úrovních

L.2.1. Podrobný postup při vyšetření na jednotlivých úrovních je blíže specifikován v částech K , N a P tohoto OM ČNRDD standard a je dán provádějícími SOP příslušných částí.

ČNRDD specifikuje a definuje tyto úrovně vyšetřování:

- ✓ Vyšetřování dárce při náboru (viz část K OM)
- ✓ Vyšetřování dárce vybraného pro specifického pacienta – VT (viz část N OM) :
- ✓ Vyšetření dárce v době „work-up“ (viz část N a P OM)

L.2.2. Komunikace mezi registrem a transplantačním centrem – předání charakteristik vybraného dárce transplantačnímu centru

L.2.2.1. Komunikaci s transplantačním centrem zajišťuje výhradně Koordinační centrum ČNRDD. Veškeré charakteristiky získané v dárcovských centra či jiných subjektech mimo KC jsou transplantačním centřům předávána výhradně prostřednictvím KC ČNRDD.

L.2.2.2. KC zajišťuje získání a kompletizaci všech požadovaných charakteristik specifického dárce z kteréhokoliv stupně (VT, work-up) a je zodpovědné za jejich úplné a včasné předání TC.

L.2.2.3. Předání těchto charakteristik je zajištěno prostřednictvím standardizovaných formulářů faxem či elektronicky.

L.2.2.4. Seznam a způsob získávání obligátních charakteristik na jednotlivých stupních (VT, work-up) jsou definovány v jiné části standard a detailně popsány v aktuálních verzích prováděcích SOP.

L.2.2.5. Jakékoliv nově zjištěné charakteristiky dárce potenciálně ohrožující příjemce (= možný přenos prostřednictvím transplantace – např. malignita, autoimunní onemocnění), které nebyly známy v době VT či work-up a/nebo nejsou standardní součástí vyšetření na daných úrovních, musí být neprodleně předány příslušnému transplantační centrum. Tyto charakteristiky zahrnují i nemoci či stavy zjištěné v době sledování dárce po odběru. **Včasné a úplné předání této informací transplantačnímu centru zajišťuje opět KC ČNRDD a to písemně ve formě faxu či elektronicky (e-mail).** Podle specifické situace a podle požadavků TC je pak KC zodpovědné za organizaci a zajištění dalšího postupu u daného dárce.

L.3. HLA typizace dárce

Primární zodpovědnost za přesnost, spolehlivost a kvalitu HLA typizace dárce ČNRDD má Centrální HLA laboratoř ČNRDD, jmenovitě vedoucí lékař HLA laboratoře. Tato zodpovědnost platí i v případě, že je vstupní typizace dárců kontrahována v externím zařízení.

L.3.1. Vstupní HLA typizace dárce

L.3.1.1. Typizace nově rekrutovaného dárce a všechny související procesy (izolace DNA atp.) musí být prováděny již výhradně na anonymizovaných (tedy již zakódovaných) vzorcích (viz SOP ČNRDD/K01).

L.3.1.2. Všichni nově rekrutovaní dárce musí být typizováni minimálně v lokusech HLA-A,-B a -DRB1 .

L.3.1.3. Typizace všech HLA lokusů nově rekrutovaných dárců musí být prováděna mandatorně DNA typizačními technikami.

L.3.1.4. V případech, že:

- dárce byli sérologicky typizováni na I. třídu HLA z jiných důvodů (např. sourozenci nějakého pacienta) a následně vstoupili do ČNRDD.

Je typizace opakována DNA technikami

L.3.1.5. Akceptovány jsou všechny základní DNA typizační techniky – PCR-SSP, SSOP i SBT – musí však být aplikovány v EFI akreditované laboratoři.

L.3.1.6. Pokud není vstupní typizace kompletní hi-res na všech 5 lokusů, musí být DNA či zamražený vzorek krve každého dárce uchovávan v depozitáři centrální HLA laboratoře ČNRDD za předpokladu, že je získán souhlas dárce s uchováváním jeho DNA

L.3.1.7. Je-li dárce typizován DNA technikou, je akceptováno jakékoliv rozlišení.

L.3.1.8. Výsledek HLA typizace využívající NMDP kódů je akceptován. Kdykoliv je jejich použití možné, je jejich aplikace doporučena.

L.3.1.9. Centrální HLA laboratoř ČNRDD v Plzni řeší též jakýkoliv rozpor v primární HLA typizaci dárce.

L.3.1.10. Zadávání HLA dat nově rekrutovaného dárce je prováděno preferenčně elektronicky z primárních dat dodaných typizující laboratoří.

L.3.2. HLA typizace pro vybraného pacienta

L.3.2.1. HLA typizaci dárce pro daného pacienta obvykle provádí laboratoř transplantačního centra.

L.3.2.2. V případě požadavku na podrobnější typizaci dárce ze vzorku uchované DNA (tzv. „customized typing“) je rozsah typizace (HLA lokusy a rozlišení) prováděna dle požadavků transplantačního centra v Centrální HLA laboratoři ČNRDD.

L.3.2.3. Při nedostupnosti primárního vzorku DNA zajišťuje nový náběr Koordinační centrum ČNRDD

L.3.3. Akceptace HLA dat dárců z typizací mimo smluvní laboratoře ČNRDD

L.3.3.1. ČNRDD dovoluje akceptovat HLA data dárce, která byla získána mimo smluvní zařízení ČNRDD. Obvykle jde o rozšíření a zpřesnění HLA typizačních data dárce HLA laboratoří transplantačního centra (tj. aktualizování primárních „low-resolution“ dat dárce z typizace při náběru podrobnější typizací transplantačního centra). Výjimečně může jít i o primární typizaci nového dárce.

L.3.3.2. Tato data mohou být akceptována koordinačním centrem (1) přímo (bez konzultace s vedoucím HLA laboratoře) nebo (2) po konzultaci s HLA laboratoří ČNRDD, která o přijetí/odmítnutí dat rozhodne.

L.3.3.3. Přímá akceptace dat KC ČNRDD (aktualizace databáze) je možná za předpokladu, že:

- Podrobnější HLA data nejsou v rozporu s primární typizací (např. nová typizace A*02:01,11:01, původní A*02,11/A2,11
- Typizující laboratoř je EFI/ASHI akreditovaná
- Nejde o primární HLA typizaci dárce

L.3.3.4. O přijetí/odmítnutí typizace rozhoduje HLA laboratoř ve všech případech nesplňující výše uvedená kritéria.

L.3.3.5. Rozpor mezi primární typizací a typizací transplantačního centra je v kompetenci HLA laboratoře a postup je definován v části Kontrola kvality HLA dat dárců (viz níže).

L.3.4. HLA data dárců – záznam a reportování

L.3.4.1. Veškerá HLA data dárců musí být zaznamenávána do databáze ČNRDD výhradně ve formátu daném aktuální WHO nomenklaturou a standardy či požadavky příslušných odborných společností jako je EFI, ASHI či WMDA (prováděcí SOP ČNRDD/L01/HLA data dárců – pravidla reportování, záznam do databáze ČNRDD).

L.3.4.2. HLA data dárců v jakýchkoliv písemných či elektronických výstupech ČNRDD (výsledky vyhledávání atp.) musí být uvedena výhradně ve formátu daném aktuální WHO nomenklaturou a standardy či požadavky příslušných odborných společností (EFI, ASHI, WMDA)

L.3.4.3. Zodpovědnost za dodržování aktuální platné nomenklatury má Centrální HLA laboratoř ČNRDD.

L.3.4.4. HLA data dárců musí být do databáze ČNRDD zadávána výhradně v identické formě, v jaké byla vydána HLA laboratoří.

L.3.4.5. Primární zodpovědnost za správné vydávání HLA dat má vedoucí centrální HLA laboratoře ČNRDD

L.3.4.6. Primární zodpovědnost za správný zápis HLA dat do databáze ČNRDD má pověřený pracovník KC ČNRDD

L.3.4.7. NMDP kódy jsou akceptovány a do databáze vloženy za předpokladu, že je typizující laboratoř poskytuje s výsledkem typizace. Dodatečné generování NMDP kódů do primárních HLA data je možné pouze za supervize HLA laboratoře ČNRDD.

L.3.4.8. Jakákoliv případná editace primárních HLA dat dárců dat musí být vždy konzultována a schválena Centrální HLA laboratoří ČNRDD.

L.3.4.9. Data generovaná centrální HLA laboratoří musí být do databáze ČNRDD předávána elektronicky, tak jak je laboratoř vydává. V krajních případech mohou být akceptována primární data i v písemné formě. Podrobně specifikuje prováděcí SOP ČNRDD/L02/Export HLA dat dárců z HLA laboratoře do databáze ČNRDD, akceptace HLA výsledků databázi

L.3.5. Kontrola kvality HLA dat dárců

L.3.5.1. Kvalita HLA dat dárců ČNRDD je zajišťována dvěma základními mechanismy:

- Kontrolou kvality konkrétní laboratoře typizující dárce ČNRDD
- Kontrolou kvality HLA dat dárců databáze ČNRDD jako celku

L.3.5.2. Kontrola kvality konkrétní laboratoře typizující dárce ČNRDD: zajišťována EFI akreditací laboratoře a každoročním ověřováním platnosti akreditace.

L.3.5.3. Kontrola HLA dat databáze ČNRDD jako celku: zajišťována mechanismem tzv. náhodných externích kontrol kvality (NEKK) – detailně zpracovává SOP ČNRDD/L03/ *Kontrola kvality HLA dat dárců ČNRDD*

- NEKK sestává z průběžného porovnávání výsledků nové HLA typizace dárce vybraného pro specifického pacienta s jeho primárními HLA daty (tj. daty získanými při náboru)
- Výsledky HLA retypizací dárců jsou shromažďována Centrální HLA laboratoří ČNRDD, průběžně porovnávána s primárními daty dárců a každoročně vyhodnocována.
- Každoročně jsou tyto výsledky NEKK shrnuty v tzv. **Reportu kvality HLA typizace ČNRDD**. Tento report je vydáván Centrální HLA laboratoří ČNRDD a distribuován na všechna smluvní typizující zařízení.
- Laboratoř primárně typizující dárce ČNRDD je s těmito výsledky NEKK seznámena jednak prostřednictvím zmíněného Reportu a jednak na každoročním výročním meetingu ČNRDD.

L.3.5.4. Je-li zjištěna diskordance v HLA typizaci dárce – tj. liší-li se výsledek primární typizace dárce od výsledku následné (sekundární) typizace (např. při aktivaci na úrovni VT)- musí tento rozpor vždy objasnit HLA laboratoř ČNRDD. Detailní postup *zpracovává SOP/ČNRDD/L04/Postup při rozporech v HLA typizaci dárce*

L.3.5.5. Všechny rozpory v HLA typizaci dárců průběžně eviduje HLA laboratoř ČNRDD a tato data musí každý rok reportovat do WMDA databáze - tzv. Discrepant Typing Project.

L.4. Kritéria pro uvolnění dárce (přístup k dárci)

L.4.1. Kritéria pro přístup k dárci - HLA kompatibilita

L.4.1.1. Typizace ze vzorku z DNA deponitáře (ET- extended typing, dříve též „customized typing“): nejsou žádná omezující kritéria předběžné HLA shody. Lze-li typizaci provést z uskladněného vzorku krve či DNA (tj. není-li nutný nový náběr dárce), pak HLA laboratoř ČNRDD provede požadovanou typizaci u jakéhokoliv dárce bez ohledu na stupeň HLA shody s potenciálním příjemcem.

L.4.1.2. Typizace HLA-DR lokusu u HLA-A,B typovaných dárců: u dárců mladších 40 let nejsou žádná kritéria shody. U dárců starších 40 let musí být minimální shoda 2/4 v HLA-A,B lokusech.

L.4.1.3. Verifikační typizace (VT) = typizace z nového vzorku: Minimální stupeň HLA shody k zorganizování nového náběru dárce je shoda 3/6 v lokusech HLA- A-B-DR při jakémkoliv rozlišení a bez ohledu na HLA-C a –DQ.

L.4.1.4. Work-up – odběr krvevorných buněk: ČNRDD automaticky uvolňuje dárce k odběru krvevorných buněk pro specifického pacienta, je-li doložena minimální molekulárně-geneticky definovaná shoda 6/8 v lokusech HLA-A,-B,-C, a -DR na úrovni vysokého rozlišení (4digits). Uvolnění dárce k work-up pro specifického pacienta s jakoukoliv shodou menší než 6/8 dle výše uvedené definice musí jednohlasně schválit skupina nezávislých expertů (stanovisko musí vyjádřit minimálně 2 členové). Její souhlasné stanovisko má právo negovat vedoucí lékař (medical director) ČNRDD, nesouhlasné stanovisko vedoucí lékař zvrátit nesmí.

L.4.2. Kritéria pro přístup k dárci- klinická kritéria (indikace)

L.4.2.1. Politika ČNRDD k uvolnění dárce dle klinických kritérií se musí řídit primárně aktuálními doporučeními České Hematologické společnosti a České onkologické společnosti ČLS JEP (Česká Lékařská Společnost J.E. Purkyně). Nejsou-li ve specifických případech výše uvedená doporučení k dispozici, pak se musí řídit doporučeními EBMT a CIBMTR.

L.4.2.2. Aktuální politiku podrobně definuje prováděcí *SOP ČNRDD/L05/Klinická kritéria pro přístup k dárci*

L.4.2.3. Dárce je automaticky uvolněn k odběru krvevorných buněk v těchto klinických indikacích (oficiální termíny ČLS JEP):

- ✓ Standardní indikace
- ✓ Individuální indikace
- ✓ Vývojové indikace
- ✓ *EBMT – S/CO/D (Standard/Clinical Option/Developmental)*

L.4.2.4. Uvolnění dárce k odběru krvevorných buněk pro indikace dle ČLS JEP „Transplantace není indikována“ či EBMT „GNR“, musí jednohlasně schválit skupina nezávislých expertů (stanovisko musí vyjádřit minimálně 2). Její souhlasné stanovisko má právo negovat vedoucí lékař (medical director) ČNRDD, nesouhlasné stanovisko vedoucí lékař zvrátit nesmí.

L.4.2.5. Uvolnění dárce k odběru pro transplantace v indikaci „Transplantace podle klinického protokolu“ či přímo v rámci klinických studií či výzkumných protokolů musí být vždy doprovázeno informovaným souhlasem dárce.

L.4.2.6. Dárce je automaticky uvolněn k odběru v rámci těchto klinických studií či v rámci výzkumných protokolů:

- ✓ Oficiální studie EBMT, CIBMTR či CTN

L.4.2.7. Uvolnění dárce pro jakékoliv ostatní studie musí jednohlasně schválit konzultační skupina pro transplantace (stanovisko však musí vyjádřit minimálně 2). Její souhlasné stanovisko má právo negovat vedoucí lékař (medical director) ČNRDD, nesouhlasné stanovisko vedoucí lékař zvrátit nesmí

L.4.2.8. TC musí vždy doložit souhlas lokální etické komise (IRB).

ZMĚNY/REVIZE:

| datum: | revidoval/schválil: | podpis: | revize/změna*: |
|------------|---------------------|---------|---|
| 01.01.2012 | Steinerová/KS | | Přidána tabulka „Změny/revize“. Kapitola Q doplněna o sledování po DLI., zrušen F05 formulář. |
| 01.01.2013 | Steinerová/KS | | Výroční revize, změny uvedeny ve formuláři E13.Vznik verze 03. |
| 01.01.2014 | Steinerová/KS | | Výroční revize, změny uvedeny ve formuláři E13.Vznik verze 04. |
| 01.09.2016 | Steinerová/KS | | Výroční revize, změny uvedeny ve formuláři E13.Vznik verze 05. |
| 20.01.2018 | Steinerová/KS | | Výroční revize, změny uvedeny ve formuláři E13.Vznik verze 06. |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

* silně vyznačeny pravidelné výroční revize