

25 let Českého národního registru dárců dřeně (ČNRDD) a Nadace pro transplantace kostní dřeně

Jindra P.^{1,2}

¹Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

²Český národní registr dárců dřeně, Plzeň

Transfúze Hematol. dnes, 23, 2017, No. 4, p. 223–227

SOUHRN

Letos uplyne 25 let od založení Nadace pro transplantace kostní dřeně, která vznikla s primárním (úspěšně splněným) cílem, vybudovat nestátní registr dobrovolných dárců krevetvorných buněk – Český národní registr dárců dřeně (ČNRDD). Tato organizace se sídlem v Plzni je tvořena sítí 10 dárcovských center po celé republice a více než 40 náborovými centry. Za čtvrtstoletí své existence se stala jedním z největších registrů ve střední a východní Evropě, jako jediný v tomto regionu a 4. na světě, který má od roku 2005 plnou akreditaci WMDA (World Marrow Donors Association), již 2krát úspěšně obhájil. V současnosti disponuje databází více než 73 000 dárců s mediánem věku 33 let, v počtu odběrů na počet dárců patří globálně mezi nejefektivnější registry. Za dobu své existence registr našel dárce pro 1 471 nemocných (z toho 637 vlastních dárců a zbytek ze zahraničí). Význam ČNRDD pro nepříbuzenský transplantační program v ČR dokládá to, že každoročně zajišťuje takřka 2/3 celorepublikově provedených nepříbuzenských transplantací ve všech alogenních transplantačních centrech ČR.

KLÍČOVÁ SLOVA

historie ČNRDD – aktuální parametry – výsledky ČNRDD – ČNRDD v globálním kontextu

SUMMARY

Jindra P.

25 years of the Czech National Marrow Donors Registry (CNMDR) and the Bone Marrow Transplant Foundation

This year will mark the 25th anniversary of the Bone Marrow Transplant Foundation, which was established with the primary, successfully accomplished, goal of setting up a build a non-governmental registry of volunteer hematopoietic stem cell donors – the Czech National Marrow Donor Registry (CNMDR). This organization, based in Pilsen, consists of a network of 10 donor centres across the country and more than 40 recruitment centres. During its existence, it has become one of the largest registers in Central and Eastern Europe, the only one in the region and the fourth in the world. Since 2005, it has held full accreditation of the World Marrow Donors Association (WMDA) and has twice successfully defended this. At present, the database has over 73,000 patients with a median age of 33 years and the number of donations per donor ranks is among the most effective registries. During its existence, it was able to find donors for 1 471 patients (of which 637 were its own donors and the rest came from abroad). The significance of the CNDDR for the unrelated transplant program in the Czech Republic is illustrated by the fact that it annually facilitates almost 2/3 of all unrelated transplants performed in the Czech Republic.

KEY WORDS

history of the CNMDR – actual parameters – result of the CNMDR – CNMDR in the global context

ÚVOD

V letošním roce tomu bude 25 let od zahájení činnosti prvního nestátního registru dobrovolných nepříbuzných dárců krevetvorných buněk (KB) v postkomunistických zemích.

Při této příležitosti je vhodné vzpomenout historii a úspěchy této aktivity, v té době v zemích střední a východní Evropy výjimečné. Unikátní v tom, že se jednalo o aktivitu celorepublikovou (tj. od počátku založenou na aktivní celorepublikové spolupráci sítě

dárcovských center a dobrovolníků) a současně aktivitu nestátní, spoléhající (podobně jako první registr na světě – Anthony Nolan) primárně na podporu charitativní – zejména Nadace pro transplantace kostní dřeně.

STRUČNÁ HISTORIE

Český národní registr dárců dřeně byl založen jako jedna z aktivit Nadace pro transplantace kostní dřeně v roce 1992 z podnětu rodin nemocných s těžkými hemato-onkologickými onemocněními. Tím, kdo tuto ideu vymyslel a nakonec i zrealizoval, byl tehdejší primář Hematologicko-onkologického oddělení Fakultní nemocnice Plzeň MUDr. Vladimír Koza (1954–2012). Po konzultacích s řadou zahraničních registrů na přelomu let 1991–1992 vypracovala na jaře 1992 Nadace pro transplantace kostní dřeně návrh programu dobrovolného dárcovství KB, který byl předložen k diskusi řadě transfuzních stanic, HLA laboratoří, transplantačních center v ČR, výboru České hematologické společnosti a lokální etické komisi. Dne 25. 4. 1992 byla na ustavující schůzi v Praze přijata první ucelená verze pracovních standardů registru a vytvořena síť center dárců v jednotlivých krajích ČR, ochotných ke spolupráci a naplňujících potřebná kritéria programu. Takto shrnuté v několika větách vypadá založení ČNRDD velmi jednoduše, nicméně opak byl pravdou. Za všemi praktickými organizačními kroky k realizaci projektu však stálo v podstatě úsilí jediného člověka – primáře MUDr. Vladimíra Kozy, který sám ve volném čase objížděl celou republiku a přesvědčoval transfuzní oddělení i centrální instituce o smysluplnosti a proveditelnosti myšlenky. Jestliže transfuzní oddělení přijala myšlenku vesměs pozitivně, centrální instituce – především Ministerstvo zdravotnictví mělo zpočátku pohled nega-

tivní, což dokládá dopis z června 1992 (obr. 1). Aktivitu totiž s ohledem na souběžně založený, ze státního rozpočtu financovaný registr v pražském IKEMu, vnímalo jako kontraproduktivní. Jednalo se však o nestátní aktivitu, proto nemohlo toto stanovisko formálnímu založení registru zabránit, nicméně mohlo ohrozit nezbytnou celorepublikovou spolupráci s transfuzními odděleními. V této situaci byla klíčová podpora Ústavu imunologie a alergologie FN Olomouc, jmenovitě doc. MUDr. Adély Bártové, jejíž morální i odborná autorita na poli imunogenetiky byla pro transfuzní stanice zárukou kvality, proveditelnosti a životaschopnosti předloženého programu.

Nadace tak mohla se zakládajícími centry v Českých Budějovicích, Hradci Králové, Mostu, Plzni, Olomouci, Ostravě a Ústí nad Labem uzavřít vzájemné smlouvy, podle nichž byl od září 1992 zahájen nábor, HLA typizace dobrovolných dárců a ukládání dat do databáze s tehdejšími názvem Centrální registr dárců kostní dřeně (CRDKD).

V roce 1993 se CRDKD zapojil do mezinárodní spolupráce prostřednictvím celosvětové sítě Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) a v roce 1997 podepsal smlouvu o vzájemné spolupráci s Národním programem dárců dřeně USA (NMDP). Od roku 2010 vstupuje ČNRDD do automatického integrovaného evropského komunikačního systému EMDIS (European Marrow Donor Information System).

V důsledku nového Nadačního zákona, měnící dosavadní postavení nadací musel být registr oddělen od Nadace, a proto byl 1. ledna 1999 registr transformován do formy obecně prospěšné společnosti pod názvem Český národní registr dárců dřeně (ČNRDD). Nadace pro transplantace kostní dřeně si ponechala ve svém statutu jako jeden z hlavních cílů podporu dobrovolného dárcovství KB a zůstala hlavním finančním garantem celého programu.

Od roku 2000 došlo k postupnému uzavírání smluv se zdravotními pojišťovnami, které začaly poprvé hradit část nákladů, spojených s vyhledáváním a odběry nejvhodnějších dárců z databáze registru pro konkrétní pacienty. Samotný rozvoj registru a s ním spojené náklady na získávání nových dobrovolných dárců a jejich HLA vyšetření však nadále zůstávají závislé na grantovém programu Nadace pro transplantace kostní dřeně. V průběhu let došlo k dalšímu rozšíření spolupracujících dárcovských center ČNRDD o centra v Brně, ÚVN Praha-Střešovice a Liberci, na aktuální počet deset. Pro efektivnější nábor dárců byla od roku 2013 zahájena spolupráce i s menšími regionálními transfuzními odděleními formou tzv. Náběrových center, jejichž síť aktuálně čítá více než 40 těchto subjektů.

MUDr. Martin Bojar, CSc.
Ministr zdravotnictví České republiky

Průkazní nemocnice v Plzni - Archivní ředitelství

DOŠLO - 8 -06- 1992

Č.j. SM/Du

V Praze dne 2. června 1992

Vážený pane řediteli,

obracím se na Vás s naléhavou prosbou, abyste mě informoval o okolnostech a důvodech, které vedou pana primáře Kozu k tomu, že přistoupil k budování širšího registru dárců kostní dřeně.

Byl jsem informován ze dvou míst o tom, že ve Fakultní nemocnici v Plzni se rozvíjí aktivita, jejíž důsledky nepovažuji za vhodné a rád bych od Vás obdržel zdůvodnění a ekonomickou rozvahu o tom, z čeho hodláte činnost registru HLA podporovat.

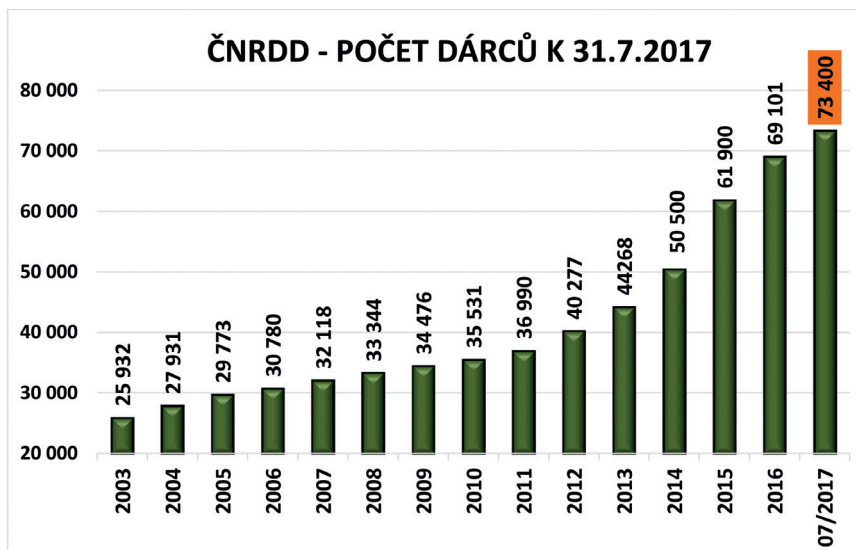
Obr. 1. Negativní stanovisko MZd k zakládání registru v červnu 1992

ČNRDD od počátku ve všech svých činnostech kladl zásadní důraz na kvalitu.

Proto jako 4. registr na světě v březnu 2005 podstoupil akreditaci Světové asociace dárců dřeně WMDA (World Marrow Donors Association), kterou již 2krát úspěšně obhájil (2010 a 2014). V současnosti má jako jediný registr střední a východní Evropy tzv. „plnou“ („full“) akreditaci značící, že vyhovuje všem, i těm nejprísnejším požadavkům na kvalitu všech jeho činností. Dárci jsou HLA typizováni výhradně v laboratorích akreditovaných Evropskou federací pro imunogenetiku (EFI), jejich odběry s následnou péčí jsou smluvně zajištěny Hematologicko-onkologickým oddělením FN Plzeň, které má jako jediné v ČR i v regionu východní Evropy mezinárodní tzv. JACIE akreditaci. To garantuje maximální bezpečnost pro každého dárce podstupujícího proceduru darování KB a současně bezpečný a kvalitní štěp pro každého příjemce.

AKTUÁLNÍ PARAMETRY ČNRDD

Registr v současnosti (k 31. 7. 2017) disponuje databází více než 73 000 dárců. Kvalitu registru není ale možné odvozovat pouze od počtu registrovaných dárců (přestože jde o veličinu zásadní), ale i od věkového složení a úrovně HLA typizace registrovaných dárců. Dosavadní zkušenosti jednoznačně prokazují, že nejlepší výsledek nepřibuzenské transplantace zaručuje její včasné provedení (což usnadňuje maximální shoda již při předběžném vyhledávání) a je-li dárce mladší 35 let [1, 2]. Logicky nejlépe tento úkol splní registry disponující velkým počtem podrobně HLA typizovaných dárců a s nízkým mediánem věku dárců. ČNRDD v tomto směru patří k nejkvalitnějším světovým registrům. Má více než 95 % dárců typizovaných na všechny 3 základní HLA lokusy, z nichž více než 1/3 je typizována kompletně na všech 5 základních transplantačních lokusů. Od roku 2015 jsou již všichni nově registrovaní dárce typizováni maximálním rozlišením (metodika NGS), dokonce na 6 HLA lokusů (včetně DPB1). Nábor nových dárců se v posledních 5 letech pohybuje mezi 5 000–10 000/rok, přičemž jich vyřazuje – obvykle kvůli věku – pouze 500–1000. Recentní vývoj databáze s prudkým nárůstem v posledních letech ukazuje graf 1. Medián věku dárců je 33 let, což ho řadí k registrům s největším podílem mladých dárců (např. švýcarský



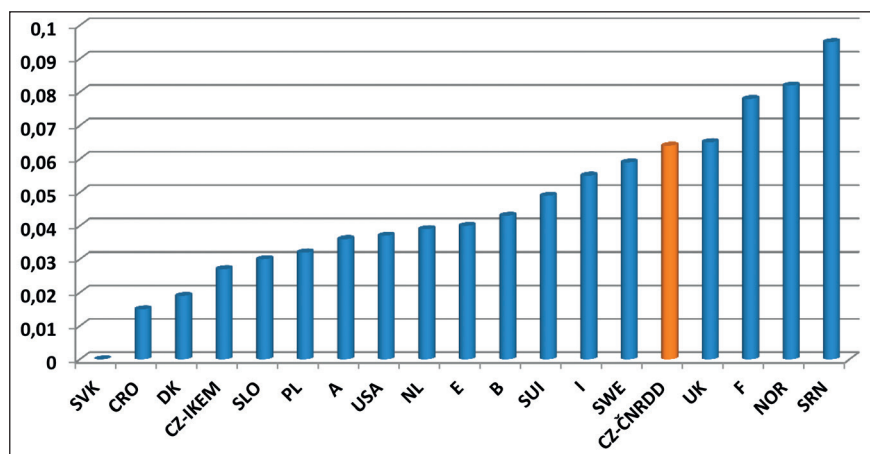
Graf 1. Vývoj databáze dárců ČNRDD od roku 2003

registr má medián věku dárců > 40 let). Více než desetinásobný rozdíl mezi počtem vyřazených a zařazených dárců (viz výše) dokládá správnou a efektivní náborovou strategii ČNRDD, tj. zaměření na mladé dárce s limitem 35 let věku.

VÝSLEDKY ČNRDD

Je vcelku známou skutečností, že první nepřibuzenská transplantace v ČR s českým dárce byla právě s dárce z ČNRDD a byla provedena rok po založení registru (červenec 1993). To byl však jen začátek. Za dobu existence ČNRDD darovalo KB již celkem 637 dárců, z toho 440 odběrů bylo pro pacienty v ČR a 197 pro zahraniční pacienty. Navíc dalších 90 dárců darovalo vícekrát, obvykle dárcovské lymfocyty (DLI).

Stejně významnou část činnosti ČNRDD však tvoří i vyhledávání dárců a organizace transportu KB od dárců ze zahraničních registrů pro české pacienty bez dárce v registrech českých. ČNRDD je výhradním registrem zajišťujícím tuto činnost v transplantačních centrech v Plzni, Hradci Králové a Olomouci, zčásti se podílí i na programu centra v Brně. Za dobu existence vyhledal registr zahraničního dárce a zajistil dovoz KB pro 834 českých pacientů. Celkem tedy ČNRDD k 31. 7. 2017 našel dárce pro 1 471 pacientů. Zásadní přínos ČNRDD pro program transplantací KB v ČR ilustrují data z roku 2016, kdy bylo celorepublikově provedeno celkem 170 nepřibuzenských transplantací, přičemž ČNRDD zajišťoval většinu těchto výkonů, z toho téměř ve 20 % se jednalo o vlastního dárce ČNRDD.



Graf 2. Srovnání efektivity ČNRDD a vybraných světových registrů (procentní podíl odebraných dárců k celkovému počtu dárců v databázi) v roce 2016

(data podle WMDA annual report 2016)

ČNRDD V GLOBÁLNÍM KONTEXTU

Efektivita registru je dána především podílem počtu darování (odběrů KB) k celkovému počtu dárců a přímo odráží kvalitu poolu dárců registru. Transplantační centra vybírají optimálního dárce (tedy mladého, s nejlepší shodou a rychlou dostupností) bez ohledu na národnost, proto je dalším nepřímým ukazatelem kvality registru podíl odběrů KB z registru pro příjemce ve stejné zemi k celkovému počtu nepříbuzenských transplantací provedených v dané zemi (tzv. podíl „národních“ dárců). V roce 2016 byla efektivita ČNRDD 0,064 (44 odběrů při 69 000 dárcích), což ho řadilo mezi prvních 20 registrů na světě. Podíváme-li se na efektivitu registrů srovnatelných zemí, je ČNRDD zřetelně nadprůměrný (graf 2). Podobně lichotivé je i srovnání podílu národních dárců. Jestliže v celé ČR bylo v roce 2016 s národním dárce provedeno 17,5 % nepříbuzenských transplantací (z toho bylo 93 % zajištěno dárce ČNRDD, zbylých 7 % s dárce z CSCR při IKEM), ve srovnatelných, dokonce ekonomicky silnějších zemích bylo těchto transplantací provedeno mnohem méně, což dokumentuje graf 3.

ZÁVĚR

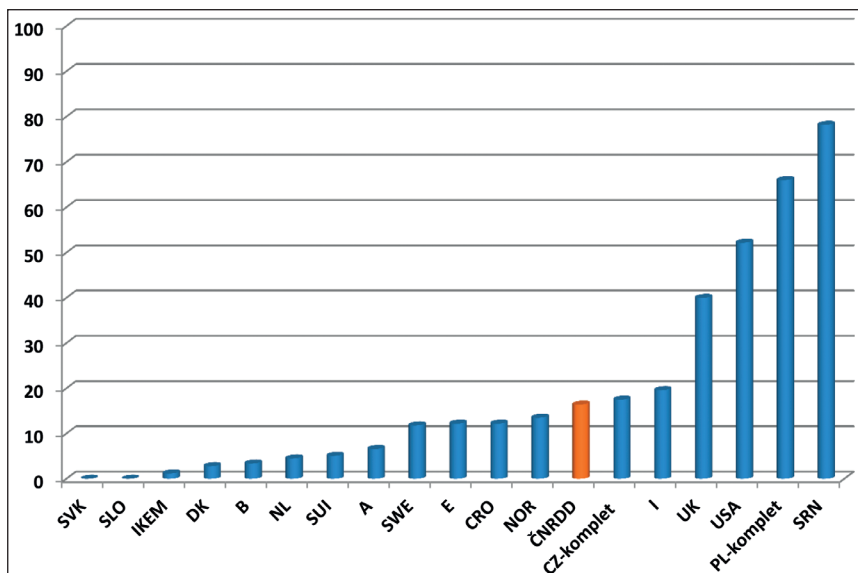
Dosažení zmíněných úspěchů by jistě potěšilo bohužel předčasně zesnulého zakladatele Nadace a po dobu 20 let vedoucího lékaře registru – primáře MUDr. Vladimíra Kozu.

V úvodu jsem zmínil historické negativní stanovisko MZD k založení nestátního registru dobrovolných nepříbuzných dárců, kdy aktivitu primáře Kozy vnímalo jako škodlivou a síly tříštil. Historie ukázalo, že tento názor byl mylný. Existence 2 registrů a zdravá rivalita mezi nimi naopak zvýšily počet dárců pro české pacienty. Úspěchy a renomé ČNRDD a Nadace pro transplantace kostní dřeně po 25 letech od jejich založení je nutno považovat především za společný úspěch všech spolupracujících dárcovských a náborových center, jejichž síť pokrývá celou Českou republiku. Jim a každému z oněch více než 73 000 dárců patří velký dík! Věříme,

že tato úspěšná spolupráce bude pokračovat minimálně další čtvrtstoletí a že co nejdříve budeme moci děkovat již 100 000 dárcům.

LITERATURA

1. Lowndes RN, Shaw BE. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 210–219.
2. Collman C, Soellman SR, Zhang MJ et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. Blood 2016; 127: 260–267.



Graf 3. Podíl (procentní) transplantací s „národním“ dárce k celkovému počtu nepříbuzenských transplantací ve vybraných státech v roce 2016

(data podle WMDA annual report 2016)

3. World Marrow Donor Association. Available at www.wmda.info
(accessed on 1. Aug 2017)

Poděkování

Všem spolupracovníkům na všech dárcovských a ná-
běrových centrech, všem dárcům.

Práce byla podpořena grantem TA ČR TA04010727

Doručeno do redakce dne 28. 8. 2017.

MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.

Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: jindra@fnplzen.cz