

Kryokonzervace krvetvorných buněk nepříbuzných dárců z Českého národního registru dárců kostní dřeně v souvislosti s pandemií COVID-19 – dochází ke zbytečným odběrům?

Cryopreservation of hematopoietic cells from unrelated donors from the Czech National Bone Marrow Donor Registry in the context of COVID-19 pandemic – are there useless collections?

Steinerová K.^{1,2}, Jindra P.^{1,2}, Houdová L.³

¹ Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

² Český národní registr dárců dřeně, Plzeň

³ NTIS – Nové technologie pro informační společnost, Fakulta aplikovaných věd, Západočeská univerzita v Plzni

SOUHRN: Jednou z reakcí na pandemii COVID-19 byl celosvětový nárůst počtu kryokonzervací krvetvorných buněk odebraných nepříbuzným dárcům z registrů, především kvůli horší dostupnosti dárců a problémům s transportem produktů. Ačkoli je kryokonzervace logisticky výhodná, nelze opominout vyšší riziko nevyužití již odebraného štěpu především z důvodu komplikace na straně příjemce. Cílem práce bylo retrospektivně zhodnotit podíl kryokonzervací dárců z Českého národního registru dárců kostní dřeně (ČNRDD) v období před pandemií COVID-19, během a po pandemii COVID-19 a analyzovat nepodané štěpy krvetvorných buněk vč. důvodů jejich nepodání. Primárním cílem bylo zjistit, jak se změnil podíl kryokonzervovaných štěpů odebraných v daných obdobích pro transplantační centra (TC) v ČR a v zahraničí. Z celkového počtu 374 štěpů odebraných v období 2018–2023 bylo kryokonzervováno 72 (19 %). V období před pandemií (2018–2/2020) bylo odebráno 152 štěpů, z toho byly provedeny pouze 2 kryokonzervace (1,3 %), 1 pro TC v ČR a 1 pro zahraniční TC. V období pandemie COVID-19 (3/2020–2022) bylo odebráno celkem 144 štěpů, 58 bylo kryokonzervovaných (40 %), 28 (19 %) pro pacienty z českých TC a 20 (14 %) pro zahraniční. V postpandemickém období (rok 2023) bylo odebráno 78 štěpů, 22 bylo kryokonzervovaných (28 %), 8 (10 %) pro pacienty z českých TC a 14 (18 %) pro nemocné ze zahraničí. Za celé období 2018–2023 nebyly příjemcům podány 3 štěpy (0,8 %), všechny pocházely z období pandemie COVID-19 (1 z roku 2020 a 2 z roku 2022) a byly odebrány pro pacienty ze zahraničních TC. Důvodem nepodání štěpů bylo ve 2 případech úmrtí pacienta a v 1 případě odmítnutí transplantace nemocným. Naše analýza prokazuje pokles podílu kryokonzervovaných štěpů v postpandemickém období pro pacienty z českých TC, zatímco podíl kryokonzervací pro nemocné ze zahraničních TC má nadále mírně vzestupný trend. I přes zjištěné nízké procento nevyužitých štěpů je nutné brát v úvahu negativní etický dopad zničení štěpu z pohledu nepříbuzných dárců krvetvorných buněk.

KLÍČOVÁ SLOVA: kryokonzervace – dárcé – registr

ÚVOD

Kryokonzervace autologních hematopoetických krvetvorných buněk je již po desetiletí standardním přístupem v léčbě hematologických malignit, který umožňuje odběr a skladování krvetvorných kmenových buněk pacientů před podáním vysokodávkované chemote-

rapie. U alogenních transplantací (alo-HCT) se dosud standardně používal čerstvý produkt a kryokonzervace byla vyhrazena pouze pro relativně vzácné případy, obvykle z důvodů komplikace na straně příjemce, která neumožnila transplantaci čerstvého štěpu. Nástup pandemie COVID-19 znamenal zásadní

změnu, která vedla ke zvýšenému používání kryokonzervovaných štěpů pro alogenní transplantaci hematopoetických buněk z důvodu potenciálního ohrožení dostupnosti dárců či komplikací v průběhu transportu. Relativní bezpečnost podání kryokonzervovaného štěpu pro příjemce byla opakovaně do-

SUMMARY: One of the responses the COVID-19 pandemic has been a worldwide increase the number of cryopreserved hematopoietic cells from unrelated donors, mainly due to poorer availability of donors and problems with product transportation. Although cryopreservation is logistically advantageous, the higher risk of not using graft cannot be ignored. We retrospectively evaluated the cryopreservation of donors from the Czech National Register of Bone Marrow Donors (CNMDR) in the period before, during and after the COVID-19 and analyzed unused grafts, including the reasons. The primary goal was to evaluate how cryopreserved grafts collected in given periods for transplant centers (TC) in the Czech Republic and abroad has changed. Of the total number of 374 grafts collected in the period 2018–2023, 72 (19%) were cryopreserved. In the period before the pandemic (2018–2/2020), 152 grafts collected and only 2 cryopreservations performed (1.3%), 1 for TC in the CR and 1 for foreign. During the period of the COVID-19 pandemic (3/2020–2022), a total of 144 grafts collected, 58 cryopreserved (40%), 28 (19%) for patients from CR and 20 (14%) for foreign. In the post-pandemic (year 2023), 78 grafts taken, 22 cryopreserved (28%), 8 (10%) for patients from CR and 14 (18%) for patients from abroad. For period 2018–2023, 3 grafts (0.8%) were not used, all from the period of COVID-19 (1 from 2020 and 2 from 2022) and were collected for patients from foreign TCs. The reason for not-used grafts was in 2 cases death of the patient and 1 patient refused transplant. Our analysis shows a decrease in cryopreserved grafts in the post-pandemic period for patients from CR, while for patients from foreign TCs continues to show a slightly upward trend. Despite the detected low percentage of unused grafts, it is necessary to perceive the negative ethical impact of the destruction of the graft from the point of view of the donors.

KEY WORDS: cryopreservation – donor – registry

ložena [1–3]. Pokud však jde o dopady odběrů a kryokonzervací štěpů s ohledem na nepříbuzné dárce, kdy hrozí riziko nevyužití kryokonzervovaného štěpu z různých důvodů na straně příjemce, jsou dosud publikovaná data limitovaná [4].

Naše práce retrospektivně analyzuje situaci týkající se kryokonzervací štěpů z pohledu nepříbuzných dárců krvetvorných buněk. Cílem práce je porovnat vývoj kryokonzervací štěpů ve třech obdobích a zhodnotit její dopad na využití krvetvorných buněk odebraných nepříbuzným dárcům.

MATERIÁL A METODIKA

Retrospektivní analýza odběrů nepříbuzných dárců z ČNRDD v období let

2018–2023 s cílem zjistit podíl kryokonzervovaných a nepodaných štěpů krvetvorných buněk před začátkem COVID-19 pandemie, v období pandemie COVID-19 a po COVID-19 pandemii. Pro srovnání jednotlivých období byla použita jednoduchá deskriptivní statistika. Pro vyhodnocení statistické významnosti mezi jednotlivými skupinami byl použit Chi-square, resp. Fisher's exact test, software GraphPad Prism®.

VÝSLEDKY

Za celé analyzované období 2018–2023 bylo odebráno celkem 374 štěpů a z tohoto množství bylo kryokonzervováno 72 (19 %). V celém sledovaném období nebyly podány 3 štěpy (0,8 %), přičemž všechny tyto štěpy pochá-

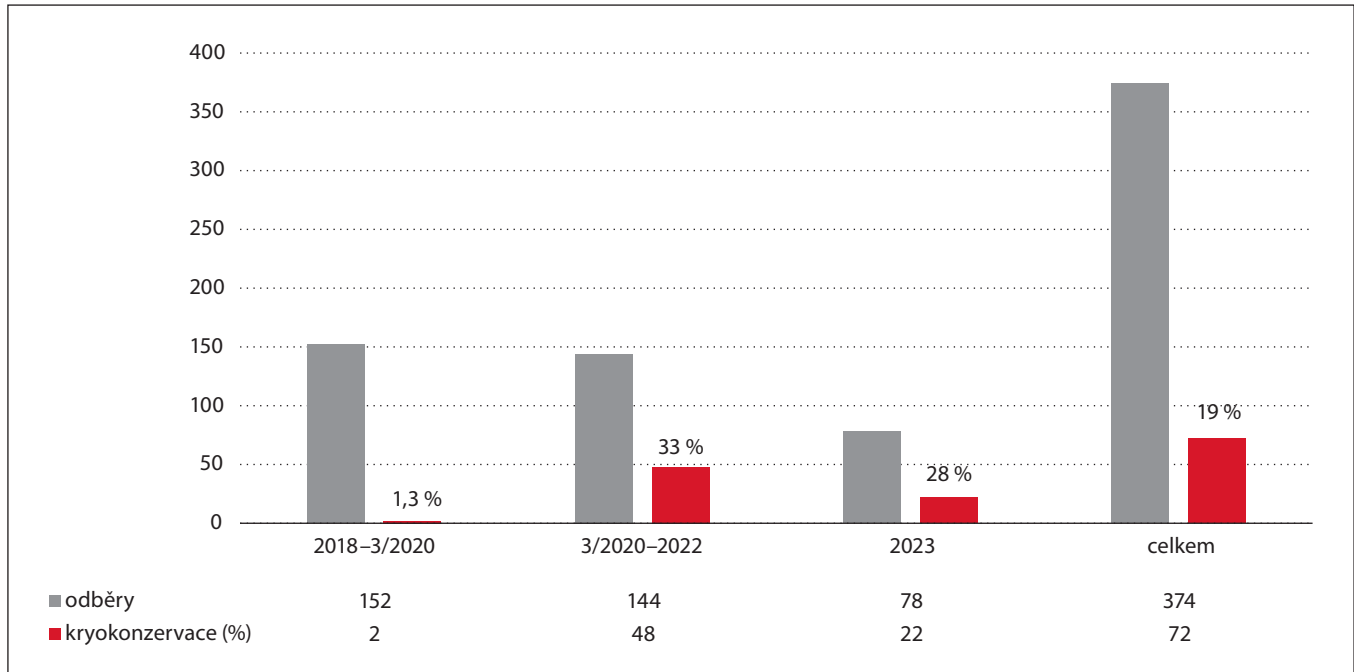
zely z období pandemie COVID-19 (1 odebraný v roce 2020 a 2 v roce 2022).

Pro potřebu další analýzy byl studovaný soubor rozdělen do 3 period: A) období do začátku pandemie COVID-19 (01/2018–02/2020); B) období pandemie COVID-19 (03/2020–12/2022) a C) období po pandemii COVID-19 (01/2023–12/2023). Charakteristiky a data v jednotlivých obdobích shrnuje tab. 1.

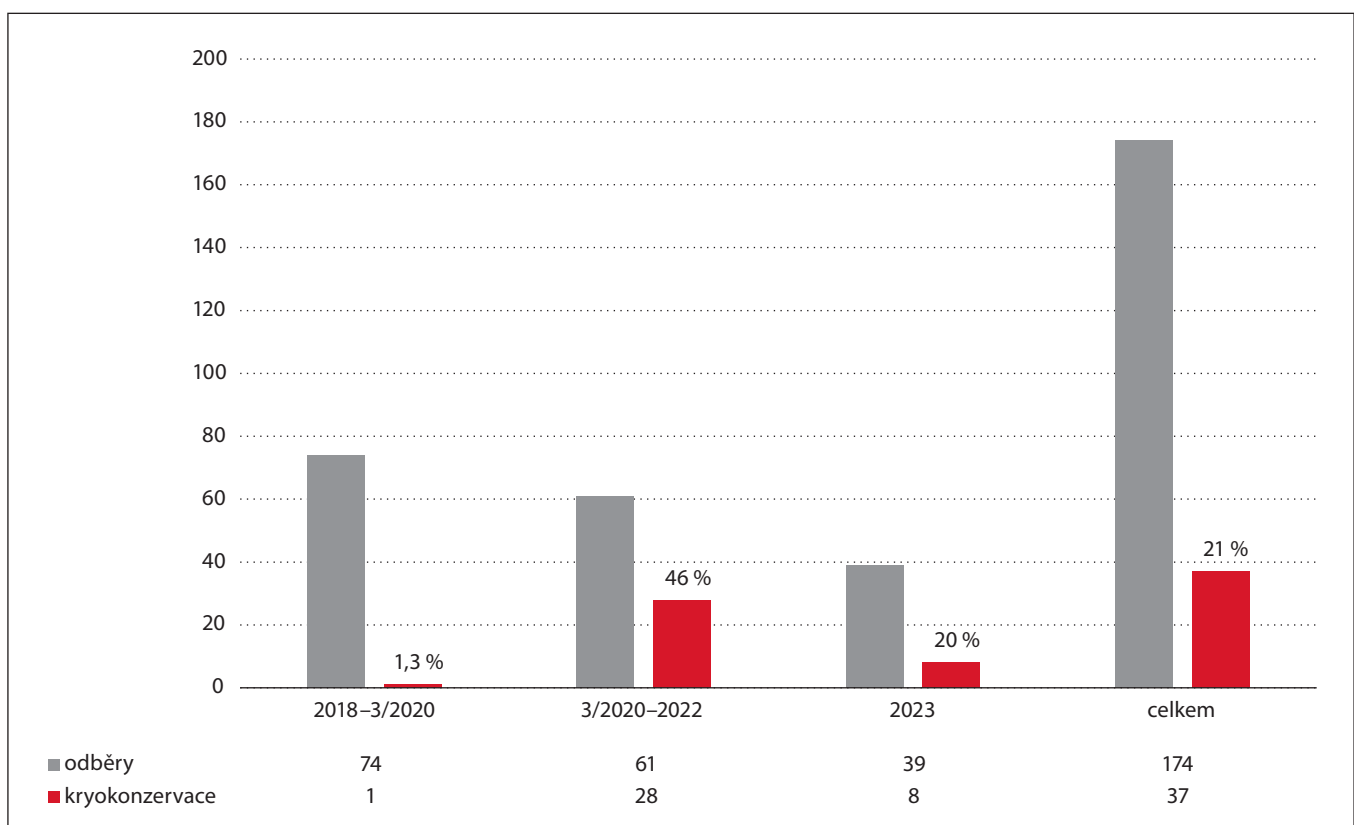
V prvním sledovaném období (A) bylo v ČNRDD odebráno celkem 152 štěpů krvetvorných buněk a z tohoto počtu odběrů byly provedeny pouze 2 kryokonzervace (1,3 %), 1 pro TC v ČR a 1 pro zahraniční TC. V období pandemie COVID-19 (B) od března 2020 do konce roku 2022 bylo odebráno cel-

Tab. 1. Kryokonzervace dárců ČNRDD v období 2018–2023.

Parametr	Celkem	A (2018–3/2020)	B (3/2020–2022)	C (2023)	p
počet odběrů	374	152	144	78	
odběry pro ČR (%)	174 (46,5 %)	74 (48,7 %)	61 (42,4 %)	39 (50 %)	
odběry pro zahraničí (%)	200 (53,5 %)	78 (51,3 %)	83 (57,6 %)	39 (50 %)	
kryokonzervace (%)	72 (19,2 %)	2 (1,3 %)	48 (33,3 %)	22 (28,2 %)	< 0,0001
kryokonzervace pro ČR (%)	37 (9,9 %)	1 (1,3 %)	28 (45,9 %)	8 (20,5 %)	< 0,0001
kryokonzervace pro zahraničí (%)	35 (9,3 %)	1 (1,3 %)	20 (24 %)	14 (35,9 %)	< 0,0001
nepodané štěpy celkem	3 (0,8 %)	1 (0,6 %)	2 (1,4 %)	0	0,5237
nepodané štěpy v ČR	0	0	0	0	nelze
nepodané štěpy v zahraničí	3 (1,5 %)	1 (1,3 %)	2 (2,4 %)	0	0,5816



Graf 1. Kryokonzervace štěpů krvinečných buněk dárců ČNRDD 2018-2023.

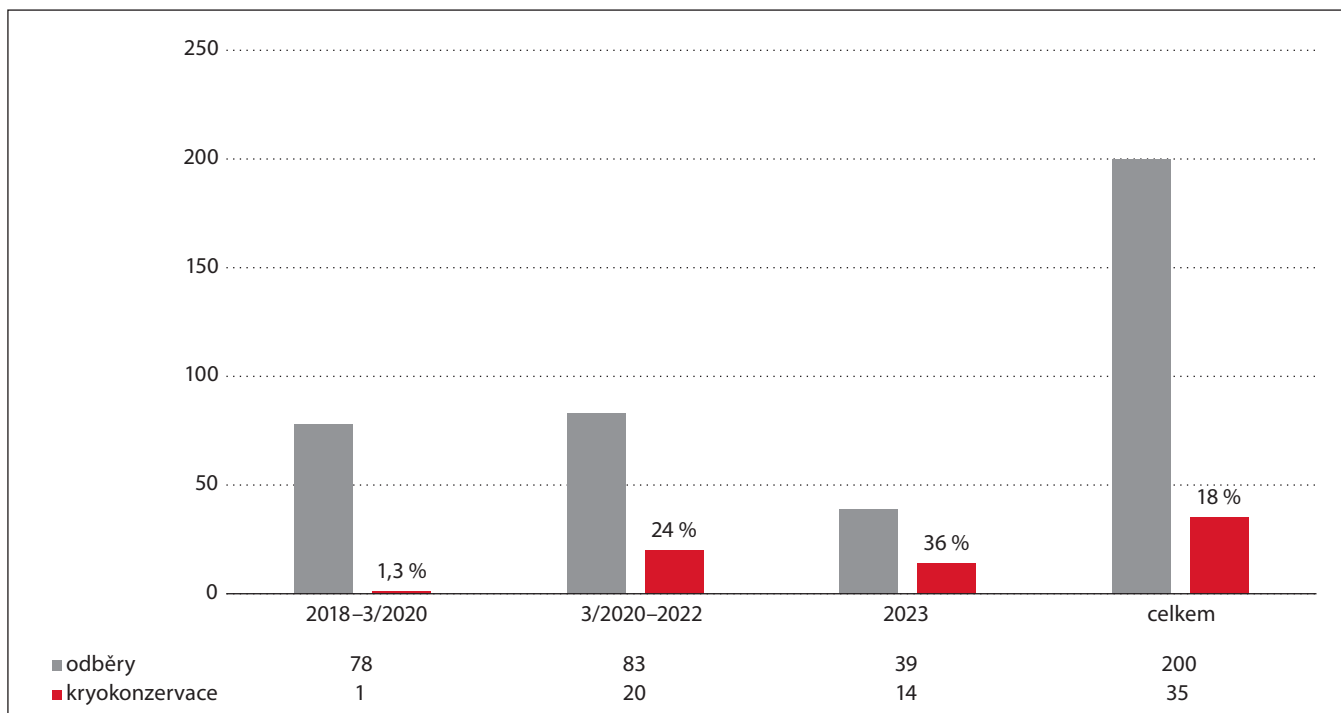


Graf 2. Kryokonzervace štěpů krvinečných buněk dárců ČNRDD pro pacienty v ČR 2018-2023.

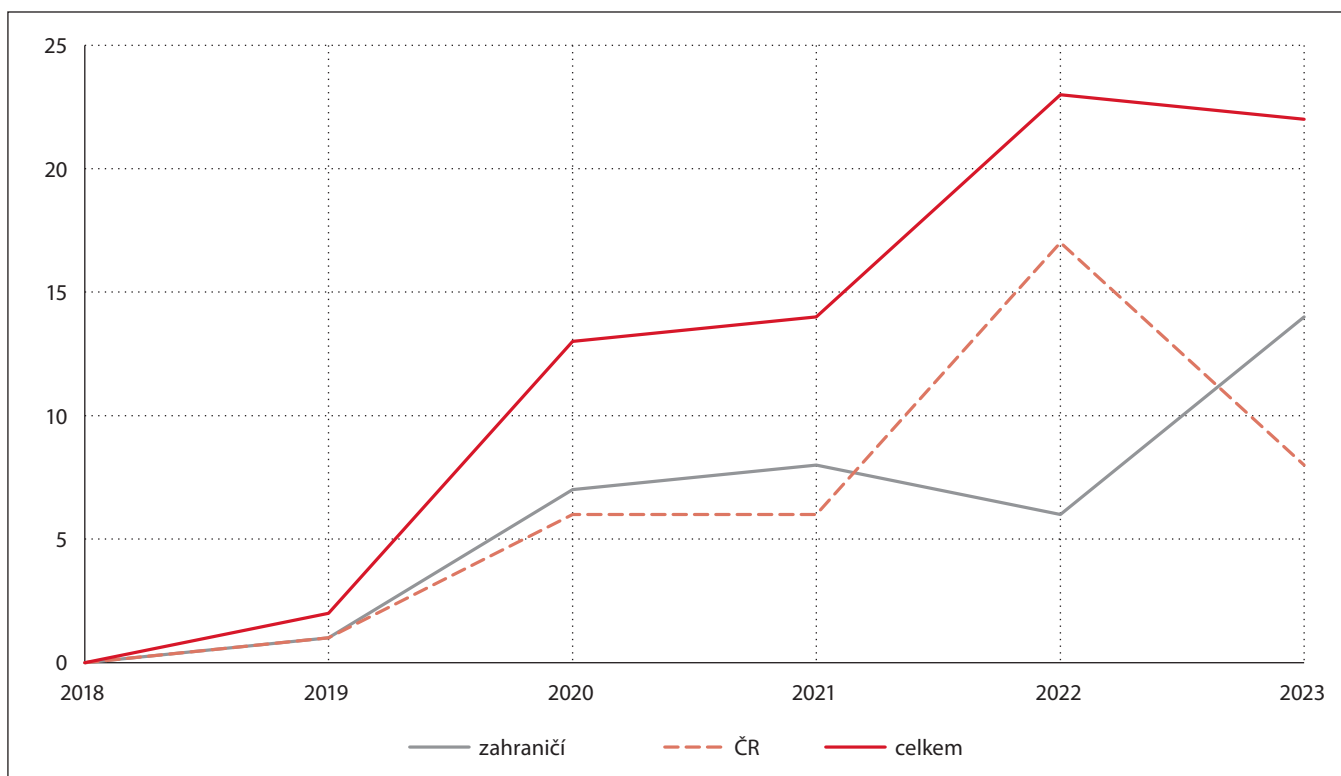
kem 144 štěpů krvinečných buněk, 61 odběrů (42 %) pro pacienty z ČR a 83 odběrů (58 %) pro pacienty ze zahraničních transplantačních center.

Z celkového počtu 144 odebraných štěpů bylo 48 kryokonzervovaných (33 %), 28 (19 %) pro pacienty z českých transplantačních center a 20 (14 %) pro

nemocné ze zahraničí. V posledním sledovaném období (C) za rok 2023 bylo odebráno celkem 78 štěpů krvinečných buněk, 39 odběrů (50 %) bylo pro



Graf 3. Kryokonzervace štěpů krvetvorných buněk dárců ČNRDD pro pacienty v zahraničí 2018–2023.



Graf 4. Kryokonzervace štěpů krvetvorných buněk dárců ČNRDD pro pacienty v ČR ve srovnání s pacienty ze zahraničí 2018–2023.

pacienty z ČR a 39 odběrů (50 %) pro pacienty ze zahraničních transplantačních center. Z počtu 78 odebraných štěpů bylo 22 kryokonzervovaných

(28 %), 8 (10 %) pro pacienty z českých transplantačních center a 14 (18 %) pro nemocné ze zahraničí. Celkové počty v jednotlivých obdobích jsou srovnány

v grafu 1, graf 2 srovnává jednotlivá období pro odběry dárců pro pacienty z ČR a graf 3 pro pacienty ze zahraničních transplantačních center.

Statisticky signifikantní rozdíly v počtech kryokonzervovaných štěpů byly zaznamenány jak mezi obdobími A a B (1,3 vs. 33,3 %; $p < 0,00001$), tak i mezi obdobími A a C (1,3 vs. 28,2 %; $p < 0,00001$), zatímco mezi obdobími B a C nebyl statisticky významný rozdíl (33,3 vs. 28,2 %; $p = 0,45$). V rámci celkových počtů v hodnoceném roce 2023 (období C) zatím nedošlo k významnějšímu snížení počtu kryokonzervací.

Při hodnocení kryokonzervací pro TC v ČR byly statisticky významné rozdíly zjištěny jak mezi obdobími A a B (1,3 vs. 45,9 %; $p < 0,00001$), tak mezi obdobími A a C (1,3 vs. 20,5 %; $p = 0,0008$). Pokles počtu kryokonzervací pro česká TC v obdobích B a C je statisticky významný (45,9 vs. 20,5 %; $p = 0,01$), avšak při poměrně nižším počtu odběrů (byl hodnocen pouze rok 2023).

U hodnocení počtů provedených kryokonzervací pro zahraniční centra byly zaznamenány statisticky významné rozdíly jak mezi obdobími A a B (1,3 vs. 24,1 %; $p < 0,00001$), tak i u období A a C (1,3 vs. 35,9 %; $p < 0,00001$).

Nejvyšší podíl kryokonzervovaných štěpů byl zaznamenán v pandemickém období ve srovnání s dobou před a po období COVID-19 (graf 1); $p < 0,0001$. K současnému dni je jasný trend poklesu celkového počtu provedených kryokonzervací, který je výraznější pro transplantáčnická centra v ČR (20,5 vs. 35,9 % zahraniční centra), při počtech odběrů však rozdíl nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,2$). U odběrů dárců ČNRDD pro pacienty ze zahraničních transplantáčnických center jsme zatím pokles nezaznamenali (graf 4).

Dále byla provedena analýza nepodaných štěpů krvetvorných buněk. Z celkového množství 374 odebraných štěpů krvetvorných buněk ve sledovaném období 2018–2023 nebyly podány 3 štěpy (0,8 %), všechny odebrané pro zahraniční TC v době pandemie COVID-19 (1 v roce 2020 a 2 v roce 2022). Důvodem pro nepodání štěpu bylo úmrtí pacienta ve 2 případech a odmítnutí transplantace pacientem v 1 případě. Všechny nepo-

dané štěpy byly destruovány v souladu s pravidly ČNRDD, respektive daného TC.

DISKUZE

Od roku 1992 Český národní registr dárců dřeně zprostředkoval již více než 1 000 odběrů krvetvorných buněk pro pacienty z českých i zahraničních transplantáčnických center. Během pandemie COVID-19 často nebylo jasné, zda by čerstvý produkt kmenových buněk dorazil včas z důvodů zrušení letů, uzavření hranic, onemocnění COVID-19 u dárce nebo dalších omezení souvisejících s krizí. V reakci na pandemii COVID-19 proto celoplošně došlo k výraznému rozšíření kryokonzervace štěpů krvetvorných buněk a v souladu s tím výrazně narostl podíl kryokonzervovaných produktů krvetvorných buněk od dárců z ČNRDD.

V rané fázi pandemie od března do srpna 2020 např. americký National Marrow Donor Program (NMDP) vyžadoval kryokonzervaci všech štěpů u nepříbuzných dárců. Ostatní registry kryokonzervaci striktně nevyžadovaly, nicméně v kontextu konkrétní situace u dárce a příjemce ji doporučovaly [5,6]. Důvodem kryokonzervace štěpů v době pandemie bylo zajistit štěp ještě před zahájením předtransplantační přípravy pacienta, což samozřejmě nese jisté riziko nevyužití štěpu. Z hlediska příjemce byla opakovaně doložena bezpečnost podání kryokonzervovaného štěpu, ovšem trochu opomíjenou otázkou zůstává riziko vyššího podílu nepodaných štěpů, a tedy i etický problém na straně dárce, kdy nepříbuzní dárci podstupují odběr kmenových buněk se všemi (byť minimálními) riziky zbytečně a jejich kryokonzervované kmenové buňky následně nejsou transfundovány.

V roce 2020 bylo ve Velké Británii odebráno celkem 1 485 štěpů a kryokonzervováno bylo 1 088 (73 %), přičemž z tohoto množství nebylo využito 50 štěpů (3,36 %) [7,8]. Americký registr NMDP udává celkem 2,7 % nepodaných štěpů v průběhu roku 2020 s následným poklesem v čase [8], australský a novozéland-

ský registr reportoval 12,9 % nevyužitých štěpů. [9] Ve srovnání s ostatními registry (i při zohlednění menších počtů odběrů v ČNRDD) je evidentní nižší podíl nevyužitých štěpů dárců z ČNRDD (1,5 %), důvody nepodání štěpů byly srovnatelné. I přes nízký podíl nepodaných štěpů dárců z ČNRDD zůstává takový odběr z etického pohledu problematický, neboť dárce je zbytečně vystaven aplikaci růstového faktoru (G-CSF) a následnému odběru periferních krvetvorných buněk, který s sebou v některých případech navíc nese riziko případné nutnosti zavedení centrálního žilního katetru. Řešením tohoto problému je odebrané a nepodané kryokonzervované štěpy ne destruovat, ale uchovat je k použití pro jiného příjemce. Proto ještě před pandemií COVID-19 začala DKMS zřizovat banku kmenových buněk pro kryokonzervované produkty PBSC od nepříbuzných dárců, tj. ekvivalent banky pupečnickové krve, avšak dospělých dárců [10]. Období pandemie COVID-19 pak přineslo rozšíření této myšlenky, když byla realizována idea vytvoření banky sklizených PBSC od nepříbuzných dárců. Tím je eliminováno riziko zbytečného odběru, neboť odebraný a nepodaný štěp je pak (podobně jako pupečnicková krev) k dispozici pro další příjemce. Tento přístup zohledňuje zájmy obou skupin – jednak registrů nepříbuzných dárců (minimalizací rizika „zbytečného“ odběru), tak i pacientů a jejich lékařů, pro které mohou mít logistické výhody kryokonzervovaného produktu prioritou. Tato databáze se zkratkou ADCU (Adult Donor Cell Units) je vedena při jednotlivých registrech a uvedené štěpy jsou součástí celosvětové databáze nepříbuzných dárců, a tudíž jsou k dispozici všem transplantáčnickým centrům stejně jako nepříbuzní dárci [10].

Pro další redukci nevyužitých štěpů krvetvorných buněk bude nutné zavedení některých dodatečných opatření. Mezi hlavní patří pečlivé zhodnocení zdravotního stavu pacienta a jeho únosnost k transplantaci ještě před zahájením aplikace G-SCF dárci a zkrácení intervalu

od odběru krvetvorných buněk do jejich aplikace v případě plánovaného zamražení. S ohledem na výše publikovaná data je zřejmé, že je do budoucna nutné pro transplantační centra stanovit jasná pravidla, která budou definovat možnost kryokonzervace štěpů nepříbuzných dárců krvetvorných buněk. V současné době, kdy již pandemie COVID-19 odezněla, by měly být pečlivě zkoumány důvody požadované kryokonzervace a striktně preferován návrat k dlouholeté praxi přednostního používání čerstvých přípravků.

ZÁVĚR

Data naší analýzy podílu kryokonzervací dárců z ČNRDD prokazují vyšší podíl kryokonzervovaných štěpů v období pandemie COVID-19 oproti ostatním sledovaným obdobím. V postpandemické době jsme zaznamenali jasný trend poklesu kryokonzervací štěpů nemocných pro transplantační centra v ČR, zatímco u zahraničních tento trend zatím pozorován nebyl. I přes relativně nízký podíl nepodaných štěpů oproti globálním datům je i do budoucna nutné toto vnímat jako etický problém. Z tohoto pohledu je důležitá větší informovanost transplantačních center o rizicích, která pro dárci vyplývají ze zbytečných odběrů, a je potřeba vyžadovat zdůvodnění případné žádosti o kryokonzervaci štěpu. Bude nutné zavedení jasné politiky a pravidel pro kryokonzervace krvetvorných buněk nepříbuzných dárců

v rámci registrů. V souvislosti s popsanou situací jsou z WMDA a EBMT (Evropská společnost pro transplantace) očekávána aktualizovaná příslušná doporučení.

Literatura

1. Devine SM. Transplantation of allogeneic cryopreserved hematopoietic cell grafts during the COVID-19 pandemic: a National Marrow Donor Program perspective. *Am J Hematol.* 2021;96(2):169–171.
2. Bankova AK, Caveney J, Yao B, et al. Real-world experience of cryopreserved allogeneic hematopoietic grafts during the COVID-19 pandemic: a single-center report. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(4):215.
3. Hsu JW, Farhadfar N, Murthy H, et al. The effect of donor graft cryopreservation on allogeneic hematopoietic cell transplant outcomes: a CIBMTR analysis. implications during The COVID-19 pandemic. *Transplant Cell Ther.* 2022;27(6):507–516.
4. Pawson R, Anthias C, Cody M, et al. Serious stem cell donation events and recipient adverse reactions related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: review of Reports to the World Marrow Donor Association. *Transplant Cell Ther.* 2023;29:522.e1–522.e5.
5. Fernandez-Sojo J, Azqueta C, Valdivia E, et al. Cryopreservation of unrelated donor hematopoietic stem cells: the right answer for transplantations during the COVID-19 pandemic? *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2489–2496.
6. Fernandez-Sojo J, Horton R, Cid J, et al. Leukocytapheresis variables and transit time for allogeneic cryopreserved hpc: better safe than sorry. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(10):1531–1538.
7. Jöri MM, Schmidt AH, Bernas SN, et al. Impact of COVID-19 pandemic on global unrelated stem cell donations in 2020 – report from World Marrow Donor Association. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(6):1021–1024.

8. Farhadfar N, Newman J, Novakovich J, et al. Neither COVID-19, nor cryopreservation, prevented allogeneic product infusion: a report from the National Marrow Donor Program. *Front Immunol.* 2022;13:20.

9. Othman J, Aarons D, Bajel A, et al. Allogeneic haemopoietic cell transplant services in Australia and New Zealand in the first year of the COVID-19 pandemic: a report from Australia and New Zealand transplant and cellular therapies. *Intern Med J.* 2023;53(3):323–329.

10. DKMS. [online]. Available from: <https://professional.dkms.org/about/stem-cell-bank> (accessed on March 15, 2024).

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

KS – příprava studie, organizace sběru dat, napsání rukopisu

PJ – návrh studie, připomínkování rukopisu, konečná kontrola rukopisu

LH – organizace sběru dat, statistické zpracování

PODĚKOVÁNÍ

Všem pracovníkům dárcovských a náběrových center, všem spolupracovníkům registru, všem spolupracovníkům ze Západočeské univerzity a všem dárcům.

Do redakce doručeno dne: 25. 3. 2024.

Přijato po recenzi dne: 25. 4. 2024.

MUDr. Kateřina Steinerová

Hematologicko-onkologické oddělení

FN Plzeň

alej Svobody 80

304 60 Plzeň

&

Český národní registr dárců dřeně

Na Roudné 123/212

301 00 Plzeň

e-mail: steinerovak@fnplzen.cz