

25 let nepříbuzenského darování krvetvorných buněk

Jindra P.^{1,2,3}

¹Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

²Český národní registr dárců dřeně, Plzeň

³Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Česká republika

Transfuzie Hematol. dnes, 25, 2019, No. 1, p. 20–24

SOUHRN

Založení registrů nepříbuzných dárců krvetvorných buněk (KB), následný vzestup jejich počtů, propojení jednotlivých národních databází, ale především nelimitovaný přístup pro všechna transplantační centra, je možno skutečně považovat za klíčový faktor pro globální rozvoj nepříbuzenského darování KB. Aktuálně je pro pacienty bez dárce v rodině celosvětově k dispozici více než 32 milionů nepříbuzných dárců, z nich je každoročně využito více než 18 000. Přibližně v polovině případů pochází dárce z jiného státu než příjemce. V České republice (ČR) je možno více než 25 let využívat služeb 2 registrů nepříbuzných dárců KB – Českého národního registru dárců dřeně (ČNRDD) v Plzni a Českého registru dárců krvetvorných buněk (ČRDKD) v Praze. Oba disponují databází více než 110 000 dárců (82 000 ČNRDD, 31 000 ČRDKD) s ročním nárůstem o 10–13 000. Registry jsou propojeny s celosvětovou databází dárců a každoročně poskytnou KB pro 40–50 pacientů z ČR i zahraničí. 15–20 % nepříbuzensky transplantovaných českých nemocných získá štěp od „národního“ dárce. Od zahájení činnosti obou registrů darovalo KB 820 dárců (680 ČNRDD/140 ČRDKD) a příjemci byli většinou (cca v 70 %) čeští pacienti. Dárce z ČR darovali KB pacientům z 5 kontinentů, a to i z tak vzdálených zemí jako jsou například Austrálie či Argentina. Oba registry mají mezinárodní certifikaci (ČRDKD) či přímo akreditaci (ČNRDD), což garantuje maximální bezpečnost pro každého dárce podstupujícího proceduru darování KB a také bezpečný a kvalitní štěp pro každého příjemce. Registry navíc dál intenzivně pracují na zkvalitnění svých databází (zaměření na mladé dárce, vysoká úroveň HLA typizace). Úspěchy a renomé programu dárcovství KB v ČR, kterých bylo dosaženo za více než čtvrtstoletí od založení ČNRDD a ČRDKD, je nutno považovat především za společný úspěch celorepublikové sítě spolupracujících dárcovských a náborových center.

KLÍČOVÁ SLOVA

transplantace – nepříbuzenské dárcovství – dárce – registry

SUMMARY

Jindra P.

25 years of unrelated stem cells donation

The creation of registers of unrelated donors, the subsequent increase in donor counts with linkage of individual national databases and, above all, unlimited access for all transplant centres can indeed be considered key factors in the global development of unrelated hematopoietic stem cell donation, enabling searching among millions of potential donors worldwide. More than 32 million unrelated donors are currently available and more than 18,000 transplants are carried out annually, with around half of the donors coming from a state other than the recipient. For the past 25 years, the Czech Republic has had two registers of unrelated hematopoietic cell donors – the Czech National Marrow Donor Register (CNMDR) in Pilsen and the Czech Stem Cell Registry (CSCR) in Prague. Both databases have more than 110,000 donors (82,000 CNMDR, 31,000 CSCR), with 10–13 000 accrued annually. The registers are connected to the global donor database and annually provide stem cells for 40–50 patients from the Czech Republic and abroad. In the case of the Czech Republic, this represents 15–20% of transplants with a "national" donor. In total, 820 donors (680 CNMDR / 140 CSCR) donated stem cells since the two registries were established. The majority (about 70%) were for Czech patients. Donors from the Czech Republic have donated to patients from 5 continents, including even distant countries such as Australia and Argentina. Both registers have an international certification (CSCR) or full accreditation (CNMDR), which guarantees maximum safety for each donor undergoing stem cells donation and, at the same time, a safe and high-quality graft for each recipient. Moreover, the two registers continue to work intensively on improving their databases (focus on young donors, high level of

HLA typing). The achievements and reputation of the HSC donation program in the Czech Republic for more than a quarter of a century since the founding of the CNMDR and the CSCR represent the joint success of all cooperating donor and recruitment centres whose network covers the whole Czech Republic.

KEY WORDS

transplantation – unrelated donation – donors – registries

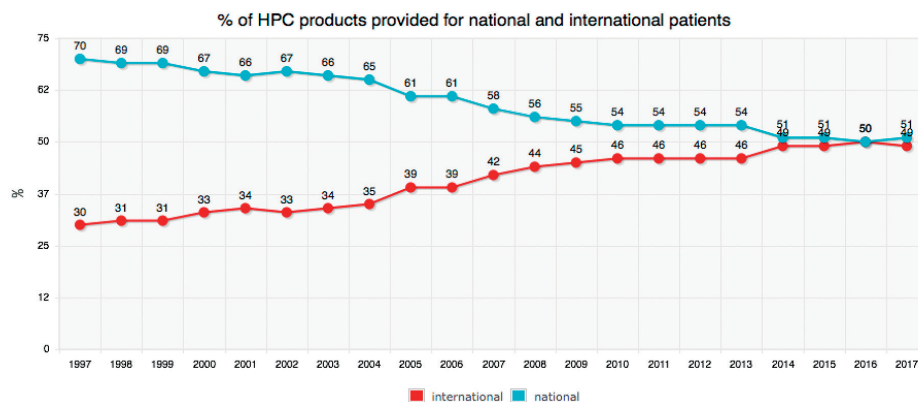
ÚVOD

Transplantace alogenních KB je jednou z medicínsky nejsložitějších a nejunikátnějších procedur v medicíně. Přestože byl první pokus s infuzí kostní dřeně proveden již před 80 lety [1], do 80. let minulého století zůstávala procedurou víceméně experimentální. To, že je v současnosti standardním léčebným postupem, způsobil mimo jiné především dva faktory – pokroky v imunogenetice a rozvoj registrů nepřibuzných dárců KB. Ty učinily transplantaci KB dostupnou i pro pacienty bez dárce v rodině. Pokroky v imunogenetice s preciznějším stanovením HLA shody pak zásadně zlepšily výsledky nepřibuzenských transplantací. V současnosti tak nalezneme dobře shodného nepřibuzného dárce pro 90 % pacientů kavkazoidního etnika (tedy i českých pacientů) a výsledky těchto transplantací jsou srovnatelné s přibuzenskými (HLA genoidentickými) [2–4]. Následující sdělení se bude zabývat rozvojem programu nepřibuzenského dobrovolného darování KB v uplynulém čtvrtstoletí, a to jak globálně, tak i v kontextu ČR.

HISTORIE A SOUČASNÝ ROZVOJ NEPŘIBUZENSKÉHO DÁRCOVSTVÍ A REGISTRŮ – GLOBÁLNÍ DATA

Když v roce 1973 v New Yorku mladý chlapec dostal opakované infuze kostní dřeně od dárce z krevní banky v Dánsku, který byl identifikován jako potenciální „match“, jednalo se o víceméně nahodilý, neúspěšný a nepublikovaný experiment (D. Confer, osobní komunikace 2014). Pro systematické využití nepřibuzných dárců v transplantačním programu byla nezbytná jejich databáze (registr). První registr nepřibuzných dárců byl založen v roce 1974 Anglii z iniciativy Shirley Nolanové, maminky nemocného chlapce Anthonyho bez dárce v rodině (tzv. Anthony Nolan Bone Marrow Donor Register).

Přestože Anthony nikdy dárce nenalezl a zemřel v 7 letech v roce 1979, v témže roce byla v Seattle provedena první úspěšná nepřibuzenská transplantace u pacientky s leukémií [5]. Pacientka sice zemřela po 2 letech na relaps leukemie, nicméně, podobně jako paní Nolanová, její rodina pokračovala v iniciativě a úsilí založit národní registr nepřibuzných dárců v USA (byl posléze založen v roce 1986). Ještě v 80. letech následovaly další registry (např. v Rakousku, Nizozemsku). Nicméně s ohledem na HLA diverzitu a tehdejší relativně malou velikost národních registrů (každý čítal pouze několik tisíc dárců) byla pravděpodobnost nalezení dárce velmi malá, a proto profesor Jon van Rood zrealizoval v roce 1988 myšlenku jejich propojení ve formě celosvětové databáze „Bone Marrow Donors Worldwide“ (BMDW). Ta zprvu vycházela ve formě jakýchsi „Žlutých stránek“, které byly počátkem 90. let nahrazeny „floppy“ disky a pak online dostupnou databází, která v mnohokrát zdokonalené a průběžně aktualizované formě funguje dodnes [6]. Založení BMDW, následný takřka exponenciální rozvoj databáze a především nelimitovaný přístup pro všechna transplantační centra, je možno skutečně považovat za klíčové faktory pro globální rozvoj nepřibuzenského darování KB. Rozvoj a internacionalizaci tohoto programu ilustruje několik následujících údajů z výročních zpráv WMDA (World Marrow Donors Association) [7]:



Graf 1. Trend nepřibuzenských transplantací s národním a mezinárodním dárce
Převzato z výroční zprávy WMDA 2017 [4]

- V roce 1993 tato databáze zahrnovala pouhých 1 680 000 dárců z 26 registrů (celkem 25 zemí), k 1. 9. 2018 je pro pacienty k dispozici více než 32 500 000 dárců v 79 registrech z více než 50 zemí.
- V roce 1997 bylo celosvětově provedeno celkem pouze 3146 odběrů KB od nepřibuzného dárce. V roce 2017 bylo těchto odběrů provedeno již 18 256.
- V roce 1997 bylo 70 % celosvětově provedených nepřibuzenských transplantací provedeno od „národního“ dárce (ze stejné země jako příjemce). V roce 2017 pak bylo již 49 % nepřibuzenských transplantací – tedy takřka každá druhá – provedeno od dárce z jiné země než pacient. Vývoj je přesvědčivě doložen na grafu 1.

HISTORIE REGISTRŮ A NEPŘIBUZENSKÉHO DÁRCOVSTVÍ – DATA ČESKÉ REPUBLIKY

Program nepřibuzenského dárcovství byl samozřejmě v 80. letech minulého století ovlivněn tehdejší izolací ČR v důsledku komunistického režimu, kdy myšlenka jakéhokoliv registru nepřibuzných dárců s nutností mezinárodní spolupráce byla utopií. Stejně tak iluzorní byla myšlenka na provedení transplantace od nepřibuzného dárce z registru, neboť registry existovaly pouze v nekomunistických vyspělých zemích. Ještě v prvních letech po revoluci se nepřibuzenské transplantace prováděly v zahraničí a dárce i prostředky na vlastní transplantaci se sháněly osobní iniciativou pacientů (organizací sbírek apod.). Nicméně překvapivě brzy (zvláště ve srovnání s dalšími postkomunistickými státy) byl zahájen program dobrovolného nepřibuzenského darování KB i v ČR (respektive tehdy ještě Československu). V roce 1991 vznikl z iniciativy doc. MUDr. Evy Ivaškové v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) Český registr dárců kostní dřeně, dnes Český registr dárců krvetvorných buněk (dále ČRDKB). O rok později – v roce 1992 – byl MUDr. Vladimírem Kozou založen v Plzni Centrální registr dárců kostní dřeně, dnes Český národní registr dárců dřeně (ČNRDD). Každý z nich byl založen na odlišné filozofii. Pražský ČRDKB byl součástí příspěvkové organizace Ministerstva zdravotnictví IKEM a jeho náborová činnost i přes pozdější rozšíření byla primárně směřována do Prahy a bezprostředního okolí. Naproti tomu plzeňský ČNRDD je nestátní obecně prospěšnou společností, jeho činnost je financována charitativně (především prostřednictvím Nadace pro transplantaci kostní dřeně) či vlastní činností a od počátku působil celorepublikově. Založení 2 registrů nepřibuzných dárců kostní dřeně v ČR bylo zpočátku vnímáno nejednoznačně a spíše negativně. Zvláště Ministerstvo zdravotnictví tuto souběžnou činnost považovalo za

kontraproduktivní, škodlivou a síly tříšticí. Historie ukázala, jak byl tento názor mylný. Existence 2 registrů a zdravá rivalita mezi nimi naopak zvýšily počet dárců pro české pacienty a výrazně napomohly celorepublikovému rozvoji programu nepřibuzenských transplantací. Dnes tak mohou česká transplantáční centra hledat mezi více než 110 000 českými dárce, navíc s možností výběru organizování dovozu KB od zahraničního dárce z 2 zajišťujících subjektů.

Každý z registrů se krátce po založení napojil na světovou databázi dárců BMDW – Bone Marrow Donors Worldwide, nyní „Search&Match“) a v roce 1997 podepsal smlouvu o vzájemné spolupráci s největším světovým registrem, americkým NMDP (National Marrow Donors Program). Tím získali čeští nemocní přístup prakticky k celé světové databázi dárců. Oba registry mohou vyhledávat i pomocí automatického integrovaného evropského komunikačního systému EMDIS (European Marrow Donor Information System).

VÝSLEDKY PROGRAMU NEPŘIBUZENSKÉHO DÁRCOVSTVÍ V ČR

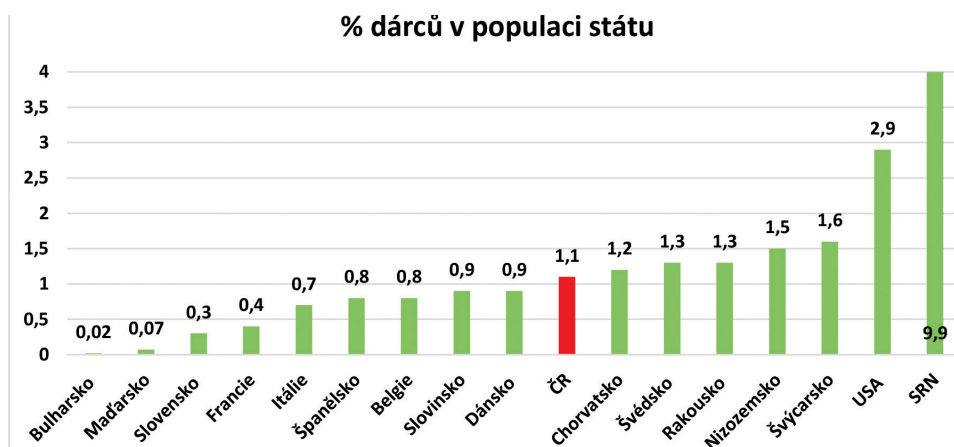
Následující konkrétní fakta dokládají, že i díky souběžné činnosti obou registrů je český program nepřibuzenských transplantací nadprůměrný a srovnatelný s nejrozvinutějšími státy, nejen v rámci regionu, ale i globálně.

K 1. 9. 2018 bylo v ČR registrováno celkem 113 000 potenciálních nepřibuzných dobrovolných dárců – 82 000 v plzeňském ČNRDD a 31 000 v pražském ČRDKB. Nábor nových dárců se v posledních 5 letech pohybuje mezi 10–13 000/rok (75 % ČNRDD, 25 % ČRDKB), přičemž každoročně jich je vyřazeno – obvykle kvůli věku – pouze cca 1 000. Počet registrovaných potenciálních dárců tak v ČR systematicky stoupá.

Zmíněné charakteristiky by však byly jen hrou čísel, pokud by se neodrazily v efektivitě registrů. Jejím primárním parametrem je počet dárců, kteří reálně darovali KB.

První nepřibuzenská transplantace v ČR od českého dárce byla provedena v červenci 1993 na Hematologicko-onkologickém oddělení v Plzni, dárce byl z plzeňského registru ČNRDD. Jednalo se tehdy o první odběr dobrovolného nepřibuzného dárce z registru v České republice. Následoval poměrně prudký rozmach odběrů českých dárců, kdy v poslední dekádě každoročně daruje 40–50 dárců (80–90 % ČNRDD/10–20 % ČRDKB).

Souhrnně od zahájení činnosti obou registrů darovalo KB 820 dárců (680 ČNRDD/140 ČRDKB), příjemcem byli většinou (z cca 70 %) čeští pacienti. Je jistě



Graf 2. Podíl registrovaných nepříbuzných dárců k populaci daného státu (data k 1. 9. 2018)

pozoruhodné, že dárce z ČR poskytli KB pacientům 5 kontinentů, mezi nimi i z tak vzdálených zemí jako jsou například Austrálie či Argentina.

PROGRAM NEPŘÍBUZENSKÉHO DÁRCOVSTVÍ ČR VE SVĚTOVÉM KONTEXTU

Objektivním ukazatelem úspěšnosti programu či myšlenky dobrovolného dárcovství KB v dané zemi je podíl dárců v registrech k celkové populaci dané země. V ČR je aktuálně v registrech zapsáno 1,1 % populace. Ve srovnání se státy jako je SRN či USA, kde je zapsáno takřka 10 %, respektive 3 %, se to nezdá mnoho. Nicméně jak ukazuje graf 2, v porovnání s ostatními evropskými, nejen postkomunistickými zeměmi je zřejmé, že penetrace myšlenky dobrovolného dárcovství KB je v české populaci spíše nadprůměrná (pro srovnání třeba Slovensko má v registru pouze 0,29 % populace). Lze tvrdit, že nemalou zásluhu na tom má již zmiňovaná souběžná existence dvou registrů a to, že jejich založení bylo a zůstává aktivitou spontánní a nikoliv aktivitou nařízenou shora státním aparátem.

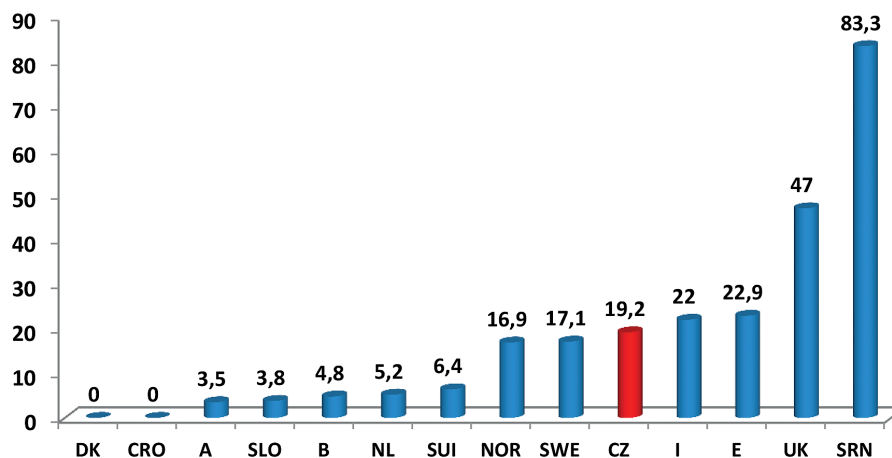
Kvalitu registru však není možno odvozovat pouze od počtu registrovaných dárců (přestože jde o veličinu zásadní), ale i od jejich věkového složení a zejména úrovně jejich HLA. Dosavadní zkušenosti jednoznačně prokazují výrazný příznivý vliv, pokud je transplantace provedena co nejrychleji (než je malignita pokročilá), je-li maximální HLA shoda

da a je-li dárce mladší 35 let [8, 9]. Je tedy logické, že nejlépe tento úkol splní registry disponující velkým počtem dobře HLA typizovaných dárců a s nízkým věkovým mediánem.

ČR v tomto směru disponuje jednou z nejkvalitnějších databází dárců v obou registrech. Většina z nich je typizována na všechny základní HLA antigeny (v případě ČNRDD dokonce cca 99 %) a dárce mají nízký věkový medián. Naprosto objektivním a neoddiskutovatelným

indikátorem celkové úrovně registru je prestižní mezinárodní WMDA certifikace s následnou akreditací. ČNRDD ji obdržel v roce 2005 jako 4. registr na světě a v září 2014 již podruhé obhájil plnou akreditaci, ČRDKD má od roku 2016 WMDA certifikaci. Tato skutečnost garantuje maximální bezpečnost pro každého dárce podstupujícího proceduru darování KB a současně bezpečný a kvalitní štěp pro každého příjemce. Mimochodem tuto akreditaci, respektive certifikaci nemá dosud žádný jiný registr z postkomunistických zemí.

Transplantační centra vybírají optimálního dárce (tedy mladého, s nejlepší shodou a rychlou dostupností), bez ohledu na národnost, je proto 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).



Graf 3. Podíl „národních“ dárců (v %) k počtu provedených nepříbuzenských transplantací v daném státu (2017)

JINDRA P.

Pro ČR toto srovnání vyznívá lichotivě, což dokumentuje graf 3. Jestliže v celé ČR bylo v roce 2017 od národního dárce provedeno 19 % nepříbuzenských transplantací (z toho bylo 93 % zajištěno dárce ČNRDD, zbylých 7 % dárce z ČRDKD), ve srovnatelných, dokonce ekonomicky silnějších zemích bylo těchto transplantací provedeno relativně mnohem méně. Je povzbuzující, že i přes dosažené úspěchy oba registry pokračují v intenzivním náborech a současně pracují na zlepšení profilů svých dárců, ať již ve smyslu cíleného zaměření na mladé dárce a zvýšení kvality vstupní HLA typizace (aktuálně jsou všichni nově registrovaní dárce typizováni na úrovni vysokého rozlišení ve všech 6 relevantních HLA lokusech).

ZÁVĚR

Zmíněné výsledky činností obou registrů by jistě potěšily jejich zakladatele, předčasně zesnulého primáře MUDr. Vladimíra Kozu a doc. MUDr. Evu Ivaškovou.

Úspěchy a renomé programu dárcovství KB v ČR za více než čtvrtstoletí od založení ČNRDD a ČRDKD je nutno považovat především za společný úspěch všech spolupracujících dárcovských a náborových center. Více než 110 000 dárců a přímý přístup k více než 32 milionům dárců celého světa rozhodně není málo ani v mezinárodním kontextu. Pro transplantační centra ČR je pozitivní zprávou, že pro většinu jejich nemocných nalezneme včas optimálního dárce KB. A to na počátku byla jen vize jednotlivců, kterou do současné podoby rozvinulo systematické úsilí desítek profesionálních a dobrovolných spolupracovníků. Jim a každému z oněch více než 110 000 dárců patří velký dík!

LITERATURE

- Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med* 1939;13:357-367.
- Jindra P. Praktický pohled na význam HLA shody pro transplantaci krevetvorných buněk od dospělých nepříbuzných dárců. *Transfuzie Hematol dnes* 2013;19:33-38.
- Pasquini MC, Wang Z, Horowitz MM, Gale RP. 2010 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clin Transpl* 2010;87-105.
- Jindra P, Sedláček P, Žák P. Optimální proces vyhledávání dospělého nepříbuzného dárce krevetvorných buněk. *Doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti. Transfuzie Hematol dnes* 2014;20:33-38.
- Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med* 1980;303(10):565-567.
- Confer D. The Shirley Nolan Lecture: Celebrating 40 years of the Anthony Nolan Register. Presented at the WMDA IDRC 2014. Dostupné na [www: https://share.wmda.info/pages/viewpage.action?pageId=152797187&preview=/20742412/20749121/20140625-IDRC-PRES-Shirley_Nolan_Lecture_Final_.pdf](https://share.wmda.info/pages/viewpage.action?pageId=152797187&preview=/20742412/20749121/20140625-IDRC-PRES-Shirley_Nolan_Lecture_Final_.pdf)
- World Marrow Donor Association. Dostupné na [www: https://statistics.wmda.info/](https://statistics.wmda.info/) (accessed on 1. Sep 2018).
- Lown 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.
- 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.

Čestné prohlášení

Autor práce je vedoucím lékařem Českého národního registru dárců dřeně. Vznik ani publikace článku

Poděkování

Všem spolupracovníkům všech dárcovských a náborových center, všem dárce.

Práce byla podpořena granty MZd NV18-03-00277, 15-25809A a následujícími projekty: Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 a LO1506 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy, projektem institucionálního výzkumu MZČR –FNPI, 00669806.

nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 5. 9. 2018.

Přijato po recenzi dne 8. 10. 2018.

MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.

**Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň
Alej Svobody 80
604 60 Plzeň
e-mail: jindra@fnplzen.cz**