

DIREKTIVA KOMISIJE 2006/17/ES**z dne 8. februarja 2006****o izvajanju Direktive 2004/23/ES Evropskega parlamenta in Sveta o nekaterih tehničnih zahtevah za darovanje, pridobivanje in testiranje človeških tkiv in celic****(Besedilo velja za EGP)**

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti in zlasti člena 152(4)(a) Pogodbe,

ob upoštevanju Direktive 2004/23/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o določitvi standardov kakovosti in varnosti za darovanje, pridobivanje, testiranje, predelavo, konzerviranje, shranjevanje in razdeljevanje človeških tkiv in celic ⁽¹⁾, in zlasti točk (b), (d), (e), (f) in (i) člena 28 Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Direktiva 2004/23/ES določa standarde kakovosti in varnosti za darovanje, pridobivanje in testiranje vseh človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje ljudi, ter industrijskih izdelkov na podlagi človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje ljudi, da se zagotovi visoka raven varovanja zdravlja ljudi.
- (2) Za preprečitev prenosa bolezni s človeškimi tkivi in celicami za zdravljenje ljudi ter za zagotovitev enake ravni kakovosti in varnosti, Direktiva 2004/23/ES poziva k vzpostavitvi posebnih tehničnih zahtev za vsak posamezen korak v postopku uporabe človeških tkiv in celic.
- (3) Pri uporabi tkiv in celic za zdravljenje ljudi obstaja tveganje za prenos bolezni in druge morebitne neželene učinke za prejemnike. To tveganje se lahko zmanjša s pazljivo izbiro darovalcev, testiranjem vsakega darovanja in uporabo postopkov za pridobivanje tkiv in celic v skladu s pravili in postopki, določenimi in posodobljenimi ob upoštevanju najboljših razpoložljivih znanstvenih priporočil. Zato morajo vsa tkiva in celice, vključno s tistimi, ki se uporabljajo kot začetni material za proizvodnjo zdravil, namenjenih za uporabo v Skupnosti, ustrezati zahtevam v zvezi s kakovostjo in varnostjo iz te direktive.
- (4) Reproduktivne celice imajo zaradi posebne narave njihove uporabe posebne kakovostne in varnostne značilnosti, ki so upoštewane v tej direktivi.
- (5) Pri darovanju reproduktivnih celic med partnerjema, ki imata intimen fizičen odnos, je upravičeno, da se zahteva manj bioloških testov, glede na to, da je v tem primeru tveganje za prejemnika načeloma manjše, kot pri daro-

vanju tretjih oseb. Za zmanjšanje tveganj za navzkrižno kontaminacijo je biološko testiranje darovalca potrebno samo, če so darovane celice predelane, gojene ali shranjene.

- (6) Ta direktiva temelji na mednarodnih izkušnjah, pridobljenih prek obsežnega posvetovanja, Navodil za zagotavljanje varnosti in kakovosti organov, tkiv in celic, Evropske konvencije o človekovih pravicah, Konvencije o varstvu človekovih pravic in dostojanstva človeškega bitja v zvezi z uporabo biologije in medicine: Konvencije o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino (Oviedo, 4.IV.1997) Sveta Evrope ter njenih dodatnih protokolov in priporočil Svetovne zdravstvene organizacije. Še zlasti v zvezi z nadaljnimi dodatnimi biološkimi testiranjimi darovalcev, ki izvirajo z območij z visoko pojavnostjo določenih bolezni, ali katerih spolni partnerji ali starši izvirajo z območij z visoko pojavnostjo, se države članice sklicujejo na obstoječe mednarodne znanstvene dokaze. Direktiva je v skladu s temeljnimi načeli, navedenimi v Evropski listini o temeljnih pravicah.
- (7) Ukrepi iz te direktive so v skladu z mnenjem Odbora, ustanovljenega z Direktivo 2004/23/ES –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

*Člen 1***Opredeleitev pojmov**

V tej direktivi se uporabljajo naslednje opredelitve:

- (a) „reproduktivne celice“ pomenijo vsa tkiva in celice za uporabo v asistirani reprodukciji;
- (b) „darovanje med partnerjema“ pomeni darovanje reproduktivnih celic med moškim in žensko, ki izjavita, da imata intimen fizičen odnos;
- (c) „neposredna uporaba“ pomeni vsak postopek, kjer so celice darovane in uporabljene brez kakršnega koli shranjevanja;
- (d) „sistem kakovosti“ pomeni organizacijsko strukturo, določene odgovornosti, postopke, procese in sredstva za izvajanje upravljanja kakovosti ter vključuje vse dejavnosti, ki neposredno in posredno prispevajo h kakovosti;

⁽¹⁾ UL L 102, 7.4.2004, str. 48.

- (e) „standardni operativni postopki (SOP)“ pomenijo pisna navodila, ki opisujejo korake posebnega procesa, vključno z materiali in metodami, ki se uporabljajo, ter pričakovanim končnim izdelkom;
- (f) „validacija“ (ali „kvalifikacija“ v primeru opreme ali okolja) pomeni priprava dokumentiranega dokaza, ki z visoko stopnjo zagotavlja, da bodo specifični proces, SOP, kos opreme ali okolje vedno proizvajali izdelek, ki ustreza svojim vnaprej določenim specifikacijam in kakovostnim lastnostim; postopek se validira z namenom ovrednotenja delovanja sistema glede njegove učinkovitosti za predvideno uporabo;
- (g) „sledljivost“ pomeni zmožnost ugotavljanja položaja in identifikacije tkiva/celice na vsakem koraku od njegovega/njegovega pridobivanja, med predelavo, testiranjem in shranjevanjem, vse do razdeljevanja prejemniku ali odstranitvijo, ki vključuje zmožnost identifikacije darovalca in tkivne ustanove, ali proizvodnega obrata, ki prejme, predela ali shrani tkivo/celice, ter zmožnost identifikacije prejemnika(-ov) v zdravstveni(-h) ustanovi(-ah), ki tkivo/celice presadijo na prejemnika(-e); sledljivost pomeni tudi zmožnostjo ugotavljanja položaja in identifikacije vseh ustreznih podatkov, povezanih z izdelki in materiali, ki pridejo v stik s temi tkivi/celicami;
- (h) „organizacija za pridobivanje“ pomeni zdravstveno ustanovo ali enoto bolnišnice ali drugo telo, ki izvaja dejavnosti pridobivanja človeških tkiv in celic in ni potrebno, da ima akreditacijo, imenovanje, odobritev ali dovoljenje za tkivno ustanovo.
4. Tkivna ustanova ali organizacija za pridobivanje ima z osebjem ali kliničnimi skupinami, odgovornimi za pridobivanje tkiv/celic, razen če so zaposleni v isti ustanovi ali organizaciji, sklenjene pisne sporazume, v katerih je/so določena(-e) vrsta(-e) tkiv in/ali celic in/ali vzorcev za testiranje, ki jih je treba priskrbeti, ter protokoli, ki jih je treba upoštevati.
5. Standardni operativni postopki (SOP) se uporabljajo za preverjanje:
- (a) identitete darovalca;
- (b) podrobnosti o privolitvi ali odobritvi darovalca ali darovalčeve družine;
- (c) ocenjevanje meril za izbor darovalcev, kot je opredeljeno v členu 3;
- (d) ocenjevanje potrebnega laboratorijskega testiranja darovalcev, kot je opredeljeno v členu 4.

Obstajajo tudi SOP, ki opisujejo postopke za pridobivanje, pakiranje, označevanje ter prevoz tkiv in celic do točke prihoda v tkivno ustanovo ali, v primeru neposrednega razdeljevanja tkiv in celic, do klinične skupine, odgovorne za njihovo uporabo ali, v primeru vzorcev tkiv/celic, do laboratorija za testiranje, v skladu s členom 5 te direktive.

6. Pridobivanje poteka v ustreznih objektih, v skladu s postopki, ki kar najbolj zmanjšajo možnost za bakterijsko ali drugo okužbo pridobljenih tkiv in celic, v skladu s členom 5.

7. Z materiali in opremo za pridobivanje se ravna v skladu s standardi in specifikacijami, določenimi v Prilogi IV, oddelku 1.3 ter ob upoštevanju ustreznih nacionalnih in mednarodnih predpisov, standardov in smernic, ki zajemajo sterilizacijo zdravil in medicinskih pripomočkov. Za pridobivanja tkiv in celic se uporabljajo kvalificirani sterilni instrumenti in naprave za pridobivanje.

8. Pridobivanje tkiv in celic od živih darovalcev poteka v okolju, ki zagotavlja njihovo zdravje, varnost in zasebnost.

9. Po potrebi se zagotovi osebje in oprema, potrebna za rekonstrukcijo telesa umrlih darovalcev. Taka rekonstrukcija se opravi učinkovito.

10. Postopki za pridobitev tkiv in celic potekajo v skladu z zahtevami, določenimi v členu 5.

Člen 2

Zahteve za pridobivanje človeških tkiv in celic

1. Z izjemo darovanja reproduktivnih celic med partnerjema za neposredno uporabo države članice zagotovijo, da je pridobivanje človeških tkiv in celic akreditirano, imenovano, ima odobritev ali dovoljenje samo kadar so izpolnjene zahteve iz odstavkov 2 do 12.

2. Pridobivanje človeških tkiv in celic opravljajo osebe, ki so uspešno zaključile program usposabljanja, ki ga določi klinična skupina, specializirana za tkiva in celice, ki jih je treba pridobiti, ali tkivna ustanova, ki ima odobritev za pridobivanje.

3. Tkivna ustanova ali organizacija za pridobivanje ima z osebjem ali kliničnimi skupinami, odgovornimi za izbor darovalcev, razen če so zaposleni pri isti organizaciji ali ustanovi, sklenjene pisne sporazume, v katerih so določeni postopki, ki jih je treba upoštevati za zagotovitev skladnosti z merili za izbor darovalcev iz Priloge I.

11. Enotna identifikacijska oznaka se dodeli darovalcu ter darovanim tkivom in celicam med pridobivanjem ali v tkivni ustanovi za zagotovitev ustrezne identifikacije darovalca in sledljivosti darovanega materiala. Kodirani podatki se vnesejo v register, ki se hrani v ta namen.

12. Dokumentacija o darovalcih se hrani v skladu s točko 1.4 Priloge IV.

Člen 3

Merila za izbor darovalcev tkiv in celic

Pristojni organ ali organi zagotovijo, da darovalci izpolnjujejo merila za izbor, določena v:

- (a) Prilogi I za darovalce tkiv in celic, razen za darovalce reproduktivnih celic;
- (b) Prilogi III za darovalce reproduktivnih celic.

Člen 4

Potrebno laboratorijsko testiranje darovalcev

1. Pristojni organ ali organi zagotovijo, da:
 - (a) darovalci tkiv in celic, razen darovalcev reproduktivnih celic, opravijo biološke teste, določene v točki 1 Priloge II;
 - (b) so testi iz točke (a), opravljeni v skladu s splošnimi zahtevami, določenimi v točki 2 Priloge II.
2. Pristojni organ ali organi zagotovijo, da:
 - (a) darovalci reproduktivnih celic opravijo biološke teste, določene v točkah 1, 2 in 3 Priloge III;
 - (b) so testi iz točke (a), opravljeni v skladu s splošnimi zahtevami, določenimi v točki 4 Priloge III.

Člen 5

Darovanje tkiva in/ali celic ter postopki pridobivanja in sprejem v tkivno ustanovo

Pristojni organ ali organi zagotovijo, da so pri darovanju tkiva in/ali celic ter postopkih pridobivanja in sprejemu v tkivno ustanovo izpolnjene zahteve, določene v Prilogi IV.

Člen 6

Zahteve za neposredno razdeljevanje določenih tkiv in celic prejemniku

Pristojni organ ali organi lahko odobrijo, da so določena tkiva in celice s kraja pridobivanja neposredno razdeljena zdravstveni ustanovi za takojšnjo presaditev.

Člen 7

Prenos

1. Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje do 1. novembra 2006. Vsebino besedila teh predpisov in korelacijsko tabelo med omenjenimi predpisi in to direktivo takoj sporočijo Komisiji.

Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa klic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicevanja določijo države članice.

2. Države članice sporočijo Komisiji besedila glavnih določb nacionalne zakonodaje, ki jih sprejmejo na področju, ki ga ureja ta direktiva.

Člen 8

Začetek veljavnosti

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Člen 9

Prejemniki

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 8. februarja 2006

Za Komisijo
Markos KYPRIANOU
Član Komisije

PRILOGA I

**MERILA ZA IZBOR DAROVALCEV TKIV IN/ALI CELIC (RAZEN DAROVALCEV REPRODUKTIVNIH CELIC),
KAKOR JE NAVEDENO V ČLENU 3(a)**

Merila za izbor darovalcev temeljijo na analizi tveganj, povezanih z uporabo posebnih tkiv/celic. Kazalniki teh tveganj so opredeljeni s fizikalnim pregledom, pregledom zdravstvene anamneze in vedenja v preteklosti, biološkim testiranjem, obdukcijo (pri umrlih darovalcih) ter katerim koli drugim ustreznim pregledom. Razen če je to upravičeno na podlagi dokumentirane ocene tveganja, ki jo odobri odgovorna oseba, v skladu s členom 17 Direktive 2004/23/ES, so darovalci izključeni iz darovanja, če velja katero od naslednjih meril:

1. Umrli darovalci

1.1 Splošna merila za izključitev

1.1.1 Vzrok smrti je neznan, razen če obdukcija razkrije vzrok smrti po pridobivanju in se ne uporabi nobeno splošno merilo za izključitev iz oddelka 1.1.

1.1.2 Bolezen neznanega vzroka v preteklosti.

1.1.3 Maligna bolezen v sedanjosti ali preteklosti, razen če gre za primarni karcinom bazalnih celic, rak *in situ* na materničnem vratu in nekatere primarne tumorje na centralnem živčnem sistemu, ki jih je treba oceniti v skladu z znanstvenimi dokazi. Darovalci z malignimi boleznimi se lahko ocenijo in upoštevajo za darovanje roženice, razen če imajo retinoblastom, hematološko neoplazmo in maligne tumorje na notranjem delu očesa.

1.1.4 Tveganje za prenos bolezni, ki jih povzročijo prioni. To tveganje vključuje:

- (a) posebno izključitev oseb, pri katerih je bila ugotovljena Creutzfeldt-Jakobova bolezen ali varianta Creutzfeldt-Jakobove bolezni ali imajo v družinski anamnezi neiatrogeno Creutzfeldt-Jakobovo bolezen;
- (b) osebe, ki so v preteklosti imele hitro napredujočo demenco ali degenerativno nevrološko bolezen, vključno z boleznimi neznanega izvora;
- (c) prejemnike hormonov, pridobljenih iz hipofize (npr. rastni hormoni), in prejemnike presadkov roženice, beločnice in dura mater ter osebe, pri katerih je bila opravljena nedokumentirana nevrološka operacija (kjer se lahko uporabi trda možganska ovojnica).

Za varianto Creutzfeldt-Jakobove bolezni se lahko priporočijo nadaljnji previdnostni ukrepi.

1.1.5 Sistemska okužba, ki v času darovanja ni bila nadzorovana, vključno z bakterijskimi boleznimi, sistemskimi virusnimi, glivičnimi ali parazitskimi okužbami ali obsežnejšimi lokalnimi okužbami tkiv in celic, namenjenih za darovanje. Darovalce s sepo se lahko oceni in predvidi za darovanje očesa, vendar samo, če bo roženica shranjena v gojišču za organe, da se lahko odkrije kakršna koli bakterijska okužba tkiva.

1.1.6 Klinični ali laboratorijski dokaz za virus HIV, akutni ali kronični hepatitis B (razen pri osebah z dokazanim imunskim statusom), hepatitis C in HTLV I/II, tveganje za prenos ali dokaz o dejavniki tveganja za te okužbe ali prisotnost teh bolezni v preteklosti.

1.1.7 Zgodovina kronične, sistematične avtoimunske bolezni, ki bi lahko imela neželen učinek na kakovost tkiva, ki ga je treba pridobiti.

1.1.8 Pokazatelji, s katerimi se testirajo rezultati vzorcev krvi darovalca, so neveljavni zaradi:

- (a) pojava hemodilucije v skladu s specifikacijami iz Priloge II, oddelek 2, kjer vzorec pred transfuzijo ni na voljo; ali
- (b) zdravljenja z imunosupresivnimi snovmi.

- 1.1.9 Dokaz o katerih koli drugih dejavnikih tveganja za nalezljive bolezni na podlagi ocene tveganja, ob upoštevanju preteklih potovanj in izpostavljenosti darovalca ter lokalne razširjenosti nalezljive bolezni.
- 1.1.10 Prisotnost fizičnih znakov na darovalčevem telesu, ki kažejo na tveganje za nalezljivo bolezen(-ni), kot je opisano v Prilogi IV, točka 1.2.3.
- 1.1.11 Zaužitje ali izpostavljenost snovi (npr. cianid, svinec, živo srebro, zlato), ki se lahko prenese na prejemnika v količinah, ki bi lahko ogrozile njegovo zdravje.
- 1.1.12 Nedavno cepljenje z živim oslabljenim virusom, kjer obstaja možnost za prenos.
- 1.1.13 Presaditev s ksenotransplantati.
- 1.2 *Dodatna merila za izključitev, če so darovalci umrli otroci.*
- 1.2.1 Vsi otroci, ki se rodijo materam, okuženim s HIV, ali ki izpolnjujejo merila za izključitev, opisana v oddelku 1.1, morajo biti izključeni kot darovalci do dokončne izključitve tveganja za prenos okužbe.
- (a) Otroci, stari manj kot 18 mesecev, ki so rojeni materam, okuženim z virusom HIV, hepatitisom B, hepatitisom C ali virusom HTLV ali so v nevarnosti pred tako okužbo in so jih v zadnjih 12 mesecih dojile njihove matere, ne morejo biti obravnavani kot darovalci, ne glede na rezultate analiz testiranj ali preskusov;
- (b) otroci mater, okuženih z virusom HIV, hepatitisom B, hepatitisom C ali virusa HTLV ali otroci, ki so v nevarnosti pred tako okužbo in ki jih v zadnjih 12 mesecih niso dojile matere ter pri katerih analizo preskušanje, fizikalni pregledi in pregledi zdravniških kartotek ne dokazujejo prisotnosti virusa HIV, hepatitis B, hepatitis C ali virusa HTLV, se lahko sprejmejo kot darovalci.

2. Živi darovalci

2.1 *Avtologni živi darovalci*

- 2.1.1 Če so odstranjeno tkivo in celice namenjene za shranjevanje ali gojenje, je treba uporabiti enake minimalne zahteve za biološko testiranje kot pri alogenskem živem darovalcu. Pozitivni rezultati testiranja ne preprečujejo nujno, da so tkiva ali celice ali kateri koli drugi izdelki, pridobljeni iz njih, shranjeni, predelani in ponovno vsajeni, če so na voljo ustrezni pogoji ali razmere skladiščenja za preprečitev tveganja za navzkrižno kontaminacijo drugih presadkov in/ali če ni nobenega tveganja za okužbo z naključnimi dejavniki in/ali za zamenjavo.

2.2 *Alogenski živi darovalci*

- 2.2.1 Alogenski živi darovalci so izbrani na podlagi njihovega zdravstvenega stanja in zdravstvene anamneze, zbrane z vprašalnikom in v osebnem razgovoru, ki ga opravi kvalificiran in usposobljen zdravstveni delavec z darovalcem v skladu s točko 2.2.2. Ta ocena vključuje ustrezne dejavnike, ki lahko pomagajo pri odkrivanju in presejanju oseb, katerih darovanje bi lahko ogrozilo zdravje drugih, kot je možnost za prenos bolezni ali ogroženost lastnega zdravja. Postopek zbiranja ne sme pri nobenem darovanju vplivati na zdravje ali oskrbo darovalca ali ju ogroziti. V primeru darovanja krvi iz popkovnice ali amnijske membrane to velja za mater in dojenčka.
- 2.2.2 Merila za izbor alogenskih živih darovalcev določi in dokumentira tkivna ustanova (in zdravnik, ki opravi presaditev, v primeru neposrednega prenosa na prejemnika) na podlagi posebnih tkiv in celic, namenjenih za darovanje, skupaj z darovalčevim fizičnim stanjem, zdravstveno anamnezo in vedenjem v preteklosti, rezultati kliničnih preiskav in laboratorijskih testov, ki določajo darovalčevo zdravstveno stanje.
- 2.2.3 Uporabljajo se enaka merila za izključitev, kot za umrle darovalce, razen točke 1.1.1. Odvisno od tkiva ali celic, namenjenih za darovanje, je morda treba dodati še druga posebna merila za izključitev, kot so:
- (a) nosečnost (razen za darovalce krvnih celic iz popkovine, amnijske membrane in če je darovalec hematopoetskih progenitornih celic sorojenec);
- (b) dojenje;
- (c) v primeru krvotvornih matičnih celic možnost za prenos dednih stanj.

PRILOGA II

POTREBNO LABORATORIJSKO TESTIRANJE DAROVALCEV (RAZEN DAROVALCEV REPRODUKTIVNIH CELIC), KAKOR JE NAVEDENO V ČLENU 4(1)**1. Potrebno biološko testiranje darovalcev**

1.1 Minimalna zahteva za vse darovalce so naslednji biološki testi:

HIV 1 in 2	Anti-HIV-1,2
Hepatitis B	HBsAg Anti HBc
Hepatitis C	Anti-HCV-Ab
Sifilis	Glej 1.4 (spodaj)

1.2 Testi za protitelesa HTLV-I se opravijo na darovalcih, ki živijo na območjih z visoko pojavnostjo ali izvirajo iz njih, ali darovalcih, katerih spolni partnerji ali starši izvirajo iz teh območij.

1.3 Če je anti-HBc pozitiven in HBsAg negativen, so potrebne nadaljnje preiskave z ocenjevanjem tveganja za določitev primernosti za klinično rabo.

1.4 Validiran testni algoritem se uporabi za izključitev prisotnosti aktivne okužbe z bakterijo *Treponema Pallidum*. Ko je specifičen ali nespecifičen test nereaktiven, se lahko tkiva in celice sprostijo za uporabo. Kadar je opravljen nespecifičen test, reakcija ne prepreči pridobivanja ali sprostitev, če specifičen test za potrditev bakterije *Treponema* ne reagira. Darovalec, pri katerem testiranje vzorca reagira na specifičen test za bakterijo *Treponema*, zahteva temeljito oceno tveganja za določitev primernosti za klinično rabo.

1.5 V nekaterih okoliščinah je potrebno dodatno testiranje, odvisno od darovalčeve preteklosti in lastnosti darovanega tkiva ali celic (npr. RhD, HLA, malarija, CMV, toksoplazma, EBV, *Trypanosoma cruzi*).

1.6 Za avtologne darovalce velja Priloga I, točka 2.1.1.

2. Splošne zahteve, ki jih je treba upoštevati pri določanju bioloških označevalcev

2.1 Teste opravi usposobljen laboratorij, ki je od pristojnega organa v državi članici priznan kot center za testiranje in po potrebi uporablja komplete za testiranje z oznako CE. Vrsto uporabljenega testa je treba validirati v ta namen v skladu z razpoložljivimi znanstvenimi dosežki in znanjem.

2.2 Biološki testi se opravijo na darovalčevem serumu ali plazmi; ne opravijo se na drugih tekočinah ali izločkih, kot so prekatna vodica ali očesna steklovina, razen če je to izrecno klinično določeno z validiranim testom za takšno tekočino.

2.3 Če so morebitni darovalci izgubili kri in so pred kratkim prejeli darovano kri, komponente krvi, koloide ali kristaloide, test krvi morda ni veljaven zaradi hemodilucije vzorca. Za oceno stopnje hemodilucije se algoritem uporabi v naslednjih okoliščinah:

(a) **odvzem vzorca krvi pred smrtjo:** če so bili kri, komponente krvi in/ali koloidi infundirani v 48 urah pred odvzgom vzorca krvi ali če so bili kristaloide infundirani v uri pred odvzgom vzorca krvi;

(b) **odvzem vzorca krvi po smrti:** če so bili kri, komponente krvi in/ali koloidi infundirani v 48 urah pred smrtjo ali če so bili kristaloide infundirani v uri pred smrtjo.

Tkivne ustanove lahko sprejmejo tkiva in celice od darovalcev, katerih plazma je razredčena za več kot 50 %, le če so uporabljeni testni postopki validirani za tako plazmo ali če je na voljo vzorec, odvzet pred transfuzijo.

- 2.4 V primeru umrlega darovalca se vzorci krvi pridobijo tik pred smrtjo, če pa to ni mogoče, mora biti čas pridobitve vzorca čimprej po smrti in v vsakem primeru v 24-ih urah po smrti.
- 2.5 (a) V primeru živih darovalcev (razen pri alogenskih darovalcih matičnih celic iz kostnega mozga in periferne krvi, iz praktičnih razlogov) se vzorci krvi pridobijo v času darovanja, ali če to ni mogoče, v 7 dneh po darovanju (to je „vzorec darovanja“).
- (b) Če so tkivo in celice alogenskih živih darovalcev lahko shranjene daljše obdobje, je treba čez 180 dni ponovno opraviti odvzem vzorca in testiranje. V takšnih okoliščinah ponovnega odvzema vzorca se vzorec darovanja lahko odvzame 30 dni pred in 7 dni po darovanju.
- (c) Če tkivo in celice alogenskih živih darovalcev ne morejo biti shranjene daljše obdobje in torej ni možen ponoven odvzem vzorca, se uporablja zgornji odstavek 2(5)(a).
- 2.6 Če je pri živem darovalcu (razen pri darovalcih izvornih celic kostnega mozga in izvornih celic periferne krvi) „vzorec darovanja“, kot je opredeljen v zgornjem odstavku 2(5)(a), dodatno testiran s tehniko ojačanja nukleinske kisline (NAT) za HIV, HBV in HCV, se je mogoče izogniti testiranju ponovnega krvnega vzorca. Ponovnemu testiranju se je mogoče izogniti tudi, če predelava vključuje korak inaktivacije, ki je bil validiran za zadevne viruse.
- 2.7 V primeru zbiranja kostnega mozga in izvornih celic periferne krvi se krvni vzorci odvzeti za testiranje v 30 dneh pred darovanjem.
- 2.8 Če so darovalci novorojenčki, morajo biti biološki testi opravljeni na darovalčevi materi, da se preprečijo zdravniško nepotrebni postopki na dojenčku.
-

PRILOGA III

MERILA ZA IZBOR IN POTREBNO LABORATORIJSKO TESTIRANJE DAROVALCEV REPRODUKTIVNIH CELIC, KAKOR JE NAVEDENO V ČLENIH 3(b) IN 4(2)**1. Darovanje med partnerjema za neposredno uporabo**

Meril za izbor darovalcev in laboratorijskega testiranja ni treba uporabiti v primeru darovanja reproduktivnih celic med partnerjema za neposredno uporabo.

2. Darovanje med partnerjema (ne za neposredno uporabo)

Reproduktivne celice, predelane in/ali shranjene, in reproduktivne celice, ki so namenjene shranjevanju zarodkov z zamrzovanjem, morajo izpolnjevati naslednja merila:

2.1 Zdravnik, odgovoren za darovalca, mora na podlagi darovalčeve zdravstvene anamneze in terapevtskih indikacij določiti in dokumentirati obrazložitev za darovanje in varnost za prejemnika ter katerega koli otroka/otrok, ki bi se morda rodil(-i).

2.2 Opravljeni morajo biti naslednji biološki testi za oceno tveganja za navzkrižno kontaminacijo:

HIV 1 in 2	Anti-HIV-1,2
Hepatitis B	HBsAg Anti-HBc
Hepatitis C	Anti-HCV-Ab

V primeru sperme, ki je predelana za intrauterino osemenitev in ni namenjena shranjevanju, ni potrebno biološko testiranje, če tkivna ustanova lahko dokaže, da se za nevarnost navzkrižnega onesnaženja in izpostavljenosti osebja uporabljajo validirani postopki.

2.3 Če so rezultati testov za HIV 1 in 2, hepatitis B ali hepatitis C pozitivni ali niso na voljo ali če je znano, da je darovalec vir tveganja za okužbo, je treba uvesti sistem ločenega shranjevanja.

2.4 Testi za protitelesa HTLV-I se opravijo na darovalcih, ki živijo na območjih z visoko pojavnostjo ali izvirajo iz teh območij, ali darovalcih, katerih spolni partnerji ali starši izvirajo iz teh območij.

2.5 V nekaterih okoliščinah je morda potrebno dodatno testiranje, odvisno od darovalčevih potovanj in izpostavljenosti v preteklosti ter lastnosti darovanega tkiva ali celic (npr. RhD, malarija, CMV, *T. cruzi*).

2.6 Pozitivni rezultati v skladu z nacionalno zakonodajo ne preprečujejo nujno darovanja med partnerjema.

3. Darovanje, ki ni med partnerjema

Uporaba reproduktivnih celic, ki niso namenjene za darovanje med partnerjema, mora izpolnjevati naslednja merila:

3.1 Darovalci so izbrani na podlagi njihove starosti, zdravstvenega stanja in zdravstvene anamneze, zbrane z vprašalnikom in v osebnem razgovoru, ki ga opravi kvalificiran in usposobljen zdravstveni delavec. Ta ocena vključuje ustrezne dejavnike, ki lahko pomagajo pri odkrivanju in presejanju oseb, katerih darovanje bi lahko ogrozilo zdravje drugih, kot je možnost za prenos bolezni (kot so spolno prenosljive okužbe) ali ogroženost lastnega zdravja (npr. superovulacija, sedacija ali tveganja, povezana s postopkom pridobivanja jajčec ali psihološke posledice darovalcev).

3.2 Testi za HIV 1 in 2, HCV, HBV ter sifilis, opravljeni v skladu s Prilogo II, točko 1.1 na vzorcu seruma ali plazme darovalca, morajo biti negativni, pri darovalcih sperme pa morajo biti poleg tega negativni tudi testi za bakterijo Klamidija, opravljeni na vzorcu urina s tehniko ojačanja nukleinske kisline (NAT).

3.3 Testi za protitelesa HTLV-I se opravijo pri darovalcih, ki živijo na območjih z visoko pojavnostjo ali izvirajo iz teh območij, ali darovalcih, katerih spolni partnerji izvirajo iz teh območij ali katerih starši izvirajo iz teh območij.

- 3.4 V nekaterih okoliščinah je morda potrebno dodatno testiranje, odvisno od darovalčeve preteklosti in lastnosti darovanega tkiva ali celic (npr. RhD, malarija, CMV, *T. cruzi*).
- 3.5 Za avtologne darovalce velja Priloga I, točka 2.1.1.
- 3.6 Presejalno genetsko testiranje na prisotnost avtosomnih recesivnih genov, za katere je znano, da so prevladujoči v skladu z mednarodnimi znanstvenimi dokazi v etničnem okolju darovalca, in ocena tveganja za prenos dednih stanj, za katere je znano, da so prisotna v družini, se opravi po pridobitvi soglasja. Zagotoviti je treba popolne informacije, v skladu z zahtevami, ki veljajo v državah članicah. Popolne informacije o povezanih tveganjih in sprejetih ukrepih za njihovo ublažitev se sporočijo in jasno razložijo prejemniku.
- 4. Splošne zahteve, ki jih je treba upoštevati pri določanju bioloških označevalcev**
- 4.1 Testi se opravijo v skladu s Prilogo II, točkama 2.1 in 2.2.
- 4.2 Vzorci krvi se pridobijo v času darovanja.
- 4.3 Darovana sperma ki ni med partnerjema je v karanteni najmanj 180 dni, potem pa se zahteva ponovno testiranje. Če je vzorec krvi darovalca, odvzet med darovanjem, dodatno testiran s tehniko ojačanja nukleinske kisline (NAT) za HIV, HBV in HCV, se je testiranju ponovnega krvnega vzorca mogoče izogniti. Ponovnemu testiranju se je mogoče izogniti tudi, če predelava vključuje korak inaktivacije, ki je bil validiran za zadevne viruse.
-

PRILOGA IV

DAROVANJE CELIC IN/ALI TKIVA TER POSTOPKI PRIDOBIVANJA IN SPREJEM V TKIVNO USTANOVO, KAKOR JE NAVEDENO V ČLENU 5

1. **Postopki darovanja in pridobivanja**
 - 1.1 *Soglasje in identifikacija darovalca*
 - 1.1.1 Pred začetkom pridobivanja tkiv in celic mora pooblaščen oseba potrditi in evidentirati:
 - (a) da je bila privolitev o pridobivanju pridobljena v skladu s členom 13 Direktive 2004/23/ES; in
 - (b) na kakšen način je bil darovalec zanesljivo identificiran ter kdo ga je identificiral.
 - 1.1.2 V primeru živih darovalcev zdravstveni strokovnjak, odgovoren za pridobitev zdravstvene anamneze, zagotovi, da je darovalec:
 - (a) razumel zagotovljene informacije;
 - (b) imel možnost, da zastavi vprašanja in dobil ustrezne odgovore;
 - (c) potrdil, da so vse informacije resnične, kolikor mu je znano.
 - 1.2 *Ocenjevanje darovalca (ta del ne velja za darovanje reproduktivnih celic med partnerjema ali avtologne darovalce)*
 - 1.2.1 Pooblaščen oseba mora pridobiti in evidentirati ustrezne informacije o zdravstvenem stanju in vedenju darovalca v skladu z zahtevami, opisanimi v Oddelku 1.4.
 - 1.2.2 Za pridobitev ustreznih informacij je treba uporabiti druge ustrezne vire, ki vključujejo vsaj razgovor z darovalcem, če gre za žive darovalce, in če je primerno še:
 - (a) zdravstveno dokumentacijo darovalca;
 - (b) razgovor z osebo, ki je dobro poznala darovalca, če gre za umrle darovalce;
 - (c) razgovor z darovalčevim lečečim zdravnikom;
 - (d) razgovor z bolnikovim izbranim osebnim zdravnikom;
 - (e) obdukcijski izvid.
 - 1.2.3 Poleg tega se v primeru umrlega darovalca in živega darovalca, če je to upravičeno, opravi fizikalni pregled telesa za odkritje znakov, ki sami po sebi zadoščajo za izključitev darovalca ali ki so lahko ocenjeni glede na zdravstveno anamnezo in osebno preteklost.
 - 1.2.4 Popolna dokumentacija o darovalcu se pregleda, oceni se njena primernost in jo podpiše usposobljen zdravstveni strokovnjak.
 - 1.3 *Postopki pridobivanja tkiv in celic*
 - 1.3.1 Postopki pridobivanja ustrezajo vrsti darovalca in vrsti darovanega tkiva/celic. Izvedeni so postopki za zaščito varnosti živega darovalca.
 - 1.3.2 Postopki pridobivanja zaščitijo lastnosti tkiva/celic, ki so potrebne za njihovo končno klinično rabo, in hkrati zmanjšajo tveganje za mikrobiološko okužbo med postopkom, zlasti če tkiva in celice ne morejo biti pozneje sterilizirani.
 - 1.3.3 Če gre za umrlega darovalca, je območje dostopa omejeno. Uporabiti je treba lokalno sterilno polje z uporabo sterilnih zaves. Osebe, ki opravi pridobivanje, mora biti primerno oblečeno za vrsto pridobivanja. Običajno to pomeni, da mora imeti ustrezno umite roke, da mora biti oblečeno v sterilna oblačila in imeti sterilne rokavice, ščitnike za obraz in zaščitne maske.

- 1.3.4 V primeru umrlega darovalca se zabeleži kraj pridobivanja in navede čas, ki je pretekel od smrti do pridobivanja, da se zagotovi ohranitev zahtevanih bioloških in/ali fizičnih lastnosti tkiv/celic.
- 1.3.5 Po odvzemu tkiv in celic iz telesa umrlega darovalca je treba telo rekonstruirati tako, da je čim bolj podobno svojemu prvotnemu anatomskemu videzu.
- 1.3.6 Vsak zaplet, ki se zgodi med pridobivanjem in škoduje ali bi lahko škodoval živemu darovalcu, ter izsledki vsake preiskave za določitev vzroka, se evidentirajo in pregledajo.
- 1.3.7 Vzpostavijo se politika in postopki za čim večje zmanjšanje tveganja za okužbo tkiv in celic s strani osebja, ki je lahko okuženo z nalezljivimi boleznimi.
- 1.3.8 Za pridobivanje tkiva in celic je treba uporabiti sterilne instrumente in naprave. Instrumenti ali naprave morajo biti dobre kakovosti, validirani ali izrecno potrjeni ter redno vzdrževani za pridobivanje tkiv in celic.
- 1.3.9 Kadar se morajo uporabiti instrumenti za večkratno uporabo, se mora uporabiti validiran postopek čiščenja in sterilizacije za odstranitev infektivnih snovi.
- 1.3.10 Kadar je mogoče, se uporabljajo samo medicinski pripomočki z oznako CE, vso zadevno osebje pa mora biti ustrezno usposobljeno za delo s temi napravami.
- 1.4 *Dokumentacija o darovalcih*
- 1.4.1 Za vsakega darovalca obstaja karton, ki vsebuje:
- (a) identifikacijo darovalca (ime, priimek in datum rojstva – če sta v darovanje vključena mama in otrok, ime, priimek in datum rojstva mame ter datum rojstva in ime otroka, če je znano);
 - (b) starost, spol, zdravstveno anamnezo in vedenje v preteklosti (zbrane informacije morajo zadoščati za uporabo meril za izključitev, kjer se to zahteva);
 - (c) rezultate pregleda telesa, kjer je primerno;
 - (d) formulo za hemodilucijo, kjer je to primerno;
 - (e) obrazec za privolitev/dovoljenje, kjer je to primerno;
 - (f) klinične podatke, rezultate laboratorijskih testov in rezultate drugih opravljenih testov;
 - (g) če je bila opravljena obdukcija, morajo biti rezultati vključeni v karton (za tkiva in celice, ki se ne morejo hraniti dalj časa, se v karton zapiše ustno sporočen obdukcijski izvid);
 - (h) za darovalce hematopoetskih progenitornih celic obstaja dokumentacija o darovalčevi ustreznosti za izbranega prejemnika. Če darovalec in prejemnik nista v sorodu, kadar ima organizacija, odgovorna za pridobivanje, omejen dostop do podatkov o prejemniku, se organizaciji, ki opravi presaditev, zagotovijo podatki o darovalcu, potrebni za potrditev ustreznosti.
- 1.4.2 Organizacija, ki opravi pridobivanje, mora napisati poročilo o pridobivanju, ki se predloži tkivni ustanovi. To poročilo vsebuje vsaj:
- (a) identifikacija, ime in naslov tkivne ustanove, ki prejme celice/tkiva;
 - (b) podatki o identifikaciji darovalca (vključno s tem, na kakšen način je bil darovalec identificiran in kdo ga je identificiral);
 - (c) opis ter identifikacijo pridobljenih tkiv in celic (vključno z vzorci za testiranje);
 - (d) identifikacijo osebe, ki je odgovorna za postopek pridobivanja, vključno s podpisom;
 - (e) datum, čas (po potrebi začetek in konec), lokacija pridobivanja in uporabljeni postopek (SOP), vključno z vsemi vmesnimi zapleti, ki so se zgodili. Po potrebi okoljski pogoji objekta za pridobivanje (opis fizičnega območja, kjer je potekalo pridobivanje);

(f) za umrle darovalce pogoje, pod katerimi je shranjeno truplo: v hladilnici (ali ne), čas začetka in konca shranjevanja v hladilnici;

(g) identifikacijo/serijske številke uporabljenih reagentov in prevoznih tekočin.

Poročilo mora vsebovati tudi datum in uro smrti, kjer je to mogoče.

Če se sperma pridobi doma, je to navedeno v poročilu o pridobivanju, ki vsebuje samo:

(a) ime in naslov tkivne ustanove, ki prejme celice/tkiva;

(b) identifikacija darovalca.

Če je mogoče, se lahko vključi datum in čas pridobitve.

1.4.3 Vsi zapisi morajo biti jasni in razločni, zaščiteni pred nepooblaščenimi spremembami ter shranjeni in nespremenjeni takoj na voljo celotno obdobje, določeno za njihovo shranjevanje v skladu z zakonodajo o varstvu podatkov.

1.4.4 Karton o darovalcu, zahtevan za polno sledljivost, se hrani najmanj 30 let po klinični uporabi ali do roka uporabnosti v ustreznem arhivu, sprejemljivem za pristojni organ.

1.5 *Pakiranje*

1.5.1 Po pridobivanju so vsa pridobljena tkiva in celice zapakirani tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za okužbo ter so shranjeni pri temperaturah, pri katerih se ohranijo zahtevane lastnosti in biološko delovanje celic/tkiv. Embalaža mora preprečiti tudi okužbo oseb, odgovornih za pakiranje ter prevoz tkiv in celic.

1.5.2 Zapakirane celice/tkiva so odpremljeni v embalaži, ki je ustrezna za prevoz bioloških materialov in ki ohranja varnost ter kakovost tkiv in celic v njej.

1.5.3 Morebitni spremljevalni vzorci tkiva ali krvi za testiranje morajo biti točno označeni, da se zagotovi identifikacija z darovalcem, in morajo vključevati zapis časa in kraja odvzema vzorca.

1.6 *Označevanje pridobljenega tkiva/celic*

V času pridobitve je treba označiti vsak paket s tkivom in celicami. Na osnovni embalaži tkiva/celic so vsaj naslednje informacije: identifikacija ali koda darovanja in vrsta tkiv in celic. Če je paket dovolj velik, je treba zagotoviti še naslednje informacije:

(a) datum (in kjer je možno čas) darovanja;

(b) opozorila za nevarnost;

(c) narava dodatkov (če so bili uporabljeni);

(d) v primeru avtolognih darovanj mora biti na oznaki navedeno „samo za avtologno uporabo“;

(e) v primeru določenih darovanj je na oznaki identificiran predvideni prejemnik;

Če katere od informacij iz točk od (a) do (e) ni mogoče vključiti na etiketo primarne embalaže, jih je treba zapisati na ločen papir, ki se priloži primarni embalaži.

1.7 *Označevanje embalaže za odpremo*

Kadar so tkiva/celice odpremljene prek posrednika, mora biti vsaka embalaža za odpremo označena vsaj z naslednjim:

(a) TKIVA IN CELICE ter RAVNATI PREVIDNO;

(b) identifikacija ustanove, iz katere je paket pripeljan (naslov in telefonska številka) ter kontaktna oseba v primeru težav;

(c) identifikacija namembne tkivne ustanove (naslov in telefonska številka) ter kontaktna oseba, ki prevzame dobavljeno pošiljko;

- (d) datum in začetek prevoza;
- (e) specifikacije pogojev prevoza, ki so pomembni za kakovost ter varnost tkiv in celic;
- (f) v primeru vseh izdelkov iz celic se doda naslednje: PREPOVEDANO OBSEVANJE; in
- (g) ko je znano, da je izdelek pozitiven na označevalce ustreznih nalezljivih bolezni, se doda napis BIOLOŠKO TVEGANJE;
- (h) v primeru avtolognih darovalcev se doda naslednje: „samo za avtologno uporabo“;
- (i) specifikacije pogojev shranjevanja (kot je PREPOVEDANO ZAMRZOVANJE).

2. Sprejem tkiva/celic v tkivni ustanovi

- 2.1 Ko odvzeta tkiva/celice prispejo v tkivno ustanovo, poteka dokumentirano preverjanje, ali pošiljka, vključno s pogoji prevoza, pakiranjem, označevanjem ter podobno dokumentacijo in vzorci, izpolnjujejo zahteve iz tega dokumenta in specifikacije ustanove prejemnice.
 - 2.2 Vsaka ustanova zagotovi, da so prejeta tkiva in celice v karanteni, dokler ta tkiva in celice in z njimi povezana dokumentacija niso pregledani ali drugače potrjeni v skladu z zahtevami. Pregled ustreznih informacij o darovalcu/pridobivanju in sprejem darovanja morajo opraviti določene/pooblaščne osebe.
 - 2.3 Vsaka tkivna ustanova ima dokumentirano politiko in specifikacije, s katerimi se preveri vsaka pošiljka tkiv in celic, vključno z vzorci. To vključuje te tehnične zahteve in druga merila, za katere tkivna ustanova meni, da so bistvena za ohranjanje sprejemljive kakovosti. Tkivna ustanova ima dokumentirane postopke za upravljanje in ločevanje neskladnih pošiljk ali pošiljk z nepopolnimi rezultati testov za zagotovitev, da ni nobenega tveganja za okužbo drugih tkiv in celic, ki se predelujejo, konzervirajo ali hranijo.
 - 2.4 Podatki, ki morajo biti registrirani v tkivni ustanovi (razen za darovalce reproduktivnih celic, namenjenih za darovanje med partnerjema), vključujejo:
 - (a) soglasje/dovoljenje; vključno z namenom(-i), za katerega/katere se lahko uporabljajo tkiva in celice (tj. terapevtska raba ali raziskave ali tako terapevtska raba kot raziskave), ter vsemi posebnimi navodili za odstranitev, če tkivo ali celice niso uporabljene v namen, za katerega je bilo pridobljeno soglasje;
 - (b) vse zahtevane zapise, povezane s pridobivanjem in podatki o darovalčevi preteklosti, kot je opisano v delu glede dokumentacije o darovalcu;
 - (c) rezultate fizikalnega pregleda, laboratorijskih in drugih testov (kot je poročilo o obdukciji, če se uporabi v skladu z oddekom 1.2.2);
 - (d) ustrezno dokumentiran pregled celotne ocene darovalca v skladu z merili za izbiro s strani pooblaščne in usposobljene osebe, za alogenske darovalce;
 - (e) v primeru celičnih kultur, namenjenih za avtologno rabo, je treba dokumentirati tudi možnost alergij na zdravila (kot so antibiotiki) prejemnika.
 - 2.5 V primeru reproduktivnih celic, namenjenih za darovanje med partnerjema, podatki, ki morajo biti zabeleženi v tkivni ustanovi, vključujejo:
 - (a) soglasje; vključno z namenom(-i), za katerega/katere se lahko uporablja tkivo in celice (npr. samo reproduktivna raba in/ali raziskave), ter vsemi posebnimi navodili za odstranitev tkiva ali celic, ki niso uporabljeni v namen, za katerega je bilo pridobljeno soglasje;
 - (b) identifikacijo in značilnosti darovalca: vrsto darovalca, starost, spol, prisotnost dejavnikov tveganja in v primeru umrlega darovalca vzrok smrti;
 - (c) identifikacijo partnerja;
 - (d) kraj pridobivanja;
 - (e) pridobljena tkiva in celice ter ustrezne značilnosti.
-