

Standardní operační postup (SOP)

ČNRDD/P04/verze02

Mobilizace dárce periferních kmenových buněk

1. Cíl

Specifikovat základní požadavky a podmínky pro zajištění bezpečného odběru periferních krvetvorných buněk prostřednictvím aferézy po předchozí stimulaci růstovým faktorem G-CSF u dárce, který byl při předchozím vyšetření uznán způsobilým odběru a s odběrem souhlasí.

2. Rozsah působnosti

lékař odběrového centra ČNRDD
lékař work-up centra ČNRDD

koordinátor ČNRDD

3. Kompetence a zodpovědnosti

- 3.1. lékař odběrového centra: zodpovědný za organizaci péče o dárce v době odběru, zajišťuje mobilizaci dárce
- 3.2. lékař work-up centra: vyšetřuje dárce před odběrem a posuzuje jeho zdravotní způsobilost k odběru
- 3.3. koordinátor: informuje dárce, odběrové centrum o harmonogramu odběru, vydává a zajišťuje aplikaci G-CSF dárci, kompletuje a eviduje koordinační dokumentaci

4. Zkratky a definice

- 4.1. aferéza: odběr periferních krvetvorných buněk – získání štěpu krvetvorných buněk z periferní krve leukaferézou po přípravě s G-CSF
- 4.2. G-CSF: růstový faktor granulopoézy (filgrastim) – Neupogen nebo jeho biosimilární varianty
- 4.3. NSAID: nesteroidní antirevmatika
- 4.4. CD34+ buňky: hemopoetické progenitorové buňky (lze je identifikovat pomocí stanovení exprese antigenu CD34 průtokovou cytometrií)

5. Přístroje a materiál

- 5.1. G-CSF – filgrastim injekce 48 MU a 30 MU
- 5.2. tepelně izolovaná taška pro přepravu G-CSF
- 5.3. dialyzační katétr a pomůcky k zavedení

6. Postup

6.1. Informování o odběru

- 6.1.1. Koordinátor work-up centra zajistí předání informace o organizaci přípravy dárce k odběru na odběrové centrum, kam předá i složku dokumentace dárce obsahující minimálně:
 - ambulantní záznam o vyšetření za účelem posouzení zdravotní způsobilosti dárce (s originály výsledků vyšetření)

- výsledek vyšetření infekčních markerů dárce
 - formulář *Donor final clearance* (CNRDD N25)
 - *Formal request ...* (CNRDD N11-N12)
- 6.1.2. Formuláře *Prescription for stem cell collection* (CNRDD N13) a *Verification of cell product* (CNRDD P10) odesílá koordinační centrum registru do odběrového centra přímo
- 6.1.3. Work-up centrum ČNRDD domluví s dárce termín odběru podle požadavků transplantačního centra.

6.2. Mobilizace

- 6.2.1. Pracovníci připravující dárce k odběru PBSC musí dodržovat bezpečnostní opatření vázaná na manipulaci, aplikaci G-CSF a odběr periferních krvetvorných buněk – viz bod 12.1.
- 6.2.2. Aplikace G-CSF ordinuje lékař work-up centra. Musí být dodrženy podmínky dávkovacího schématu - viz bod 12.2.
- 6.2.3. G-CSF pro dárce v potřebném množství zajišťuje work-up centrum ČNRDD podle aktuálních regulací vázaných na výdej léku.
- 6.2.4. Termín a místo zahájení aplikace G-CSF domlouvá koordinátor work-up centra s dárce podle požadavků transplantačního centra. Aplikaci úvodních 4 denních dávek musí provádět zdravotník v místě bydliště dárce, 5. dávka se podává již v odběrovém centru, poté, co se dárce dostaví k odběru.
- 6.2.5. Koordinátor work-up centra před zahájením aplikace G-CSF musí znovu upozornit ženy dárkyně na nutnost ochrany před otěhotněním před odběrem.

6.3. Hospitalizace a monitorace

- 6.3.1. Dárce musí být hospitalizován nejdéle 4. den aplikace G-CSF, tedy před aplikací 5.dávky, z důvodu zajištění aktuální kontroly krevního obrazu.
- 6.3.2. V případě ambulantního zahájení aplikace G-CSF musí být dárce předán rozpis dávkování, včetně upozornění na zásady manipulace a aplikaci a upozornění na vedlejší účinky s možností jejich řešení na formuláři *Evidence aplikace G-CSF* (CNRDD P04). Zajišťuje koordinátor work-up centra.
- 6.3.3. Od zahájení aplikace G-CSF musí být denně evidováno datum, čas, šarže a dávka léku v chorobopisu při hospitalizaci nebo na formuláři *Evidence aplikace G-CSF* při ambulantním podání. Vyplněný formulář předává dárce pracovníkovi odběrového centra. Zodpovídá zdravotník aplikující lék.
- 6.3.4. Při aplikacích G-CSF musí být vyšetřován:
- krevní obraz + diferenciální rozpočet v den zahájení aplikace G-CSF, dále pokud možno denně, vždy však denně od 4. dne aplikace G-CSF do ukončení odběru
 - počet cirkulujících CD34 pozitivních buněk nezbytně ráno 5.den aplikace G-CSF a případně 6.den při potřebě druhé aferézy
- 6.3.5. Při přijetí k hospitalizaci musí být dárce na odběrovém centru vyšetřen lékařem, který:
- ověří aktuální zdravotní stav, výsledky a závěry předodběrového vyšetření ve složce dokumentace poskytnuté koordinačním centrem ČNRDD
 - ordinuje minimálně vyšetření uvedená výše v bodě 6.3.4
 - ordinuje aplikace G-CSF dle původního dávkování z koordinačního centra nebo po úpravě podle aktuální situace dle doporučení dávkovacího schématu G-CSF v bodě 12.2., dle potřeby konzultuje lékaře koordinačního centra
- 6.3.6. Během hospitalizace musí být dárce pod pečlivou kontrolou personálu odběrového centra a mimo jiné ordinace musí být rutinně zajištěna monitorace životních funkcí: minimálně 2 x denně teplota, krevní tlak a pulz.

6.4. Odběr

- 6.4.1. Aferéza je musí být prováděna za hospitalizace event. ambulantně podle postupů odběrového centra.
- 6.4.2. Aferéza musí být zahájena nejpozději 5.den podávání G-CSF, pokud tomu nebrání jiné okolnosti. Při vyplavení dostatečného množství CD34+ buněk v den +4 může být první odběr proveden již v tento den.
- 6.4.3. Je upřednostňován odběr krvetvorných buněk cestou periferních žil. Není-li periferní přístup dostatečný, může být zavedena dialyzační kanyla po dárcově souhlasu. Postup viz SOP CNRDD/P09 *Indikace použití CŽK pro aferézu*
- 6.4.4. Dialyzační kanylu musí zavádět erudovaný lékař do femorální žíly. Zavedení katétru a ověření jeho pozice (aspirací venosní krve) musí být zapsáno do chorobopisu dárce!
- 6.4.5. Po dobu zavedení kanyly a do druhého dne po vynětí musí být zajištěna komprese dané končetiny bandážemi nebo kompresními punčochami. Zároveň při nutnosti 2 denní aferézy je podána v den první aferézy ve večerních hodinách preventivní dávka LMWH.
- 6.4.6. Kanyla smí být ponechána v žíle nejdéle 36 hodin a provedeny smí být nejvýše dvě aferézy. Dárce musí být upozorněn na zákaz chůze s kanylou.

6.5. Po odběru

- 6.5.1. V případě, že byla zavedena dialyzační kanyla, je možné ji odstranit po domluvě s lékařem nejdříve hodinu po ukončení odběru krvetvorných buněk.
- 6.5.2. Po vyjmutí dialyzační kanyly musí být rána 30 minut komprimována a teprve pak je možné povolení chůze. Bandáž musí být ponechána do druhého dne.
- 6.5.3. Po odběru může být dárce propuštěn domů po kontrole lékařem a nemá-li žádné obtíže – po odběru z periferního řečiště může být propuštěn ještě týž den, při odběru prostřednictvím dialyzační kanyly může být propuštěn až následující den ráno.
- 6.5.4. Při propouštění lékař odběrového centra musí vybavit dárce propouštěcí lékařskou zprávou o průběhu pobytu, odběru a s návrhem realizace dalšího sledování – viz. samostatné SOP CNRDD/Q01 *Sledování dárce po odběru*. Ve zprávě musí být uvedeno, kde budou provedeny kontrolní náběry po mobilizaci (který lékař). Zpráva musí být také odeslána do work-up centra.
- 6.5.5. Zároveň se dárci musí vydat potřebná potvrzení:
 - potvrzení o nároku na 96 hodin placeného pracovního volna
 - potvrzení o nároku na daňovou úlevu v souvislosti s poskytnutím daru
 - potvrzení nároku na úhradu cestovného
 - potvrzení pro zdravotní pojišťovnu

7. Kontrola kvality

NA

8. Očekávané výsledky

- 8.1. Dostatečná příprava dárce k odběru.
- 8.2. Omezení výskytu komplikací u dárce v souvislosti s mobilizací a odběrem periferních kmenových buněk.

9. Dokumentace

- 9.1. Složka dokumentace dárce z koordinačního centra ČNRDD.
- 9.2. Chorobopis.
- 9.3. Lékařská zpráva o odběru periferních krvetvorných buněk.

10. Formuláře

- 10.1. Vyšetření dárce krvetvorných buněk za účelem posouzení zdravotní způsobilosti k odběru (KIS).
- 10.2. Evidence podání G-CSF (CNRDD P04).
- 10.3. Donor final clearance (CNRDD N25).

11. Související SOP

- 11.1. CNRDD/Q01 *Sledování dárce po odběru*
- 11.2. CNRDD/N03 *Posouzení zdravotní způsobilosti dárce krvetvorných buněk*
- 11.3. CNRDD/P09 *Indikace použití CŽK pro aferézu*

12. Různé

12.1. Bezpečnostní opatření vázaná na manipulaci a aplikaci G-CSF

- 12.1.1. G-CSF musí být skladován v chladničce a chráněn před působením tepla.
- 12.1.2. V případě potřeby transportu G-CSF musí být dárci zajištěna tepelně izolovaná transportní taška určená k tomuto účelu.
- 12.1.3. G-CSF je kontraindikován v těhotenství a u nemocných s přecitlivělostí na léky odvozené od E.coli.
- 12.1.4. G-CSF musí být aplikován zdravotníkem. Dárce si jej nesmí aplikovat sám
- 12.1.5. Po aplikaci G-CSF musí být dárce sledován 15 minut a pokud nejsou žádné známky lokální nebo systémové reakce, není další observace nutná. Pokud se objeví reakce v průběhu 15 minut, musí být dárce dále sledován 45 minut.
- 12.1.6. Dárce nesmí užívat salicyláty v době podávání G-CSF a provádění aferéz. Není vhodné užívat ani ibuprofen nebo jiná NSAID potencionálně ovlivňující krevní srážlivost.
- 12.1.7. Obtíže související s běžnými vedlejšími účinky G-CSF (bolesti kostí, svalů, hlavy, chřipkové příznaky, subfebrilie) mohou být tlumeny paracetamolem, tramadolem.

12.2. Dávkovací schéma G-CSF

- 12.2.1. K mobilizaci je musí být používán granulocyty stimulující růstový faktor G-CSF v dávce 10ug/kg/den (úprava dávky možná dle rozpisu v tabulce).
- 12.2.2. Lék se aplikuje podkožně po dobu 4 dní před (den +1 až +4) a v den zahájení aferézy (den +5). V případě nedostatečné mobilizace může být aplikována dávka v den +6 v případě, dárce však musí dát informovaný souhlas.
- 12.2.3. Při ambulantním podání je G-CSF je aplikován vždy v jedné denní dávce, při podávání za hospitalizace může být denní dávka rozdělena do dvou aplikací.
- 12.2.4. Pátá dávka G-CSF v den odběru musí být podána alespoň 2 hodiny (ne později) před zahájením aferézy.
- 12.2.5. Při neúměrných vedlejších účincích mohou být sníženy dávky G-CSF podle schématu (viz. tabulka). Neustoupí-li vedlejší účinky do 24 hodin po redukci dávek, může být po konzultaci s koordinačním centrem dávka jeden den vynechána.
- 12.2.6. Při vzestupu leukocytů na $70 \times 10^9/l$ a více musí být G-CSF zcela vynechán.

Dávkování G-CSF s ohledem na hmotnost dárce:

váha dárce (kg)	filgrastim		dávka v µg/den	dávka v µg/kg/den
	amp 1 ml, 30IU, 300 µg	amp 1,6 ml, 48IU, 480 µg		
45 – 54	0	1	480	11,7 – 8,9
55 – 69	2	0	600	11,5 – 8,7
70 – 85	1	1	780	11,3 – 9,2
86 – 95	3	0	900	10,5 – 9,4
96 – 100	0	2	960	10,5 – 9,6
101 – 115	2	1	1080	11,5 – 9,4
116 a více	4	0	1200	10,3 a méně

Redukce dávek G-CSF při nepříznivých reakcích

symptom	obtížnost	dávka G-CSF
bolest	nesnesitelná	5 µg/kg/den pokud není do 24 h úleva, pak vynechání 1 dávky
nausea	nelze přijímat potravu	vynechat
zvracení	1x /24 h 2-5x /24 h	5 µg/kg/den vynechat
cefalea	trvalá a neustupující	5 µg/kg/den pokud není do 24 h úleva, pak vynechání 1 dávky
nespavost	přerušovaný spánek i při sedativech	5 µg/kg/den pokud není do 24 h úleva, pak vynechání 1 dávky
leukocytóza	≥ 70 x 10 ⁹ /l	vynechat

12.3. Postup v případě selhání mobilizace

- 12.3.1. Pokud dojde k selhání mobilizace a dárce nevyplaví dostatečné množství CD34+ buněk (poor mobilizer), provede se v den +5 leukaferéza i přes očekávaný suboptimální výtěžek. Lékař OC informuje lékaře KC, dále je dle potřeby informováno transplantační centrum.
- 12.3.2. Před druhou leukaferézou je zvýšena dávka G-CSF na min. 15 µg/kg (15 – 20 µg/kg v závislosti na leukocytoze, vedlejších účincích G-CSF). S navýšením dávky G-CSF musí dárce vyslovit souhlas, který se zaznamená do zdravotní dokumentace dárce.
- 12.3.3. Pokud se ani po použití vyšší dávky G-CSF nepodaří dvěma aferézami odebrat alespoň minimální štěp, konzultuje se výsledek odběru znovu s transplantačním centrem a individuálně se zvažuje odběr kostní dřeně (v závislosti na typu onemocnění a transplantace, dávce CD34+, dostupnosti jiných dárců atd.).
- 12.3.4. S případným odběrem kostní dřeně musí dárce vyslovit souhlas a odběr musí také autorizovat vedoucí lékaře registru.
- 12.3.5. O možnosti tohoto postupu v případě selhání mobilizace je dárce informován již v rámci předodběrového vyšetření.

13. Reference

- 13.1. Standardy Českého národního registru dárců dřeně o.p.s.

ZMĚNY/REVIZE:

datum:	revidoval/schválil:	podpis:	revize/změna*:
10.01.2009	Lysák/LYS		implementace SOP
1.1.2010	Lysák/DL		Výroční revize, beze změn.
1.1.2011	Lysák/DL		Výroční revize, beze změn.
1.1.2012	Lysák/DL		Výroční revize, beze změn.
1.1.2013	Hrabětová/Lysák		Výroční revize , úprava 6.2.4., 6.3.1, 6.4.6, 6.5.5; úprava odkazů na formuláře
1.1.2014	Hrabětová/Lysák		Výroční revize , úprava 6.4.3 a 11., úprava odkazů na SOP
1.9.2016	Lysák/DL		výroční revize , shoda s WMDA 2017, úprava doby aplikace páté dávky G-CSF
10.1.2018	Lysák		revize , doplněn postup pro případ selhání mobilizace
1.12.2018	Lysák		upraven typ filgrastimu – doplnění o biosimilární varianty, vydání verze 02.

* silně vyznačeny pravidelné roční revize