

# STANDARDY – SPECIFICKÁ ČÁST

## K. Nábor dárců a výběr dárce pro nemocného

- K.1. Obecné podmínky vstupu do registru
- K.2. Organizace náboru
- K.3. Specifické skupiny dárců
- K.4. Charakteristika dárce v době náboru
- K.5. Postup u nově registrovaného dárce
- K.6. Důvěrnost dat dárce, kódování dárce
- K.7. Vyřazení dárce z registru

## 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)

## M. IT řízení a správa

- M.1 Úvod
- M.2. Organizační struktura
  - M.2.1. Personální organizace
  - M.2.2. Pracoviště-umístění a struktura
  - M.2.3. Software
  - M.2.4. Popis technického vybavení, propojení jednotlivých komponent a datových toků
- M.3. Vývoj IT a údržba
- M.4. Zabezpečení a diskrétnost dat
  - K.4.1. Autentizace
  - K.4.2. Anonymita osobních údajů dárců
  - K.4.3. Archivace dat
  - K.4.4. Přístup do místnosti
  - K.4.5. Zabezpečení počítačů

- M.5. Zálohování systémů
- M.6. Kontrola správnosti záznamů
- M.7. Vyhledávací algoritmus
- M.8. WMDA
- M.9. Řešení mimořádných událostí

#### **N. Postup při žádosti o vyhledání dárce**

- N.1. Obecně
- N.2. Předběžné vyhledání potenciálního dárce = výpis potenciálních dárců (preliminary search)
- N.3. Formální aktivace dárce – žádost o verifikační typizaci (VT), případně žádost o podrobnější typizaci
- N.4. Příprava dárce k odběru krvevorných buněk = work-up dárce
  - N.4.1. Komunikace před odběrem krvevorných buněk
  - N.4.2. Informační pohovor s dárce
  - N.4.3. Lékařské vyšetření HLA shodného dárce v době „work-up“
  - N.4.4. Dárci s abnormálními nálezy
  - N.4.5. Souhlas s darováním krvevorných buněk a jiných transfúzních přípravků
- N.5. Zrušení procesu

#### **O. Druhé a následné darování**

- O.1. Obecně
- O.2. Druhé&následné darování pro stejného příjemce – typy a indikace
- O.3. Druhé darování &následné darování pro stejného příjemce - obecný postup
- O.4. Druhé&následné darování stejnému příjemci: kostní dřeň
- O.5. Druhé&následné darování stejnému příjemci: leukaferézní produkt stimulovaný růstovým faktorem G-CSF (PKB - periferní krvevorné buňky)
- O.6. Druhé&následné darování stejnému příjemci: leukaferézní produkt nestimulovaný = DLI (lymfocyty, resp. mononukleární buňky dárce)
- O.7. Druhé&následné darování stejnému příjemci: transfúzní jednotka plné krve
- O.8. Druhé&následné darování stejnému příjemci: krevní destičky
- O.9. Druhé&následné darování stejnému příjemci: vzorek krve k dodatečnému testování
- O.10. Opakované darování jednoho dárce pro jiného příjemce
- O.11. Sledování dárce a příjemce po 2. darování

#### **P. Odběr, zpracování a transport**

- P.1. Příprava dárce před odběrem
- P.2. Odběr krvevorných buněk
- P.3. Zpracování krvevorných buněk
- P.4. Kontrola kvality produktu

**P.5. Skladování**

**P.6. Distribuce**

**P.7. Transport**

**P.8. Nežádoucí události a reakce**

**P.9. Získávání informací z transplantačních center po aplikaci produktu**

**Q. Sledování pacienta a dárce**

**Q.1. Sledování dárce po odběru kostní dřeně /KD/ a periferních krvetvorných buněk /PKB/**

**Q.2. Sledování pacientů po transplantaci**

## **K. NÁBOR DÁRCŮ ČNRDD**

### **K.1. Obecné podmínky vstupu do registru**

K.1.1. Nábor dárců ČNRDD musí být v souladu s legislativními normami platnými v ČR a s mezinárodními požadavky (WMDA).

K.1.2. Dárci musí vstoupit do registru zcela dobrovolně, na základě svobodné vůle a po podpisu plně informovaného souhlasu.

K.1.3. V době vstupu do registru musí dárci splnit následující podmínky:

- věk 18-35 let, u specifických skupin dárců lze udělit výjimku
- dobrý zdravotní stav, který vyplývá z vyplněného vstupního formuláře do ČNRDD
- váha vyšší než 50 kg
- zdravotní pojištění platné v ČR

K.1.4. V případě typizace HLA antigenů za jiným účelem nesmí být taková osoba zařazena do ČNRDD, nebylo-li od ní získáno svolení k takovému kroku laboratoří, která typizaci provedla.

### **K.2. Organizace náboru**

K.2.1. Nábor dárců v Dárcovských centrech a Náběrových centrech ČNRDD – klasický způsob náboru, který zajišťuje zdravotnický personál speciálně proškolený v problematice dárcovství kostní dřeně a HLA typizace. Tito pracovníci podstupují v rámci programu kontinuální edukace pravidelně (minimálně 1x ročně) kvalifikační školení. Jejich proškolení musí být dokumentováno.

K.2.2. Nábor dárců mimo Dárcovská a Náběrová centra – jedná se např. o jednorázové náběry v rámci konkrétní náborové akce uskutečněné v terénu. I v takovém případě se pravidla náboru nesmí lišit od klasického náboru. Musí být zajištěna dostatečná anonymita dárců, poskytnut dostatek informací i času k dobrovolnému rozhodnutí o vstupu do registru. Nábor musí v tomto případě provádět pouze osoba speciálně proškolená v problematice dárcovství kostní dřeně / krvetvorných buněk. Při náboru se provádí stěr z bukální sliznice. Pro tyto účely organizuje ČNRDD pravidelné školicí akce náborujících osob, jejichž edukace musí být následně dokumentována.

### **K.3. Specifické skupiny dárců**

K.3.1. Mimo všeobecný nábor dárců (viz bod 1.3) je organizován i cílený program k registraci specifických skupin dárců.

K.3.2. Účelem je obohacení ČNRDD o dárců s unikátní kombinací HLA antigenů. Proto je např. nábor směřován na dárců z řad etnických menšin trvale žijících v ČR nebo cizince s perspektivou dlouhodobého pobytu v ČR.

K.3.3. Stejně je kladen důraz i na důležitost non-HLA faktorů (věk, pohlaví, hmotnost dárců). Cílený nábor dárců se v tomto případě soustředí např. na dárců mladšího věku, mužského pohlaví a přijatelné tělesné konstituce.

### **K.4. Charakteristika dárců v době náboru**

K.4.1. Při náboru nového dárců musí být získány tyto charakteristiky:

- vstupní formuláře („Přihláška do ČNRDD“ – K.1, „Informovaný souhlas dobrovolného dárce krvetvorných buněk s uskladněním DNA“ – K.2)
- věk a pohlaví dárce
- v případě dárce krve (krevních derivátů) s již známou krevní skupinou a CMV statutem se doplňují i tato data
- kód dárce (blíže viz SOP K.02)
- HLA typizace (blíže viz standard L – kapitola 3)

#### **K.5. Postup u nově registrovaného dárce**

K.5.1. Vstupně musí být každému novému dárci poskytnuty srozumitelné a podrobné informace (minimálně v písemné podobě – podrobněji viz SOP K.01) ohledně dobrovolného dárcovství krvetvorných buněk a vyšetření spojených se vstupem do registru a vyhledáváním dárce, ohledně účelu a způsobu darování kostní dřeně / krvetvorných buněk včetně všech možných rizik a komplikací. Dárce musí být poučen také o možnosti druhého darování krevních buněk.

K.5.2. Dárce musí osobně a pravdivě vyplnit vstupní formuláře – „Přihláška do ČNRDD“ (formulář ČNRDD K.1) a „Informovaný souhlas dobrovolného dárce krvetvorných buněk s uskladněním DNA“ (K.2). Současně také musí být ověřena identita nového dárce.

K.5.3 Každý nový dárce musí být zapsán do dárcovské databáze CEDAR (manuál CEDAR)

K.5.4. Vyplněné dokumenty musí být archivovány v místním Dárcovském centru neomezeně dlouho. Případnou skartaci dokumentů, kterou není možno provádět dříve než po 30 letech, musí předem schválit vedení ČNRDD.

K.5.5. Veškerá dokumentace musí být dostupná k nahlédnutí nebo přezkoumání pověřeným osobám ČNRDD, státním regulačním orgánům nebo mezinárodním auditorům WMDA.

K.5.6. Na potenciálního dárce nesmí být vykonáván absolutně žádný nátlak. Každý dárce musí mít současně možnost klást otázky a zvážit své rozhodnutí.

K.5.7. Potenciální dárce musí být ujištěn o svém právu kdykoliv z programu vystoupit, a to při zachování anonymity a bez jakýchkoliv následků.

#### **K.6. Důvěrnost dat dárce, kódování dárce**

##### **K.6.1. Důvěrnost dat dárce**

- Zachování důvěrnosti dat dárce je zásadní podmínkou jakékoliv práce s dárcem a to na všech úrovních.
- Identita dárce nesmí být nikdy přístupná příjemci, jeho jakémukoliv rodinnému příslušníkovi a dále jakémukoliv personálu pečujícího o potenciálního příjemce.
- Identita příjemce nesmí být nikdy přístupná dárci.
- K primární identifikaci osoby dárce tedy dochází pouze v následujících situacích:
  - ❖ při náboru – identitu zná DC,

- ❖ v době work-up – identitu zná work-up centrum,
  - ❖ při follow-up po darování krvetvorných buněk – identitu zná buď DC či work-up centrum, v závislosti na vedení follow-up.
  - ❖ specifickým a výjimečným případem vzájemného uvolnění identity příjemce a dárce je setkání dárce s příjemcem, které může být provedeno pouze po vzájemném souhlasu a nejdříve za 1 rok po transplantaci.
- Zajištění důvěrnosti dat dárce je zajištěno 2 základními mechanismy:
    - A. primárním kódováním dárce na DC: identifikace dárce (jméno, bydliště atp.) je uložena a přístupná pouze rekrutujícímu DC. Do databáze ČNRDD jsou všichni dárce s jejich charakteristikami ukládáni pouze pod jejich specifickým kódem znemožňujícím identifikaci dárce (viz prováděcí SOP ČNRDD/K02: Kódování dárce). Stejně tak veškerá data dárců uvolňovaná jiným subjektům (např. TC), musí a mohou být poskytována výhradně pod kódovým označením dárce.
    - B. Důsledným oddělením subjektu organizujícího a provádějícího vyhledávání dárců pro specifické pacienty a subjektu organizujícího work-up. Subjekt organizující vyhledávání a získávání charakteristik dárce pro specifického pacienta pracuje pouze se zakódovanými dárce, zatímco subjekt provádějící work-up již identitu dárce zná. V obou případech jsou však TC data dárců uvolňována výhradně pod jejich kódy.
      - ❖ V ČNRDD je organizace vyhledávání zajišťována Koordinačním centrem.
      - ❖ Vlastní organizace odběrů je zajišťována Work-up centrem.
  - Praktické oddělení identit a charakteristik dárců je prováděno následovně:
    - ❖ DC ČNRDD uchovává zvláště primární identifikaci dárců (vstupní formulář), všechny další případné charakteristiky dárců jsou již vedeny pouze pod jejich kódovými čísly.
    - ❖ KC ČNRDD uchovává všechny primární (náborové) i následné charakteristiky dárců výhradně a pouze pod jejich kódovými čísly.
  - Ve všech databázích a dokumentech ČNRDD ať již interních či externích, musí být dárce vedeni výhradně pod svým kódem, tak aby nebyla možná jejich identifikace.
  - Centrální databáze ČNRDD obsahuje veškeré primárně (tj. při náboru) či následně získané charakteristiky dárců výhradně a pouze pod kódovým označením dárce.
  - Centrální databáze umožňuje zjistit pouze příslušné DC, kde byl dárce náborován (dle kódového čísla), vlastní identitu dárce lze však zjistit pouze na příslušném DC.
  - Work-up a odběr krvetvorných buněk probíhá pod vlastní identitou dárce, nicméně výsledky work-upového vyšetření, stejně tak jako produkt, jsou již důsledně uvolňovány výhradně pod kódovým číslem dárce.
  - Pravidla zachování důvěrnosti dat v databázi ČNRDD a zabezpečení dat definuje část standard věnovaná IT.

#### K.6.2. Kódování dárce

K.6.2.1 Každý dárce musí mít přiděleno unikátní kódové číslo.

K.6.2.2 Pouze pod tímto unikátním kódovým číslem je veden v centrální databázi ČNRDD, stejně tak jako v ostatních databázích ČNRDD (např. databázi HLA laboratoře).

K.6.2.3 Pouze pod tímto číslem jsou veškerá jeho data a charakteristiky dárce uvolňovány TC a jiným subjektům mimo ČNRDD

K.6.2.4 Toto kódové číslo je dárci přiděleno místním dárcovským centrem při náboru dle pravidel kódování dárců definovaných v prováděcím SOP (ČNRDD/K02: Kódování dárce).

#### K.6.3 Doba uchovávání dat dárců

Za předpokladu náležitého zabezpečení důvěrnosti dat dárců, jsou tato data uchovávána po neomezeně dlouhou dobu, minimálně však musí být uchovávána po dobu 30 let.

K.6.3.1. Na přímé přání dárce musí být jeho data z databáze odstraněna.

K.6.3.2. Při zachování všech pravidel důvěrnosti dat a ochrany osobních dat dárců však musí být vždy uchovávána klíčová data umožňující retrospektivní identifikaci a dohledání konkrétního dárce darujícího v minulosti pro specifického příjemce.

#### **K.6.4. Anonymní korespondence mezi dárcem a příjemcem**

K.6.4.1. V době před i v průběhu transplantace není možný žádný kontakt mezi dárcem a příjemcem.

K.6.4.2. V době po transplantaci spolu mohou, v případě zájmu, pacient a dárce komunikovat prostřednictvím anonymní korespondence.

K.6.4.3. V korespondenci jsou povoleny pouze nejobecnější informace. V dopisech nesmějí být obsaženy žádné indicie vedoucí k odtajnění identity.

K.6.4.4. Písemné vzkazy, dopisy či přání musí být preposílány přes ČNRDD pro ověření anonymity a záruky doručení správnému adresátovi.

### **K.7. Vyřazení dárce z registru**

#### K.7.1. Trvalé vyřazení

- Dárce musí být trvale vyřazen na svou vlastní žádost a to bez nutnosti udání důvodu.
- Dárce musí být trvale vyřazen z databáze ČNRDD při dosažení věku 60 let.
- Dárce musí být trvale vyřazen, není-li zdravotně způsobilý odběru kostní dřeně nebo periferních krvevorných buněk.
- Po uskutečnění opakovaného odběru krevních buněk se vyřazení dárce z registru řídí specifickými pravidly – viz kapitola „Druhé darování“ (standard O).

#### K.7.2 Dočasné vyřazení (blokování)

- Týká se předběžného výběru dárce pro konkrétního pacienta – viz kapitola „Postup při žádosti o vyhledávání dárce“ (standard N – bod 3.2.8) nebo již uskutečněného odběru dárce – viz kapitola „Druhé & následné darování, opakované darování jednoho dárce“ (standard O – body 6.9, 7.11, 8.13 a 10.2).

K.7.3 Všechny údaje týkající se vyřazení (trvalé i dočasné) musí být zaznamenány do dárcovské databáze CEDA (manuál CEDAR)

## 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 prováděcími 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 dárce 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, -C 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 laboratoři.

#### 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 laboratoři transplantačního centra (tj. aktualizování primárních „low-resolution“ dat dárce z typizace při náboru 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 laboratoři 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 depozitáře (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).

## **M. INFORMAČNÍ TECHNOLOGIE-ŘÍZENÍ A SPRÁVA**

### **M.1. Úvod**

Hlavní funkcí informačních technologií je zpracování a uchování dat o všech dárcích ČNRDD a pacientech před transplantací. Dále se podílí na vyhledání optimálních dárců pro pacienty. Elektronické záznamy, počítačový databázový a komunikační systém jsou klíčovými prostředky pro koordinaci vyhledávání vhodných dárců a komunikaci mezi ČNRDD a jinými registry, HLA laboratořemi, dárcovskými centry apod. Jednotliví pracovníci musí dodržovat předepsaný postup při zacházení s daty tak, aby co nejvíce minimalizovali možná rizika poškození nebo ztráty dat.

Provoz informačního systému ČNRDD zajišťuje Západočeská univerzita v Plzni (ZČU) na základě vzájemné smlouvy o spolupráci [v součinnosti s IT správcí FN a KC](#).

### **M.2. Organizační struktura**

#### **M.2.1. Personální organizace**

M.2.1.1. Personální organizace je kromě operátorů-uživatelů jednotlivých aplikací a správce operačního systému FN a KC zajištěna pracovníky ZČU.

M.2.1.2. Kompetence a zodpovědnost jednotlivých osob jsou součástí ČNRDD/M02.

M.2.1.3. Spolupráce s externími IT pracovníky ZČU je podložena smlouvou, ve které musí být přesně stanoveny role a odpovědnosti smluvních stran.

M.2.1.4. Všichni IT spolupracovníci musí být kvalifikováni pro práci s informačním systémem ČNRDD. Životopisy vedoucího informačních technologií a jeho zástupce jsou připojeny jako příloha operačního manuálu.

#### **M.2.2. Pracoviště-umístění a struktura**

M.2.2.1. Kanceláře koordinačního centra jsou umístěné v prostoru Bělohorská 7, Plzeň, který ČNRDD pronajímá na základě vzájemné nájemní smlouvy mezi ČNRDD a G Assets & real Estates a.s. Plány místností jsou uvedené v příloze.

M.2.2.2. Součástí informačního systému ČNRDD (CEDAR, CELAB, CEKOOR) jsou k dispozici přes webové rozhraní na specializovaných spolupracujících pracovištích, jako jsou transplantační centra, dárcovská centra a HLA laboratoř ČNRDD. Jednotliví pracovníci, kteří mají zabezpečený přístup k informačnímu systému, jsou pravidelně proškolení a řídí se manuály příslušných aplikací.

M.2.2.3. Všechny uživatelské počítače jsou umístěny v místnostech s [uzamykatelnými dveřmi](#).

#### **M.2.3. Software**

M.2.3.1. [Všechn software přístupný přes webové rozhraní je umístěn na serverech ZČU](#) a přístup k nim (v závislosti na úrovni autorizačních práv) je možný ze všech klientských počítačů. [Tlustí klienti pro koordinační centrum a HLA laboratoř jsou nainstalovaní na příslušných klientských stanicích](#).

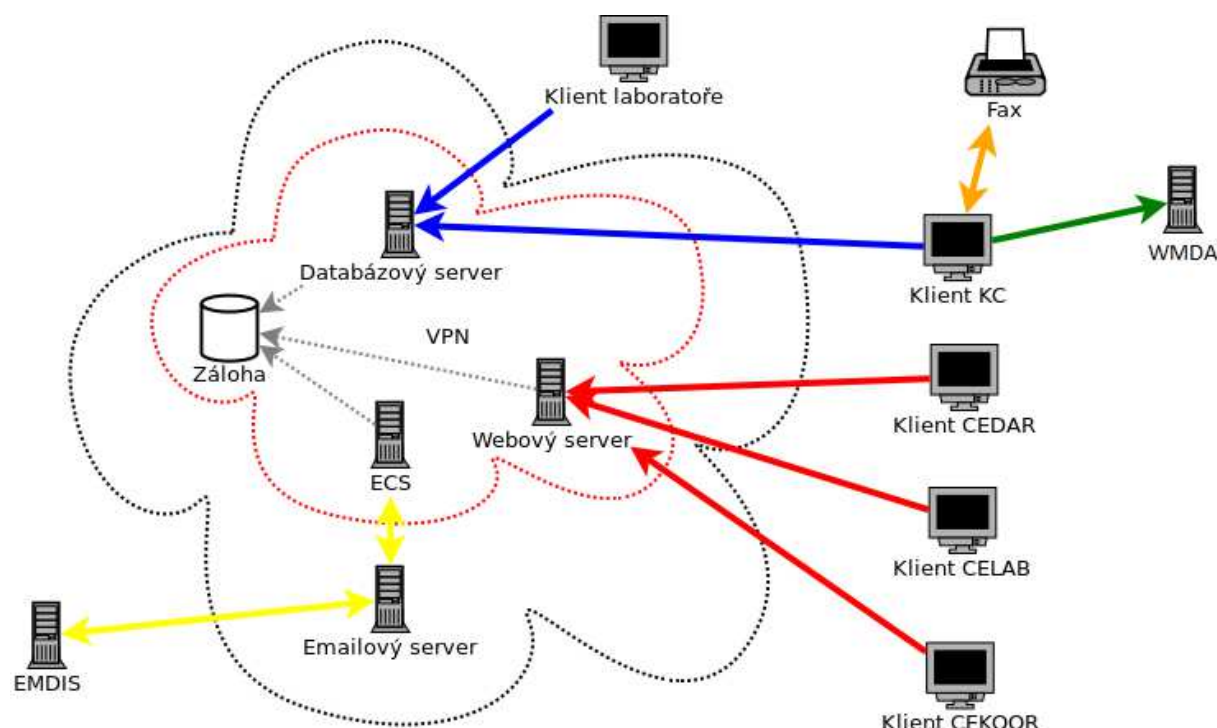
M.2.3.2. Všechny klientské počítače ČNRDD jsou vybaveny Microsoft Office a antivirovým programem.

M.2.3.3. Všechny klientské počítače mají přístup k internetu. Zabezpečený přístup k aplikacím zajišťuje ZČU.

M.2.3.4. Současně používané aplikace jsou: [Registr dárců kostní dřeně \(RDKD\)](#), [aplikace pro DC \(CEDAR\)](#), [aplikace pro KC \(CEKOOR\)](#) a [aplikace pro HLA laboratoř ČNRDD \(CELAB\)](#).

M.2.3.5. Detailní návody pro práci s jednotlivými aplikacemi jsou uvedeny v příslušných manuálech.

#### M.2.4. Popis technického vybavení, propojení jednotlivých komponent a datových toků



#### **Technické komponenty:**

- **VPN**  
Uzavřená síť, která není veřejně dostupná a je nutné speciální ověření pro přístup do této sítě.
- **Databázový server**  
Server s databázemi programů v relační databázi PostgreSQL. Přístup k serveru je omezen na VPN.
- **Webový server – VPN**  
Webový server s aplikacemi CEDAR, CELAB a CEKOOR s omezeným přístupem přes VPN
- **ECS – VPN**

Server starající se o komunikaci v rámci EMDIS.

- *Klient KC*  
Běžný počítač s nainstalovaným tlustým klientem pro koordinační centrum .
- *Klient laboratoře*  
Běžný počítač s nainstalovaným tlustým klientem pro HLA laboratoř.
- *Klient CEDAR*  
Běžný počítač s webovým prohlížečem pro přístup k webové aplikaci dárcovského centra.
- *Klient CELAB*  
Běžný počítač s webovým prohlížečem pro přístup k webové aplikaci CELAB.
- *Klient CEKOOR*  
Běžný počítač s webovým prohlížečem pro přístup k webové aplikaci CEKOOR.
- *EMDIS*  
Emailové servery ostatních registrů pro mezinárodní komunikaci v rámci EMDIS.
- *WMDA/BMDW*  
Mezinárodní databáze dárců, shromažďuje data většiny registrů.

#### **Datové toky:**

- **Modré datové toky**  
Datová komunikace mezi tlustými klienty a databázovým serverem za VPN. Klient provádí napojení na server a podle potřeby posílá dotazy, na které mu databázový server vrátí odpovědi.
- **Červené datové toky**  
Datová komunikace mezi webovými klienty a webovým serverem za VPN. Klient pokládá dotazy na webový server a ten mu vrátí odpovědi.
- **Žluté datové toky**  
Datové toky emailové komunikace v rámci EMDIS. Data jsou předávána pomocí šifrovaných emailů, které obsahují data ve formátu definovaném standardem EMDIS.
- **Tmavě zelené datové toky**



Datový tok exportu dat z koordinačního centra do BMDW databáze. Koordinační centrum provádí export dat přes tlustého klienta i následné zašifrování a odeslání.

- **Oranžové datové toky**

Datové toky zprostředkované faxem (virtualizační formou), popř. emailem. Slouží jako náhradní komunikace nebo komunikace s datovými centry a dárcovskými centry, které nemají kompatibilní rozhraní. Právo na manipulaci mají pouze kompetentní pracovníci a je tak zabráněno, aby se k důvěrným datům dostaly neoprávněné osoby.

### **M.3. Vývoj IT a údržba**

M.3.1. První součást informačního systému (RDKD) byla uvedena do provozu v roce 2002 po sérii validačních testů. Ostatní součásti informačního systému byly uvedeny v provoz v letech 2011-2014. Detailní popisy aplikací a návody k jejich použití (popis programu, instalace, servis, různé) musí být uloženy v místnosti s uživatelskými počítači. Základní informace o práci s aplikacemi jsou navíc shrnuty v ČNRDD/M01, ČNRDD/M02.

M.3.2. Za rutinní údržbu informačního systému ČNRDD odpovídají IT odborníci ZČU, se kterou ČNRDD spolupracuje na základě vzájemné smlouvy.

M.3.3. Minimálně jedenkrát ročně provádí dodavatel systému validaci a testování integrity dat s výstupem validačního protokolu [dle standardních interních operačních postupů ZČU](#).

M.3.4. Vývojový plán informačních systémů ČNRDD musí zohledňovat inovované postupy ČNRDD a požadavky WMDA. Neustále jsou vyvíjeny nové počítačové aplikační programy nebo úpravy.

M.3.5. Po skončení vývojových prací musí být jednotlivé aplikace /změny validovány a testovány. Vše musí být dokumentováno [dle standardních interních operačních postupů ZČU](#). Po provedení všech testů integrity dat jsou aplikace/úpravy uvolněny do systému. Musí být provedeno školení všech pracovníků a aktualizují se manuály k aplikacím.

### **M.4. Zabezpečení a diskrétnost dat**

#### **M.4.1. Autentizace**

M.4.1.1. Přístup k osobním datům dárců a pacientů je limitován autentizací. Ta představuje unikátní přihlašovací jméno osoby a tajné heslo a [přístup k datům přes zabezpečenou VPN s osobním certifikátem](#).

M.4.1.2. Systém automaticky zaznamenává historii práce, takže je možné identifikovat jak pracovníka, tak i přesné datum, kdy s danou aplikací pracoval (resp. byl přihlášen do systému).

M.4.1.3. V případě dlouhodobé absence osoby s určitými přístupovými právy je určen náhradník, který má stejné kompetence, tak aby nebyl narušen provoz ČNRDD.

M.4.1.4. Přístupová práva jsou rozdělena do několika stupňů v závislosti na kompetenci osob (ČNRDD/M02).

M.4.1.5. Samostatnou práci s aplikacemi a pořizování záznamů musí provádět pouze pracovník, který je k tomuto proškolen.

M.4.1.6. Každý pracovník má k dispozici návod k dané aplikaci. Za zaškolení personálu zodpovídají vedoucí daných pracovišť. Na modifikace aplikací upozorňují IT odborníci ZČU a každoročně probíhá odborná konference EDIPO. Přístupová hesla k jednotlivým aplikacím jsou +poskytnuta teprve po proškolení personálu.

#### M.4.2. Anonymita osobních údajů dárců

M.4.2.1. Na všech úrovních vyhledávacího procesu musí být zaručeno zachování anonymity osobních údajů dárce. Pracovník koordinačního/transplantačního centra pracuje pouze s unikátním a přesně definovaným identifikačním kódem dárce (to je přidělováno dle ČNRDD/K02). Na základě tohoto identifikačního kódu je možné i zpětné vyhledání informací o produktech dárce.

4.2.2. Dárcovské centrum má přístup pouze k informacím o svých dárcích.

#### M.4.3. Archivace dat

M.4.3.1. Všechna data (v písemné nebo elektronické podobě) o dárcích/pacientech jsou shromažďována po dobu 30 let v příslušných archívech a speciálních archivních databázích. Z důvodu případné havarijní situace musí být písemná data umístěna v jiné části budovy (nesmí být v místnosti s uživatelskými počítači).

M.4.3.2. I po vyřazení dárce (trvalé nebo dočasné) z registru (viz. OM část K.7) musí být jeho data uchována v příslušné archivní databázi nebo uzamčených archívech, tak aby bylo možné v případě potřeby zpětně dohledat požadované informace.

M.4.3.3. Všechna elektronická data o dárcích/pacientech (recentní i archivovaná) jsou dostupná okamžitě. Písemné záznamy v archívech musí být dohledatelné nejpozději do 24 hodin.

#### M.4.4. Přístup do místnosti

M.4.4.1. Přístup do kanceláře s uživatelskými počítači je v pracovní době kontrolován zaměstnanci registru a proškolenými spolupracovníky ČNRDD. V případě nepřítomnosti zaměstnanců musí být místnost vždy uzamknuta.

M.4.4.2. Po ukončení nebo přerušení práce s databází (i během dne) musí pracovník program vždy ukončit. Ke znovuotevření systému je nutné opětovné přihlášení se.

M.4.4.3. Dokumenty s klinickými údaji pacientů a osobními daty dárců musí být uzamčeny v příslušných kartotékách. Vždy když zaměstnanec koordinačního centra či spolupracovník ČNRDD opouští své pracovní místo, musí uložit dokumenty s citlivými daty na příslušné místo a zamknout.

#### M.4.5. Zabezpečení počítačů

M.4.5.1. Antivirová ochrana je uskutečňována přes antivirový program, který je umístěný na všech uživatelských počítačích. Tento program je automaticky aktualizován.

M.4.5.2. Počítače mají také anti-spam filtr a další filtry, které počítač chrání před potenciálně nebezpečnými přílohami.

M.4.5.3. Při jakémkoliv převodu dat musí být posílané soubory **šifrovány** speciálními programy nebo klíči, které 1) minimalizují vznik administrativních chyb při manuálním přepisování dat a 2) slouží jako ochrana před potenciálním „nebezpečím napadnutí dat z venku“ (ČNRDD/M03, ČNRDD/M05, ČNRDD/L02).

## **M.5. Zálohování systémů**

M.5.1. Databáze a elektronické záznamy jsou chráněny záložními systémy.

M.5.2. Zálohování probíhá dle standardních interních operačních postupů ZČU v pravidelných intervalech a musí být vždy zdokumentováno.

M.5.3. Zálohování je zajišťováno ZČU na základě vzájemné smlouvy o spolupráci.

## **M.6. Kontrola správnosti záznamů**

M.6.1. V rámci informačního systému ČNRDD musí být zachována unikátnost jednotlivých záznamů, unikátnost ID dárců a pacientů.

M.6.2. Systém musí automaticky kontrolovat unikátnost ID dárců, ID pacientů, jmen a dat narození pacientů k vyloučení duplicit.

M.6.3. V případě zadání neplatného záznamu (např. datum narození, pohlaví) nebo dojde-li k pokusu o vytvoření záznamu s duplicitními údaji, systém automaticky generuje upozornění, které se objeví uživateli na monitoru.

M.6.4. HLA data dárců jsou v 99% zadávána elektronicky automatickým převodem z HLA laboratoře ČNRDD či jiné kooperující akreditované HLA laboratoře (DKMS, OL, apod.). Zadávání dat se musí řídit postupem, který je uveden v návodu k programu RDKD a v SOP ČNRDD/M03.

M.6.5. HLA fenotyp musí být zadáván do databáze v souladu s doporučeními EFI/WHO nomenklatury (ČNRDD/L01).

M.6.6. Všechna data vkládaná do jakékoliv aplikace musí kontrolovat pracovník pořizující zápis (uživatel) před jejich potvrzením. V případě dat zadávaných KC musí být druhá kontrola provedena po vytištění dat.

M.6.7. Pro zápis některých dat do polí aplikace existuje předdefinovaný formát, který dovoluje zapsat informace požadovaného typu, nebo je vstup do pole omezen na seznam hodnot určený příslušným číselníkem. Při zapsání nového/chybného záznamu se objeví dotaz k jeho verifikaci.

M.6.8. Před některými důležitými kroky (vymazání záznamu, úprava vybraných záznamu, atd.) se systém dotazuje uživatele před provedením příkazu.

M.6.9. ČNRDD je napojen na celosvětovou databázi WMDA/BMDW s centrem v holandském Leidenu. Dle stanoveného celoročního plánu musí být data ČNRDD minimálně jedenkrát měsíčně

transportována elektronickou poštou do této databáze. Soubor je chráněn šifrováním pomocí speciálního programu PGP, který je poskytován WMDA/BMDW (ČNRDD/M05).

### **M.7. Vyhledávací algoritmus**

M.7.1. Výběr dárců probíhá na základě žádosti o vyhledání potenciálně shodných dárců. Algoritmus automaticky vyhledá na základě DNA shody potencionálně shodné dárce (10/10), stejně tak „mismatch dárce“ – dárce s potenciální neshodou v daných genech (9/10, popř. 8/10). Je však možno nastavit jakoukoliv požadovanou neshodu, tj. jakoukoliv úroveň shody.

M.7.2. Výsledkem vyhledávání je tištěná zpráva se seznamem vhodných dárců (viz. příloha). Každá takto zpracovaná zpráva musí obsahovat datum.

M.7.3. Každý krok celého procesu vyhledávání vhodného dárce musí být dokumentován (všechny žádosti, výsledky, aktualizace, atd.).

M.7.4. Výsledná zpráva vyhledávání nesmí obsahovat důvěrná data o dárce (jméno), pracuje se pouze s unikátním kódem dárce.

### **M.8. WMDA**

M.8.1. ČNRDD svými daty každoročně přispívá do výroční zprávy WMDA.

M.8.2. Výroční zpráva zahrnuje mimo jiné údaje o náboru, počtu vyřazených dárců, počtu nedostupných dárců při „work-up“, počtu zrušených transplantací, medián času potřebného k získání výsledku verifikační typizace, atd. (viz. přiložený dotazník).

### **M.9. Řešení mimořádných událostí**

M.9.1. Pro případ vzniku nečekané havarijní situace musí být vypracován plán pro řešení mimořádných událostí (viz. ČNRDD/M06), který je uložen v místnosti koordinačního centra ČNRDD. Obsahuje rozřazení potencionálně možných havárií do stupňů podle závažnosti rizik pro zaměstnance a chod pracoviště. Dále obsahuje vypracovaný postup pro řešení vzniklého problému v dané situaci a následné procesy spojeny s obnovou provozu po skončení akutního nebezpečí.

## **N. POSTUP PŘI ŽÁDOSTI O VYHLEDÁNÍ DÁRCE**

### **N.1. Obecně**

N.1.1 Vyhledávání dárce pro specifického pacienta je členěno do 3 základních kroků:

N.1.1.1 Předběžné vyhledání potenciálního dárce = výpis potenciálních dárců (preliminary search)

N.1.1.2. Formální aktivace dárce – žádost o verifikační typizaci (VT), případně žádost o podrobnější typizaci z DNA deponitáře

N.1.1.3 Příprava dárce k odběru krvevorných buněk = work-up dárce.

N.1.2. Vyhledávání dárce (search) koordinuje a zodpovídá ze něj výhradně koordinační centrum (KC) ČNRDD. Týká se to jak vyhledávání dárce ČNRDD, tak vyhledávání dárce jiného registru pro transplantační centrum (TC), jež si registr pro tuto činnost kontrahovalo.

N.1.3. Průběh vyhledávání dárce a všechny potřebné formuláře jsou součástí Standard ČNRDD a/nebo příslušných specifických SOP a jsou dostupné na oficiálních www stránkách ČNRDD ([www.kostnidren.cz](http://www.kostnidren.cz)).

N.1.4. Veškerá komunikace mezi registry nebo mezi registrem, TC, dárcovskými centry (DC) či jinými subjekty musí probíhat dokumentovanou formou pomocí oficiálních formulářů a to buď v papírové formě či elektronicky. Některé z formulářů, které slouží především vnitřní komunikaci mezi KC a příslušnými DC lze přímo generovat z databáze.

N.1.5. Veškerá komunikace mezi registry nebo mezi registrem, TC, dárcovskými centry (DC) či jinými subjekty musí být archivována minimálně po dobu 30 let.

### **N.2. Předběžné vyhledání potenciálního dárce = výpis potenciálních dárců (preliminary search)**

N.2.1 Předběžný search smí KC provést výhradně na základě žádosti transplantačního centra nebo jiného registru.

N.2.2 O předběžný search musí být požádáno standardizovaným formulářem /CNRDD N01/ nebo standardizovaným formulářem žádajícího registru nebo prostřednictvím EMDIS

N.2.3 Žádost o search musí obsahovat:

- jméno pacienta, rodné číslo /event. datum narození/, pohlaví, zdravotní pojišťovnu (u nemocných z ČR)
- diagnózu
- název transplantačního centra nebo registru
- HLA typizaci / minimálně HLA-A, B a DRB1/

N.2.4. Všechny údaje ze žádosti musí být manuálně přepsány do počítačového systému registru. Search pro nemocného z ČR je označen NN a pětimístné číslo, pro nemocného ze zahraničí CC a pětimístné číslo

N.2.5. KC musí písemně odpovědět žadateli o předběžný search /formulář CNRDD N02/ nejdéle do 1 pracovního dne

N.2.6. V případě, že transplantační centrum nebo jiný registr žádá o opakovaný search, musí poslat novou žádost standardizovaným formulářem /CNRDD N01/ nebo standardizovaným formulářem žádajícího registru nebo prostřednictvím EMDIS

### **N.3. Formální aktivace dárce – žádost o verifikační typizaci (VT), případně žádost o podrobnější typizaci (ET)**

#### **N.3.1. Podrobnější typizace HLA (ET)**

N.3.1.1. O podrobnější typizaci musí být zažádáno standardizovaným formulářem /CNRDD N03/, standardizovaným formulářem žádajícího registru, prostřednictvím EMDIS nebo na základě doporučení HLA expertní skupiny.

N.3.1.2. HLA typizace musí být provedena výhradně v HLA laboratoři registru ze vzorku DNA dárce. V případě, že vzorek DNA není k dispozici, požádá koordinační centrum příslušné dárcovské centrum o náběr vzorku krve a její odeslání na HLA laboratoř registru. Dárce musí podepsat souhlasný formulář CNRDD N27

N.3.1.3. HLA laboratoř musí provést požadované vyšetření a prostřednictvím koordinačního centra odeslat výsledek žadateli nejdéle do 2 týdnů od obdržení krevního vzorku.

#### **3.2. Verifikační typizace**

N.3.2.1. O verifikační typizaci potenciálně shodného dárce smí zažádat registr nebo s ním spolupracující transplantační centrum. O verifikační typizaci musí být zažádáno standardizovaným formulářem /CNRDD N04/ nebo standardizovaným formulářem žádajícího registru nebo prostřednictvím EMDIS. Koordinační centrum požádá příslušné dárcovské centrum o provedení tohoto požadavku. Dárcovské centrum je odpovědné za provedení všech potřebných kroků /SOP/N/01/.

N.3.2.2. Maximální objem krve odebrané pro účely verifikační typizace nesmí přesáhnout 50 ml, v opačném případě musí TC svůj požadavek zdůvodnit.

N.3.2.3. Rozsah vyšetřování stanovuje aktuální verze prováděcího SOP/N/01 a formulář /CNRDD N08/. Minimálně musí být získána tato data a charakteristiky:

- Kontrola identity dárce (občanský průkaz, pas, či jiný oficiální dokument s fotografií)
- Podepsání příslušných souhlasů:
  - anamnestický dotazník
  - souhlas dárce s verifikační typizací
- Anamnestické vyloučení gravidity v případě ženských dárců
- Počet těhotenství v případě ženských dárců
- Vyšetření infekčních markerů v rozsahu daném formulářem /CNRDD N10/
- Stanovení AB0 a Rh faktoru.

N.3.2.4. Výsledky vyšetření musí být zaznamenány na formuláři / CNRDD N10/

N.3.2.5. Dárcovské centrum musí mít anamnestické údaje uschovány písemně /formulář CNRDD N06/

N.3.2.6. Jakékoliv anamnestické odpovědi vzbuzující podezření na riziko infekční choroby musí být přešetřeny před akceptováním dárce.

N.3.2.7. Výsledky infekční markerů a AB0 a Rh typizace musí odeslat koordinační centrum nejpozději do 14 dnů od náběru transplantačnímu centru či registru, které požadovalo verifikační vzorek /formulář CNRDD N10/

- Krvetvorné buňky dárců s potvrzeným pozitivním testem HBsAg a anti-HCV by neměly být použity
- Krvetvorné buňky dárců s konfirmačně potvrzenou pozitivitou anti-HIV 1,2 nesmí být použity

N.3.2.8. HLA typizace jakéhokoliv dárce vybraného pro dárcovství krvetvorných buněk musí být potvrzena transplantačním centrem, které bude transplantaci provádět.

N.3.2.9. Transplantační centrum odešle výsledek verifikační HLA typizace dárce koordinačnímu centru /formulář CNRDD N09/ zároveň s rozhodnutím o akceptovatelnosti dárce a to nejdéle do 3 měsíců od vyšetření verifikačního vzorku. Po tuto dobu musí být dárce automaticky blokován. Při sdělení výsledku VT může transplantační centrum požádat o blokaci dárce na další 3 měsíce. Neakceptovaní dárce musí být neprodleně navraceni do databáze registru.

N.3.2.10. Pokud DC není schopno zkontaktovat dárce do 1 měsíce od žádosti o VT, musí tuto skutečnost oznámit KC, které musí informaci o nedostupnosti dárce oznámit žádajícímu TC

#### **N.4. Příprava dárce k odběru krvetvorných buněk = work-up dárce.**

##### **N.4.1. Komunikace před odběrem krvetvorných buněk**

N.4.1.1. Komunikaci s transplantačním centrem musí zajišťovat výhradně Koordinační centrum ČNRDD. Veškeré charakteristiky získané v dárcovských centrech, work-up centru či jiných subjektech mimo KC musí být transplantačním centrem předávána výhradně prostřednictvím KC ČNRDD. 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. Předání těchto charakteristik musí být provedeno prostřednictvím standardizovaných formulářů faxem či elektronicky.

N.4.1.2. Koordinační centrum zajišťuje komunikaci mezi transplantačním centrem a work-up centrem.

N.4.1.3. Work-up centrum zajišťuje komunikaci s dárcovským centrem a dárce

N.4.1.4. Transplantační centrum odešle žádost o odběr krvetvorných buněk koordinačnímu centru registru /formulář CNRDD N11, N12, N13/.

Žádost musí obsahovat: jméno příjemce, datum narození /event. RČ/, pohlaví, diagnózu, krevní skupinu, výsledek CMV, kód dárce, adresu transplantačního centra včetně zodpovědné osoby, výsledek HLA typizace příjemce a dárce, požadavek předodběrového vzorku včetně adresy laboratoře na jeho odeslání, požadavek na vlastní odběr včetně preference typu odběru, předběžně navržené dva termíny odběru. Žádost musí být podepsána odpovědným lékařem transplantačního centra.

N.4.1.5. Koordinační centrum odešle žádost work-up centru. Work up centrum musí kontaktovat dárce, vytvoří časový plán odběru, provede informační pohovor /formulář CNRDD N17/ a předodběrové vyšetření dárce. V případě nejasných nálezů zkonzultuje tyto s příslušným odborným pracovištěm.

N.4.1.6 Work-up centrum musí provést závěrečné zhodnocení způsobilosti dárce /formulář CNRDD N25/ a vytvořit časový plán odběru. O způsobilosti dárce a o definitivním termínu odběru a typu

odběru musí informovat work-up centrum písemně koordinační centrum, které tuto informaci předá transplantacnímu centru a odběrovému centru.

N.4.1.7 Odběrové a transplantacní centrum musí souhlasit s termínem odběru, s objemem a počtem nukleárních buněk dřeně či periferních krvevorných buněk, které mají být dárci odebrány. Počet nukleárních či CD 34+buněk pro výzkumné účely musí být uveden v žádosti o odběr zvlášť. /formulář CNRDD N11,N12, N13./

#### **N.4.2. Informační pohovor s dárcem**

N.4.2.1. Před získáním písemného souhlasu k odběru krvevorných buněk od dárcce, který byl po odborné stránce shledán vhodným, musí být dárcce informován o možnosti diskutovat své rozhodnutí s poradcem.

N.4.2.2. Poradce dárcce musí být obeznámen s principy darování kostní dřeně i periferních krvevorných buněk a s riziky pro dárcce.

N.4.2.3. Poradce pro dárcce by měl být vybírán s ohledem na zkušenosti a erudici v poradenství.

N.4.2.4. Dárcův poradce nesmí být zaměstnancem centra dárců nebo členem transplantacního týmu.

N.4.2.5. Dárcův poradce nesmí mít žádný zájem na skutečnosti, zda transplantace bude či nebude provedena.

N.4.2.6. Potenciální dárcce musí být poučen následovně / formulář CNRDD N19, N22, N24/

- dárci musí být poskytnuty detailní informace o dalších testech, které je třeba provést, o proceduře darování kostní dřeně i periferních krvevorných buněk, o rizicích darování KD i PKB a o době, kterou si celá záležitost vyžádá
- dárcce musí být ujištěn, že způsob odběru závisí pouze na jeho rozhodnutí. Rozhodnutí dárcce o způsobu odběru musí být zaznamenáno
- dárcce musí být upozorněn na možnost požadavku opakovaného darování pro stejného příjemce. Případný nesouhlas dárcce s opakovaným darováním musí být zaznamenán a o této skutečnosti musí být informováno transplantacní centrum.
- je vhodné, aby se informativní schůzky zúčastnil blízký příbuzný nebo přítel dárcce
- dárcce musí být znovu ujištěn o svém právu odstoupit od programu kdykoliv, resp. v případě odběru krvevorných buněk kdykoliv včetně doby probíhajících aferéz, v případě odběru kostní dřeně až do okamžiku zahájení celkové anestezie.
- dárcce musí být také informován o extrémně vysokém riziku úmrtí pacienta v případě, že odstoupí od programu po zahájení předtransplantacní přípravy nemocného.
- potenciální dárcce musí být poučen o následujícím:
  - o riziku anestezie a riziku podávání růstového faktoru a následné aferézy včetně rizika event. centrální žilní kanylace
  - o riziku diskomfortu v důsledku darování KD či PKB
  - o potenciální časové ztrátě
  - o rozsahu, v jakém budou náklady dárcce kompenzovány a kým
  - o dárcce může být za určitých okolností požádán o případné poskytnutí krevních komponent nebo opakovaný odběr krvevorných buněk pro stejného pacienta
  - o skutečnosti, že těhotenství je kontraindikací dárcovství
  - o o možných vedlejších až negativních důsledcích publicity



### **N.4.3. Lékařské vyšetření HLA shodného dárce v době „work-up“**

#### **N.4.3.1. Rozsah vyšetřování stanovuje aktuální verze prováděcího SOP/N/02, SOP/N/03**

Minimálně musí být získána tato data a charakteristiky:

- Kontrola identity dárce (občanský průkaz, pas, či jiný oficiální dokument s fotografií)
- Vyplnění anamnestického dotazníku / formulář CNRDD N06/
- Podepsání příslušných souhlasů dle typu darování /formulář CNRDD N19, N22, N24/
- Fyzikální a medicínské vyšetření v rozsahu SOP N03
- Vyšetření infekčních markerů v rozsahu formuláře CNRDD N16
- Vyloučení těhotenství stanovením HCG
- Laboratorní vyšetření v rozsahu určeném SOP N03

N.4.3.2. Vyšetření potenciálního dárce před odběrem musí zajišťovat work-up centrum. Dárce musí vyšetřovat nezávislý lékař atestovaný v oboru interní lékařství či anestezie a resuscitace, který nese právní odpovědnost za ochranu bezpečnosti dárce a za zjištění případných chorob u dárce, které jsou přenositelné krví a dřením. Atestovaný lékař musí provést a vyhodnotit kompletní anamnézu a fyzikální vyšetření a musí vyhodnotit výsledky provedených biochemických testů, EKG a RTG hrudníku. Testy infekčních chorob jsou opakovány dle rozhodnutí lékaře / nesmí být starší než 30 dnů před vlastním odběrem/. Před zahájením vysocedávkované chemoterapie u příjemce ( často ve shodě či jen několik dní před event.mobilizací dárce) musí být těhotenství znovu vyloučeno pomocí těhotenského testu. Test obdrží dárkyně při předodběrovém vyšetření. Lékař work-up centra sdělí den, kdy má být kontrolní test proveden, a dárkyni poučí. Testy jsou dárkyním vydány dva, druhý test dárkyně provádí v den přijetí k vlastnímu odběru

N.4.3.3. Tento lékař nesmí být členem transplantačního týmu centra, které transplantaci provádí, ani nesmí být v jakémkoliv vztahu s nemocným či dárce.

N.4.3.4. Tento lékař musí poskytnout obratem a v písemné podobě výsledky svého vyšetření prostřednictvím work-up centra koordinačnímu centru, které je poté poskytne transplantačnímu centru a odběrovému centru /formulář CNRDD N25/. Vyšetřující lékař musí ve zprávě písemně uvést, zda jsou přítomny kontraindikace dárcovství krevetvorných buněk

N.4.3.5. Odběr nesmí být zahájen, pokud si odběrový tým není jistý, že dárce splňuje daná odběrová kritéria a je plně svolný se zvoleným postupem odběru.

N.4.3.6. Pokud uplynulo více než 8 týdnů od kompletního lékařského vyšetření, lékař work-up centra musí kromě IDM doplnit i případnou další anamnézu a patřičné fyzikální vyšetření. Anamnéza, fyzikální a další vyšetření musí být ukončena před zahájením přípravného transplantačního režimu nemocného.

N.4.3.7. Veškeré odběry autotransfúzí a vyšetření infekčních markerů dárce musí být prováděny výhradně v zařízeních akreditovaných SÚKL.

### **N.4.4. Dárci s abnormálními nálezy**

N.4.4.1. Veškeré abnormální nálezy musí být oznámeny dárci s patřičným poučením o jejich potenciálním významu.

N.4.4.2. Dárce má právo odstoupit od dárcovství bez nutnosti uvedení jakýchkoliv důvodů.

Pokud dárce s dárcovstvím souhlasí, jakékoliv abnormální nálezy potenciálního dárce musí být nahlášeny koordinačním centrem transplantačního centru /formulář CNRDD N25/. Písemná dokumentace o poučení dárce musí být uložena ve work-up centru.

N.4.4.3. Abnormální nálezy, které zvyšují riziko dárcovství

- vedoucí lékař registru, vedoucí lékař odběrového centra nebo lékař provádějící vyšetření dárce před odběrem, mohou stanovit, že abnormální nálezy představují neakceptovatelné riziko pro dárce / formulář CNRDD N15/

N.4.4.4. Abnormální nálezy, které mohou zvýšit riziko pro příjemce krvinek

- transplantační centrum musí stanovit, zda krvinečné buňky od dárce s abnormálními nálezy představují neakceptovatelné riziko pro příjemce
- rozhodnutí použít krvinečné buňky od dárce s abnormálními nálezy musí být písemně sděleno koordinačnímu centru ČNRDD /formulář CNRDD N 14/.
- abnormální nálezy musí být oznámeny příjemci krvinek, který je náležitým způsobem poučen o potenciálním významu zjištěných abnormalit. Písemná dokumentace o poučení musí být uschována v transplantačním centru /CNRDD Q06/

#### **N.4.5. Souhlas s darováním krvinek a jiných transfúzních přípravků**

N.4.5.1. Pokud byl dárce shledán vhodným pro darování krvinek, musí závěrečně podepsat v případě odběru kostní dřeně formulář /CNRDD N19/, v případě odběru periferních krvinek formulář /CNRDD N22/. Podpisem těchto formulářů dárce garantuje a vyjadřuje ochotu s pokračováním procesu.

N.4.5.2. V případě odběru jiných krevních derivátů musí dárce před odběrem podepsat souhlas s odběrem.

N.4.5.3. Při odběru krvinek musí být dárce pojištěn pojistkou odběrového centra, které je jako státní zdravotnické zařízení pojištěno ze zákona

#### **N.5. Zrušení procesu**

N.5.1. Proces vyhledávání může být v kterékoliv fázi zrušen žadatelem. O této skutečnosti musí být ihned informováno koordinační centrum /formulář CNRDD N26/ nebo jinou písemnou formou.

N.5.2. Pokud dojde ke zrušení celého procesu v době, kdy dárce už podstoupil fyzikální vyšetření a laboratorní testy, budou provedené výkony účtovány.

## O.DRUHÉ & NÁSLEDNÉ DAROVÁNÍ, OPAKOVANÉ DAROVÁNÍ JEDNOHO DÁRCE

### Definice:

- A. **Druhé & následné darování** = darování kostní dřeně, periferních krvetvorných buněk, lymfocytů či jiných krevních buněk původního dárce **stejněmu** příjemci
- B. **Opakované darování stejného dárce** = darování jednoho dárce **jinému** příjemci

### O.1. Obecně

O.1.1. Každý dárce musí být informován o možnosti druhého darování kostní dřeně, periferních krvetvorných buněk, krevních komponent či pouze vzorků krve k dalšímu testování již při náboru během vstupního pohovoru (viz část K OM ČNRDD).

O.1.2. Dárce má vždy právo požadavek druhého darování odmítnout, přičemž na něj nesmí být vykonáván žádný nátlak.

O.1.3. Na možnost požadavku druhého darování s náležitým vysvětlením důvodů musí být dárce opětovně upozorněn:

- ✓ Během pohovoru ve fázi VT
- ✓ během přípravy („work-up“) k 1. odběru KD/PKB a po odběru.

O.1.4. Případný nesouhlas s jakýmkoliv následným darováním musí být zaznamenán a musí být o něm informováno TC.

O.1.5. Indikace jakéhokoliv 2. darování stejnému příjemci **musí jednohlasně** schválit na základě údajů z formuláře – **ČNRDD/O01 - Žádost o druhé&následné darování - Skupina nezávislých expertů ČNRDD**, přičemž stanovisko musí vyjádřit minimálně 2 členové. Souhlasné stanovisko skupiny má právo negovat vedoucí lékař (medical director) ČNRDD, nesouhlasné stanovisko vedoucí lékař zvrátit nesmí. Výjimkou je vzorek krve k dodatečnému testování, kde stačí rozhodnutí vedoucího lékaře registru.

O.1.6. Jakýkoliv přímý kontakt pracoviště požadujícího 2. odběr s dárce je striktně zakázán.

O.1.7. Mezi 1. a 2. darováním stejnému příjemci by měl být časový interval **4 týdnů**. Tento interval může být zkrácen pouze po schválení Skupinou nezávislých expertů, ve výjimečných urgentních případech rozhodnutím Vedoucího lékaře Registru.

O.1.8. Po 2. darování KD či PKB musí být dárce trvale vyřazen ze základní databáze. Do databáze ČNRDD může být opět zařazen pouze opětovným vlastním přihlášením se do registru a to nejdříve po 3 letech od 2. darování a za samozřejmého předpokladu absence medicínských kontraindikací.

O.1.9. Dárce však **nesmí** být 3x po sobě vystaven G-CSF. Tedy pokud již v minulosti 2x daroval PKB, pak další darování může být pouze KD.

O.1.10. Na ostatní typy 2. darování (DLI, plná krev, další vzorek) se toto omezení nevztahuje, je podrobněji specifikováno v příslušných částech níže.

### O.2. Druhé & následné darování pro stejného příjemce – typy a indikace.

O.2.1. **Typy:** ČNRDD umožňuje 2. darování pro stejného příjemce pro následující produkty:

- ✓ kostní dřeň (KD)
- ✓ leukaferézní produkt stimulovaný filgrastimem (periferní krvetvorné buňky-PKB)

- ✓ leukaferézní produkt nestimulovaný (DLI- lymfocyty dárce)
- ✓ transfúzní jednotka plné krve
- ✓ krevní destičky
- ✓ vzorek krve k dodatečnému testování

O.2.2. **Indikace:** ČNRDD akceptuje žádost o druhé&následné darování pro tyto indikace:

O.2.2.1 *Nepřihojení štěpu či selhání štěpu*

Povoluje jak podání KD, tak podání periferních krevních buněk (stimulovaný ferézní produkt).

O.2.2.2 *Léčba relapsu po TKD*

Standardně povoluje podání nestimulovaného leukaferézního produktu (DLI) či u pediatrických pacientů jednotky plné krve. Výjimečně, pokud dojde k relapsu více než 12 měsíců od transplantace, povoluje ČNRDD podání periferních kmenových (= stimulovaný leukaferézní produkt) buněk či kostní dřeně jako 2. transplantaci či retransplantaci.

O.2.2.3 *Dodatečné testování*

Ve výjimečných případech může TC žádat o další krevní vzorek dárce k dodatečnému testování. Veškeré možné úsilí musí být vynaloženo k zabezpečení tohoto požadavku pomocí deponitáře krve/DNA ČNRDD, tak aby nebylo nutné dárce opět nabírat. K tomuto darování není nutný formulář **O01/Žádost o druhé.....**, žádá se pomocí formuláře **ČNRDD/N04/VTSample Request** a přiloženého písemného zdůvodnění.

O.2.2.4 *Léčba EBV - posttransplantačních lymfoproliferací.*

ČNRDD povoluje **pouze** podání (dárcovství) nestimulovaného ferézního produktu (dárcovských lymfocytů) či transfúzní jednotky plné krve.

O.2.2.5 *Refrakternost příjemce na trombokoncentráty náhodných dárců*

V případě závažné refrakternosti příjemce i na HLA identické či minimálně haploidentické náhodné dárce může TC žádat o darování destiček dárce.

### O.3. **Druhé darování & následné darování pro stejného příjemce - obecný postup.**

Obecný postup popisuje prováděcí SOP/ČNRDD/O01/*Druhé&následné darování původního dárce stejnému příjemci – praktický postup*

### O.4. **Druhé & následné darování stejnému příjemci: kostní dřeň**

O.4.1. Indikace :

- ✓ nepřihojení štěpu
- ✓ selhání štěpu
- ✓ retransplantace při relapsu > 12 měsíců od transplantace

O.4.2. Pokud ČNRDD schválí indikaci k 2. darování ve výše uvedených případech, musí být dárce nabídnuta možnost darování jak kostní dřeně, tak periferních kmenových buněk.

O.4.3. Po schválení žádosti o druhé&následné darování Transplantační centrum vyplňuje následující formuláře:

- ✓ **CNRDD/N11/Formal\_request\_PBSC\_BM**
- ✓ **CNRDD/N13/Prescription for stem cell and lymphocyte collection**

O.4.4. Samotný odběr, vyšetření a souhlasy dárce, kontrola kvality, označení produktu, transport a dokumentace musí probíhat podle příslušných částí OM a SOP ČNRDD (kapitoly N&P + příslušné formuláře).

#### **O.5. Druhé & následné darování stejnému příjemci: leukaferézní produkt stimulovaný růstovým faktorem G-CSF (PKB - periferní krvetvorné buňky)**

O.5.1 Indikace:

- ✓ nepříhojení štěpu
- ✓ selhání štěpu
- ✓ retransplantace při relapsu > 12 měsíců od transplantace

O.5.2. Pokud ČNRDD schválí indikaci k 2. darování ve výše uvedených případech, musí být dárci nabídnuta možnost darování jak kostní dřeně, tak periferních kmenových buněk.

O.5.3. V případě, že dárce poprvé daroval periferní krvetvorné buňky (PKB), smí být PKB jako druhé darování odebrány nejdříve po uplynutí 1 roku od předchozí aplikace G-CSF. TC nesmí v případě kratšího intervalu žádat znovu o darování PKB.

O.5.4. Po schválení žádosti o druhé&následné darování Transplantační centrum vyplňuje následující formuláře:

- ✓ **CNRDD/N11/Formal\_request\_PBSC\_BM**
- ✓ **CNRDD/N13/Prescription for stem cell and lymphocyte collection**

O.5.5. Samotný odběr, vyšetření a souhlasy dárce, kontrola kvality, označení produktu, transport a dokumentace musí probíhat podle příslušných částí OM a SOP ČNRDD (kapitoly N&P + příslušné formuláře).

#### **O.6. Druhé & následné darování stejnému příjemci: leukaferézní produkt nestimulovaný = DLI (lymfocyty, resp. mononukleární buňky dárce).**

O.6.1. Indikace:

- ✓ relaps základního onemocnění
- ✓ EBV-vyvolaná posttransplantační lymfoproliferace
- ✓ terapie hrozící rejekce štěpu
- ✓ adoptivní imunoterapie při redukované předtransplantační přípravě

Dárce může darovat nestimulovaný ferézní produkt bez ohledu na to, zda-li prvním darováním byla kostní dřeň či periferní krvetvorné buňky.

O.6.2. Leukaferézy smí být provedeny maximálně 2, ve dvou po sobě následujících dnech, v závislosti na množství požadovaném TC.

O.6.3. Jedním cyklem feréz by mělo být získáno alespoň  $1 \times 10^8$  nukleárních buněk/kg příjemce.

O.6.4. TC může provádět manipulaci s takto získaným produktem: TC může podat pouze část produktu a část kryokonzervovat pro následné podání s časovým odstupem.

O.6.5. KC ČNRDD musí být o této manipulaci informováno a to včetně údajů, jaké množství mononukleárních, respektive CD3+ buněk (T-lymfocytů) bylo podáno a jaké množství kryokonzervováno.

O.6.6. Tato manipulace musí být v případě předpokládaného opakovaného podávání (eskalující dávky) upřednostňována.

O.6.7. Po schválení žádosti o druhé & následné darování Transplantační centrum vyplňuje následující formuláře:

- ✓ **CNRDD/N12/Formal\_request\_DLI**
- ✓ **CNRDD/N13/Prescription for stem cell and lymphocyte collection**

O.6.8. Samotný odběr, kontrola kvality, označení produktu, transport a dokumentace musí být v souladu s OM a SOP ČNRDD.

O.6.9. Je-li 2. darováním nestimulovaný leukaferézní produkt, musí být dárce dočasně vyřazen (dočasně nedostupný) ze základní databáze po 1 rok., pokud mezi odběrem dřeně (PKB) a nestimulované leukaferézy proběhlo méně než 6 měsíců. Pokud je interval delší než 6 měsíců, je dárce vyřazen pouze na 6 měsíců.

## **O.7 Druhé & následné darování stejnému příjemci: transfúzní jednotka plné krve.**

O.7.1. Indikace:

- ✓ relaps základního (hematologického) onemocnění při nemožnosti provést nestimulovanou leukaferézu
- ✓ EBV - vyvolaná posttransplantační lymfoproliferace

O.7.2. Dárce může darovat plnou krev bez ohledu na to, zda-li prvním darováním byla kostní dřeň či periferní krvetvorné buňky.

O.7.3. Darování, odběr, skladování a transport krve se musí řídit platnými právními předpisy ČR pro dárcovství krve u zdravých dárců.

O.7.4. Vyšetřování dárce musí rovněž probíhat podle pravidel pro darování jakéhokoliv jiného buněčného produktu.

O.7.5. KC ČNRDD musí zajistit:

- ✓ podepsání informovaného souhlasu s 2. darováním: odběrem plné krve
- ✓ vyšetření infekčních markerů (**CNRDD/N10/Výsledky IDM**)
- ✓ stanovení termínu a místa odběru
- ✓ vyšetření dárce před odběrem krve

O.7.6. Odběr krve musí KC domluvit s příslušným smluvním transfúzním oddělením.

O.7.7. Odběr krve musí provádět smluvní transfúzní oddělení, převzetí a transport produktu musí organizovat KC ČNRDD, které za předání produktu kurýrovi ručí.

O.7.8. Krev musí být označena podle předpisů pro výrobu transfúzních přípravků platných v ČR.

O.7.9. Nemusí být žádný zvláštní formulář nebo dokumentace doprovázející plnou krev.

O.7.10. Ostatní zabezpečení transportu plné krve se musí řídit Standardy ČNRDD.

O.7.11. Po druhém darování je v případě dárcovství jednotky plné krve dárce dočasně vyřazen (dočasně nedostupný) ze základní databáze po 6 měsíců, pokud od prvního darování uplynul interval menší než 6 měsíců. Pokud uplynulo od 1. darování více než 6 měsíců, je dárce dočasně vyřazen pouze na 3 měsíce, resp. 4 měsíce pokud jde o ženu.

## **O.8. Druhé & následné darování stejnému příjemci: krevní destičky.**

O.8.1. Indikace:

- ✓ refrakternost na podávání trombokonzentrátů náhodného, i haploidického dárce.

O.8.2. Dárce může darovat krevní destičky bez ohledu na to, zda-li prvním darováním byla kostní dřeň či periferní krvevorné buňky.

O.8.3. Dárce může darovat krevní destičky pro stejného příjemce pouze 2x a mezi odběry musí být interval nejméně 1 měsíc.

O.8.4. Darování, odběr, skladování a transport destiček se musí řídit předpisy platnými v ČR.

O.8.5. Vyšetřování dárce musí rovněž probíhat podle pravidel uvedených v bodě 7

O.8.6. KC ČNRDD musí zajistit:

- ✓ podepsání informovaného souhlasu s 2. darováním: odběrem krevních destiček
- ✓ vyšetření infekčních markerů (**CNRDD/N10/Výsledky IDM**)
- ✓ stanovení termínu a místa odběru
- ✓ vyšetření dárce před odběrem krevních destiček

O.8.7. Odběr krevních destiček musí domlouvat KC s příslušným smluvním transfuzním oddělením.

O.8.8. Odběr krevních destiček musí provádět smluvní transfuzní oddělení, které za předání produktu kurýrovi ručí. Převezetí a transport produktu organizuje KC ČNRDD.

O.8.9. Jednou trombocytferézou by mělo být získáno alespoň  $3 \times 10^{11}$  krevních destiček.

O.8.10 Krevní destičky musí být označeny podle předpisů pro výrobu transfúzních přípravků platných v ČR

O.8.11. Nemusí být žádný zvláštní formulář nebo dokumentace doprovázející krevní destičky

O.8.12. Ostatní zabezpečení transportu krevních destiček se řídí OM ČNRDD.

O.8.13. Po druhém darování musí být dárce v případě dárcovství krevních destiček dočasně vyřazen (dočasně nedostupný) ze základní databáze na 1 měsíc.

## **O.9. Druhé & následné darování stejnému příjemci: vzorek krve k dodatečnému testování.**

O.9.1. ČNRDD nedefinuje jednoznačně indikace k dodatečnému darování vzorku krve k dalšímu vyšetření.

O.9.2. Na rozdíl od ostatních typů druhého&následného darování nemusí toto schvalovat skupina nezávislých expertů, ale pouze vedoucí lékař ČNRDD.

O.9.3. TC může zažádat o tento typ darování prostřednictvím formuláře **CNRDD/N04/VTSample Request** a vysvětlujícího dopisu zdůvodňující požadavek dodatečného testování.

O.9.4. Veškeré možné úsilí musí být vynaloženo k zabezpečení tohoto požadavku pomocí deponitáře krve/DNA ČNRDD tak, aby nebylo nutné dárce opět nabírat.

O.9.5. Pokud není k dispozici vzorek z DNA deponitáře a KC ČNRDD musí zajistit:

- ✓ podepsání informovaného souhlasu s 2. darováním: odběrem vzorku krve k dodatečnému testování
- ✓ stanovení termínu a místa odběru

O.9.6. Odběr vzorků i zaslání do TC by mělo provádět nejbližší dárcovské centrum podle pokynů KC ČNRDD.

O.9.7. Organizace transportu probíhá identickým způsobem jako v případě verifikačních vzorků před 1. darováním (viz příslušné Standardy&SOP ČNRDD).

O.9.8. Po 2. darování v případě vzorku k dodatečnému testování může být dárce ponechán v základní databázi, není tedy žádná doba dočasného vyřazení (nedostupnosti).

#### **O.10. Opakované darování jednoho dárce pro jiného příjemce**

O.10.1. Opakovaný odběr od jednoho dárce pro jiného příjemce smí být proveden pouze v jasně prokázané situaci, kdy není k dispozici žádný jiný srovnatelně HLA kompatibilní dárce.

O.10.2. Druhý odběr dárce pro jiného příjemce smí být proveden nejdříve po uplynutí 1 roku od prvního odběru.

O.10.3. Po podstoupení dvou odběrů je dárce trvale vyřazen ze základní databáze. Do databáze ČNRDD může být opět zařazen pouze opětovným vlastním přihlášením se do registru a to nejdříve po 3 letech od 2. darování a za samozřejmého předpokladu absence medicínských kontraindikací.

O.10.4. Třetí odběr dárce pro jiného příjemce smí být proveden pouze po uplynutí 3 let od druhého odběru. Podstoupil-li dárce v minulosti 2x odběr periferních krvetvorných buněk, musí být třetím odběrem odběr kostní dřeně a naopak.

O.10.5. Po třech podstoupených odběrech musí být dárce trvale vyřazen z registru.

#### **O.11. Sledování dárce a příjemce po 2. darování**

O.11.1. S výjimkou darování vzorku k dodatečnému testování musí být po každém typu 2. darování sledován dárce i příjemce.

O.11.2. V případě druhého darování je dárce sledován obvyklým způsobem dle OM ČNRDD - viz část Q OM ČNRDD.



## **P ODBĚROVÉ CENTRUM**

### **P.1. Příprava dárce před odběrem**

P.1.1. Před zahájením přípravy k odběru krvinečných buněk musí být posouzena a zdokumentována zdravotní způsobilost dárce podle aktuálně platné legislativy.

P.1.2. Odběrové centrum musí mít stanoveny minimální parametry krevního obrazu, které umožňují, aby byl dárce podroben odběru. Hodnoty jsou stanoveny v SOP CNRDD/N03 Posouzení zdravotní způsobilosti dárce krvinečných buněk.

#### P.1.3. Mobilizace dárce PBSC

P.1.3.1. Dárce se mobilizuje růstovým faktorem granulopoézy (G-CSF, filgrastim) podávaným podkožně v jedné denní dávce odpovídající 10 µg/kg/den.

P.1.3.2. G-CSF musí vždy aplikovat zdravotník, dárce si jej nesmí aplikovat sám. Každá aplikace se musí dokumentovat na formuláři Evidence podání G-CSF (CNRDD P04).

P.1.3.3. Zaznamenávají se také výsledky laboratorních a fyzikálního vyšetření a případné nežádoucí účinky. Vyplněný formulář se předá pracovníkovi odběrového centra.

P.1.3.4. Pravidla pro dávkování filgrastimu a řešení vedlejších účinků jsou stanoveny v SOP CNRDD/P04 Mobilizace dárce periferních kmenových buněk.

P.1.3.5. Jakékoliv změny v dávkování G-CSF musí být konzultovány s koordinačním centrem.

#### P.1.4. Příprava dárce kostní dřeně

P.1.4.1. Před odběrem kostní dřeně musí být každému dárci odebrána autotransfúze a zpracována jako erytrocytární resuspenze.

P.1.4.2. Ideální doba k odběru krve je 14 dní před výkonem – maximální doba je dána expirací odebraného transfúzního přípravku, minimální interval je 7 dní před výkonem.

P.1.4.3. Dárci kostní dřeně musí být doporučena substituce preparáty železa od předodběrového vyšetření do vlastního odběru kostní dřeně.

P.1.4.4. Dárce musí být vyšetřen minimálně 1 den před termínem odběru k provedení vyšetření před celkovou anestézií.

### **P.2. Odběr krvinečných buněk**

P.2.1. K odběru kostní dřeně musí být dárce hospitalizován. Odběr periferních kmenových buněk lze provést za hospitalizace i ambulantně. Dárci, u kterých je nutno zavést centrální žilní katétr, musí být vždy hospitalizováni.

P.2.2. Před zahájením odběru krvinečných buněk musí být provedena aktivní identifikace dárce a kontroluje se, zda souhlasí s dokumentací.

P.2.3. Ráno v den odběru musí být dále posouzena aktuální zdravotní způsobilost dárce k odběru před zahájením leukaferézy nebo odběru kostní dřeně.

P.2.4. Maximální objem vzorů periferní krve dárce ze dne odběru (collection samples) požadovaných TC nesmí přesáhnout 50 ml. Při vyšším požadavku musí TC svůj požadavek písemně zdůvodnit.

#### P.2.5. Odběr PBSC

P.2.5.1. První aferéza musí být zahájena nejpozději den +5 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.

P.2.5.2. Provedeny smí být pouze 2 aferézy. Při nedostatečném výtěžku CD34+ buněk u špatně mobilizovatelných dárců je možno zvážit po dohodě s dárcem a transplantačním centrem odběr kostní dřeně.

P.2.5.3. Minimální hodnota trombocytů pro uskutečnění aferezy musí být  $100 \times 10^9/l$ .

P.2.5.4. Preferovaným žilním přístupem by mělo být periferní žilní řečiště horních končetin. Při insuficienci periferních žil se zavádí centrální žilní katétr cestou v.femoralis. Dialyzační katétr musí zavádět erudovaný lékař.

P.2.5.5. Centrální žilní katétr smí být ponechán ve femorální žíle nejdéle po dobu 36 hodin. Musí být provedena preventivní opatření proti hluboké žilní tromboze.

P.2.5.6. Odběr se provádí pomocí kontinuálního separátoru krevních elementů metodou velkoobjemové leukaferozy s objemem zpracované krve odpovídajícím 3 - 4 násobku krevního objemu dárce.

P.2.5.7. Jako antikoagulant k prevenci srážení krve v mimotělním oběhu a v odběru se používá roztok ACD-A v poměru k plné krvi 1:12-1:14.

P.2.5.8. Jiný roztok se nesmí k produktu přidat, pokud si to transplantační centrum písemně nevyžádá.

P.2.5.9. Všechny roztoky použité při odběru (fyziologický roztok, antikoagulant) musí být registrované léčivé přípravky schválené pro humánní použití.

#### P.2.6. Odběr kostní dřeně

P.2.6.1. Odběr kostní dřeně se provádí v celkové anestézii opakovanými aspiracemi ze spina iliaca posterior superior.

P.2.6.2. Dřeň se odebírá do antikoagulačního roztoku na bázi ACD-A nebo heparinu. Typ a množství roztoku určuje transplantační centrum v žádosti o odběr: Prescription for stem cell collection (CNRDD N13). Zvolené množství roztoku musí dostatečně zabraňovat koagulaci. Roztoky či aditiva, které by mohli nepříznivě ovlivňovat kvalitu transplantátu, se nesmí použít.

P.2.6.3. Minimální množství dřeně, které by měl odběrový tým získat (pokud je to technicky možné) je  $2,0 \times 10^8$  NC/kg hmotnosti příjemce v 75 % odebrané dřeně. Odebraný objem kostní dřeně nesmí překročit 20 ml/kg tělesné hmotnosti dárce, maximálně však 1500 ml včetně odběrového média.

P.2.6.4. Po odběru se kostní dřeň filtruje pomocí 500  $\mu$ m a 200  $\mu$ m filtru přímo na operačním sále za aseptických podmínek.

P.2.6.5. Odběrové centrum musí mít stanovena pravidla pro podávání autotransfúzí a alogenní krve po odběru.

P.2.6.6. Odběr má být vždy veden tak, aby nebylo třeba alogenní krev podávat. Substitute alogenní krví je vyhrazena pouze pro neočekávané komplikace při odběru, které jsou spojené s významnou krevní ztrátou. Pro případ, že nelze převodu alogenní krve zabránit, musí být k dispozici deleukotizovaná, CMV negativní a ozářená transfúzní přípravky.

P.2.7. Cílová hodnota nukleárních nebo CD34+ buněk, která se má odebrat, je stanovena požadavkem transplantačního centra. Odběrové centrum se musí snažit odebrat požadované

množství. Hlavním kritériem určujícím vedení odběru zůstává však zdravotní stav a tolerance odběru ze strany dárce.

P.2.8. Za minimální hodnoty, které by měly být naplněny, se považuje  $\geq 2.0 \times 10^8$  nukleárních buněk u odběrů kostní dřeně a  $\geq 3.0 \times 10^6$  CD34+ buněk u odběrů periferních kmenových buněk na kilogram hmotnosti příjemce.

P.2.9. Po odběru kostní dřeně a po leukaferenze cestou centrálního žilního katétru je dárce observován do následujícího dne po celkové anestézii nebo vyjmutí centrálního žilního katétru. Dárce periferních kmenových buněk odebraný cestou periferních žil může být propuštěn v den odběru.

P.2.10. Odpovědný lékař odběrového centra nebo jím pověřený lékař musí zkontrolovat, že je dárce schopen propuštění z hospitalizace nebo ambulantního odběru.

P.2.11. Dárci musí být poskytnuto poučení a instrukce, jak se po odběru chovat, písemná zpráva o odběru a kontaktní informace pro případ poodběrových komplikací.

### **P.3. Zpracování křevetvorných buněk**

P.3.1. Odběrové centrum zajišťuje zpracování odběru, kontrolu kvality, výrobu produktů, jejich propuštění a distribuci.

P.3.2. Odběrové centrum musí k činnostem v bodu 3.1. vlastnit povolení k činnosti tkáňového zařízení vydané Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Odběrové centrum by mělo být zároveň JACIE akreditovaným pracovištěm pro odběry a zpracování křevetvorných buněk. Kopii povolení/licence předává odpovědná osoba odběrového centra registru dárců. Odběrové centrum má povinnost informovat registr dárců o změnách v povolení/licenci, pokud se dotýkají problematiky nepříbuzných dárců a odběrů.

P.3.3. Odběrové centrum musí být registrováno u ICCBBA a mít přiděleno vlastní identifikační číslo (FIN), které je nezbytné pro unikátní značení vyrobených produktů.

P.3.4. Zpracování křevetvorných buněk zahrnuje pouze odběr vzorku, stanovení kvalitativních parametrů, dělení odběru do vaků pro transport, značení a propouštění finálních produktů.

P.3.5. Jedinou manipulací, kterou smí odběrové centrum standardně provést, je úprava objemu aferetického produktu, aby byla optimalizována koncentrace leukocytů v produktu pro skladování a transport.

P.3.6. Jiná manipulace (deplece erytrocytů, imunoselekce atd.) nesmí být prováděna, pokud si ji transplantační centrum předem písemně nevyžádá.

P.3.7. O každé manipulaci křevetvorných buněk na odběrovém centru musí být transplantační centrum informováno.

P.3.8. Veškeré zpracování musí probíhat v podmínkách čistého prostoru (třída čistoty A na pozadí třídy čistoty B nebo C) v laminárním boxu za dodržení aseptického přístupu.

P.3.9. Na vacích s produkty by měly být ponechány dostatečně dlouhé zbytky hadiček, aby bylo možno je použít pro spojování vaků sterilní svářečkou.

### **P.4. Kontrola kvality produktu**

P.4.1. Odběrové centrum provádí kompletní hodnocení kvality produktu, které zahrnuje minimálně tyto parametry:

P.4.1.1. Hematologické parametry

- koncentrace leukocytů
- počet nukleárních buněk na hmotnost příjemce
- procento CD34+ buněk
- počet CD34+ buněk na hmotnost příjemce
- absolutní počet T- lymfocytů
- počet T- lymfocytů na hmotnost příjemce
- životnost

P.4.1.2. Testování sterility

- Výsledek zkoušky na sterilitu není k dispozici v době odběru a transplantace, ale až po 14-ti denní kultivaci.
- Při pozitivním výsledku zkoušky musí odpovědný lékař odběrového centra informovat koordinační centrum registru, které zajistí předání anonymizované informace transplantáčnímu centru.

P.4.1.3. Infekční markery

- U všech dárců/pacientů se vyšetřují infekční markery (anti-HIV 1/2, p24 Ag, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, syfilis) screeningovými zkouškami.
- Sérologické testy nesmí být starší více než 30 dní.

P.4.2. Požadavky na kvalitu transplantátu v jednotlivých sledovaných parametrech shrnuje tabulka:

kontrolovaný parametr	požadavky na kvalitu
množství jaderných buněk/kg hmotnosti příjemce	> 2.0 x 10 <sup>8</sup> /kg hmotnosti příjemce
množství CD34+ buněk/kg hmotnosti příjemce	> 3.0 x 10 <sup>6</sup> /kg hmotnosti příjemce
množství CD3+ buněk/kg hmotnosti příjemce	dle transplantáčního centra
životnost leukocytů	> 90 %
sterilita	sterilní
protilátky anti- HIV, p24 antigen	negativní screeningovou zkouškou
HBsAg	negativní screeningovou zkouškou
protilátky anti- HBc	negativní screeningovou zkouškou
protilátky anti- HCV	negativní screeningovou zkouškou
syfilis: SYPH	negativní screeningovou zkouškou

P.4.3. Bližší postupy pro hodnocení kvality produktu jsou uvedeny v SOP CNRDD/P05 Posuzování kvality štěpu a CNRDD/P06 Testování sterility produktu.

## P.5. Skladování

P.5.1. Vaky s odebranými krvetvornými buňkami musí být po celou dobu odběru, zpracování a skladování označeny takovým způsobem, který umožňuje jednoznačnou identifikaci dárce a odběru.

P.5.2. Do doby transportu se produkty musí skladovat v lednici při teplotě +2 až +8 °C. Teplota lednice musí být kontinuálně monitorována a vybavena alarmem. Musí se zabránit zkřížené kontaminaci s jinými produkty.

P.5.3. Během skladování dochází k sedimentaci krevních elementů ve vaku. Po vyjmutí vaku provedeme opatrné roztřepání buněk do homogenního stavu.

P.5.4. V lednici nesmí být současně skladovány jakékoliv toxické nebo agresivní reagenty nebo biologický materiál, který není v uzavřeném systému.

P.5.5. Maximální expirační doba produktů je 48 hod od ukončení odběru. Do této doby musí být krvetvorné buňky zpracované (aplikované, kryokonzervované atd.).

## **P.6. Distribuce**

P.6.1. Při vydání produktu k distribuci musí být všechny údaje v doprovodné dokumentaci a na štítcích zkontrolovány dvěma pracovníky odběrového centra. Další kontrolu provádí kurýr přebírající krvetvorné buňky.

P.6.2. Postup při distribuci buněk včetně potřebné dokumentace doprovázející produkt popisuje SOP CNRDD/P7 Vydání produktu k aplikaci.

P.6.3. Každý vak musí být označen štítkem pro distribuci a umístěn do sekundárního obalu nepropustného pro tekutiny. Sekundární obal musí být označen štítkem pro značení sekundárního obalu.

P.6.4. Štítek pro distribuci musí být schválen odpovědnou osobou odběrového centra a musí být kompatibilní se standardem ISBT128

P.6.4.1. Štítek musí obsahovat následující údaje:

unikátní identifikační číslo produktu	kód dárce
název produktu (+ případný modifikátor)	identifikace odběrového centra
jméno příjemce/datum narození	doporučená skladovací teplota
datum (čas) odběru	identifikace tkáňového zařízení
přibližný objem ( $\pm 10\%$ )	krevní skupina dárce (ze dne odběru)
antikoagulant + objem	datum (čas) expirace
název a adresa transplantačního centra	prohlášení: „Do Not X-Ray.“ atd.
prohlášení: „Pouze pro použití u konkrétního příjemce.“	
prohlášení: „Nezařovat“ „Nepoužívat leukoredukční filtr“	
prohlášení: „Správně identifikuj příjemce a produkt“	

P.6.4.2. Produkty od dárců, kteří mají reaktivní výsledek některého testu na infekční onemocnění, musí být označeny varováním biologické nebezpečnosti a uvedením testu, který nevyhověl kritériím propuštění.

P.6.4.3. Varováním musí být označeny také produkty od dárců, u nichž nejsou k dispozici aktuální výsledky infekčního screeningu.

P.6.5. Způsob značení produktů popisuje detailně SOP CNRDD/P08 Značení produktů.

## **P.7. Transport**

P.7.1. Transplantáty z kostní dřeně se pro transport rozdělují do několika vaků o přibližně stejném objemu pro případ poškození jednoho z vaků.

P.7.2. Převážný box používaný pro transport krvevorných buněk musí splňovat následující kritéria:

P.7.2.1. Musí být vyroben z pevného materiálu odolného vůči mechanickému poškození.

P.7.2.2. Musí být schopen udržet požadovanou transportní teplotu minimálně po dobu 24 hodin ve všech ročních obdobích. Tato vlastnost musí být ověřena validací.

P.7.2.3. Doporučen je isothermální box s vakuovými stěnami a insertem, který lze nachladit v lednici na transportní teplotu.

P.7.2.4. Údaje, které musí být uvedeny na přepravním boxu pro transport produktu, definuje SOP CNRDD/P01 Transport produktu.

P.7.3. Podmínky transportu

P.7.4.3.1. Krvevorné buňky se transportují při teplotě skladování, tedy 2- 8 °C. Teplota nikdy nesmí klesnout pod 0 °C (buňky nesmí zmrznout).

P.7.3.2. Transport musí probíhat v souladu s platnými národními a mezinárodními předpisy – IATA a WHO.

P.7.3.3. Pro udržení transportní teploty nativního produktu se nesmí nikdy použít suchý led.

P.7.4. Postup při transportu

P.7.4.1. Pravidla pro transport produktů jsou definována v SOP ČNRDD/P01 Transport produktu.

P.7.4.2. Musí být vyvinuto maximální úsilí, aby krvevorné buňky byly dopraveny do transplantačního centra v nejkratším možném čase. Expirační doba nekryokonzervovaných krvevorných buněk je 48 hodin od ukončení odběru.

P.7.4.3. Krvevorné buňky musí být vždy převáženy zkušeným a vyškoleným kurýrem. Postupy, kterými se musí kurýr řídit během transportu, a požadavky na edukaci kurýra jsou stanoveny v SOP ČNRDD/P03 Kurýři - postupy a činnosti.

P.7.4.4. Maximální snahou kurýra musí být doručit krvevorné buňky (KB) do transplantačního centra (TC) bezpečně, včas a za požadovaných transportních podmínek (zejména teploty). Musí být zachována anonymita dárce a příjemce.

P.7.5. Sledování teploty během transportu

P.7.5.1. Teplota produktu musí být během transportu kontinuálně monitorována dle SOP ČNRDD/P02 Monitorování teploty produktu během transportu.

P.7.5.2. Transplantační centrum obdrží teplotní křivku jako doklad dodržení požadovaných teplotních podmínek transportu.

P.7.6. Nežádoucí události v průběhu transportu

P.7.6.1 Nežádoucí události vzniklé v průběhu transportu produktu se oznamují do transplantačního centra, do kterého jsou buňky přepravovány.

P.7.6.2. Na základě rozhodnutí vedoucího koordinačního centra se mohou některé události hlásit také do odběrového centra, které buňky odeslalo.

## P.8. Nežádoucí události a reakce

P.8.1. Všechny nežádoucí události a reakce vzniklé u dárce nebo příjemce se musí zaznamenávat.

P.8.2. Odběrové centrum musí závažné nežádoucí události a reakce vzniklé v průběhu odběru hlásit manažerovi kontroly kvality a koordinačnímu centru registru. Závažné nežádoucí reakce musí být nahlášeny také Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, pokud to charakter reakce naplňuje legislativně daná kritéria. Zodpovídá vedoucí lékař odběrového centra.

P.8.3. Hlášení reakcí dárce do databáze SEAR a SPEAR zajišťuje koordinační centrum na základě údajů poskytnutých manažerem kontroly kvality.

#### **P.9. Získávání informací z transplantačních center po aplikaci produktu**

P.9.1. Transplantační centrum musí poskytnout registru informace o kvalitě přijatého produktu, jeho případné manipulaci a aplikaci.

P.9.2. Transplantační centrum musí informovat koordinační centrum registru o všech závažných nežádoucích reakcích vzniklých u příjemce v souvislosti s podáním transplantátu. Koordinátor registru následně informuje vedoucího lékaře odběrového centra a společně stanoví nápravná opatření.

## **Q. SLEDOVÁNÍ PACIENTA A DÁRCE**

### **Q.1. Sledování dárce po odběru kostní dřeně /KD/ a periferních krvevorných buněk /PKB/**

Q.1.1. Po darování KD a PKB musí být ověřen dobrý zdravotní stav dárce před propuštěním z odběrového centra lékařem odběrového centra. Odběrové centrum musí ihned písemně informovat KC ČNRDD o propuštění dárce. KC ČNRDD požádá dárcovské centrum o sledování dárce tak, aby lékař dárcovského centra mohl do určené doby navázat kontakt s dárce /formulář CNRDD Q01/.

Q.1.2. Krátkodobé sledování dárce v prvním roce po odběru musí probíhat v termínu 1 týden, 1 měsíc, 6 měsíců a 1 rok po odběru. Dlouhodobé sledování každý rok v termínech 2 roky až 10 let po odběru.

Celková doba sledování musí být tedy 10let. Pokud dárce není kompletně bez potíží, sledování musí pokračovat. Sledování po DLI probíhá pouze v intervalu 6 měsíců po odběru.

Q.1.3. Lékař dárcovského centra musí koordinovat průběh sledování dárce. Sledování dárce probíhá telefonicky, písemně/ formulář CNRDD Q03, CNRDD Q04/, v případě odběru PKB nutno provést i fyzikální a laboratorní vyšetření lékařem tímto pověřeným /formulář CNRDD Q02/. Dle Zákona č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů musí být po půl roce od obou způsobů odběru provedeno vyšetření infekčních markerů. Všechny údaje o sledování musí lékař dárcovského centra kompletovat a zakládat do složky dárce. V případě nežádoucí události či závažné nežádoucí události související s odběrem buněk, hlásí DC ČNRDD tuto událost manažeru kvality /kapitola F OM/.

Q.1.4. V případě, že má dárce jakékoliv potíže, musí být doporučen na odpovídající pracoviště a musí mu být zajištěna odpovídající lékařská péče.

Q.1.5. Pokud je u dárce zjištěno onemocnění, které by mohlo mít vliv na zdravotní stav příjemce, KC ČNRDD musí informovat písemně příslušné transplantační centrum /formulář CNRDD Q06/

Q.1.6. Pokud je u dárce zjištěno onemocnění, které by mohlo mít vliv na případné druhé darování, KC ČNRDD musí informovat písemně příslušný registr /formulář CNRDD Q06/

Q.1.7. Všechny závažné komplikace musí manažer kvality ČNRDD hlásit do Státního ústavu pro kontrolu léčiv a do registru SEAR WMDA dle WMDA standard.

Q.1.8. Elektronické záznamy sledování všech dárců jsou vedeny v programu CEDAR. Zde jsou uložena data dárců od vstupu do ČNRDD až po ukončení sledování po odběru krvevorných buněk. Zodpovědnost za zadávání do databáze má vždy lékař dárcovského centra, postupuje dle manuálu k programu CEDAR, který musí být v každém DC k dispozici. Za údržbu databáze včetně pravidelného zálohování všech dat je zodpovědná dle smlouvy s ČNRDD ZČU.

### **Q.2. Sledování pacienta po transplantaci**

Pro pravidelné sledování pacientů není jednoznačná politika, toto sledování probíhá pouze formulářem k hodnocení štěpu /ČNRDD P07: Evaluation of product/.



## 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		<b>Výroční revize, změny uvedeny ve formuláři E13.Vznik verze 03.</b>
01.01.2014	Steinerová/KS		<b>Výroční revize, změny uvedeny ve formuláři E13.Vznik verze 04.</b>
01.09.2016	Steinerová/KS		<b>Výroční revize, změny uvedeny ve formuláři E13.Vznik verze 05.</b>
20.01.2018	Steinerová/KS		<b>Výroční revize, změny uvedeny ve formuláři E13.Vznik verze 06.</b>
20.1.2020	Steinerová/KS		<b>Výroční revize, beze změn.</b>
20.3.2021	Steinerová/KS		Přepracována kapitola M – IT (viz formulář E13, změny označeny <b>modře</b> ), vznik verze 07.

\* silně vyznačeny pravidelné výroční revize