

Utjecaj pandemije COVID-19 na prikupljanje alogeničnih krvotvornih matičnih stanica

Impact of COVID-19 pandemic on collection of allogeneic hematopoietic stem cells

Ivona Horvat¹ , Ines Bojanić^{1,2} , Sanja Mazić^{1,2}, Nadira Duraković^{2,3}, Radovan Vrhovac^{2,3}, Branka Golubić Čepulčić^{1,2}

¹ Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori

COVID-19; PANDEMIJA;
TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA;
ALOGENI TRANSPLANTATI – dostupnost;
KRIOPREZERVACIJA – trendi;
TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA
IZ PERIFERNE KRVI; DAROVATELJI TKIVA;
NESRODNI DAROVATELJI;
TRANSPLANTACIJA KOŠTANE SRŽI;
ALOGENA TRANSPLANTACIJA

SAŽETAK. *Uvod:* Pandemija COVID-19 dovela je do izazova u liječenju bolesnika kojima je potrebna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (KMS). Porastom broja oboljelih širom svijeta smanjila se dostupnost KMS-a zbog infekcije darivatelja i ograničenja u međunarodnom prometu. Sukladno tomu, uveden je niz mjera u cilju zaštite bolesnika i darivatelja te osiguravanja dostupnosti transplantata tijekom pandemije. Cilj rada bio je prikazati utjecaj pandemije COVID-19 na prikupljanje alogeničnih KMS-a u KBC-u Zagreb. *Metode:* Provedena je retrospektivna analiza podataka za razdoblje od 1. ožujka 2020. do 30. lipnja 2021. Podaci su prikupljeni iz bolničkoga informacijskog sustava te zapisnika sa sastanaka Povjerenstva za liječenje transplantacijom KMS-a KBC-a Zagreb. *Rezultati:* U navedenom razdoblju prvenstveno su korištene KMS iz periferne krvi, osim u slučaju snažne indikacije za primjenu koštane srži (KS). Pripravci alogeničnih KMS-a su prije početka kondicioniranja krioprezervirani kako bi se osigurala raspoloživost prema planu liječenja. Kod 13 bolesnika se odustalo od prikupljanja KMS-a jer su dobili COVID-19. Alogenične KMS su prikupljene od srodnih i nesrodnih darivatelja iz Hrvatskog registra dobrovoljnih darivatelja KMS-a i Svjetskog udruženja darivatelja koštane srži za ukupno 135 bolesnika. Koštana srž je prikupljena za 12,5% bolesnika i svi pripravci su transplantirani. Šesnaest bolesnika je transplantirano s perifernim KMS umjesto KS. Transplantirano je 94,1% pripravaka perifernih KMS-a, od kojih je 17 transplantirano s odgodom zbog infekcije darivatelja i/ili bolesnika bolešću COVID-19 prije ili nakon prikupljanja KMS-a. Od ukupno 118 transplantata perifernih KMS-a, 100 (84,7%) ih je krioprezervirano u 540 vrećica. Sedam (5,9%) krioprezerviranih transplantata perifernih KMS-a nisu infundirani zbog progresije bolesti (5), infekcije primatelja bolešću COVID-19 (1) i loše vijabilnosti stanica (1). *Zaključak:* Pandemija COVID-19 nepovoljno je utjecala na prikupljanje i transplantaciju KMS-a uz brojne organizacijske i logističke izazove. Krioprezervacija alogeničnih KMS-a omogućila je uspješno odvijanje transplantacijskog liječenja, iako je nažalost praćena rizikom da neki od tih pripravaka kasnije ne budu infundirani, što izlaže darivatelje riziku nepotrebnog prikupljanja i povećava troškove liječenja.

Descriptors

COVID-19; PANDEMICS;
HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION;
ALLOGRAFTS – supply and distribution;
CRYOPRESERVATION – trends;
PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION;
TISSUE DONORS; UNRELATED DONORS;
BONE MARROW TRANSPLANTATION;
TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS

SUMMARY. *Introduction:* COVID-19 pandemic brought challenges in the organization of hematopoietic stem cell (HSC) transplantation. Availability of HSCs was decreased due to donor infection and transport limitations. Accordingly, a series of measures was introduced to ensure the protection of patients and donors and availability of transplants during the pandemic. The goal of this study was to show the impact of COVID-19 pandemic on the collection of allogeneic HSCs in University Hospital Centre (UHC) Zagreb. *Methods:* We conducted a retrospective analysis for the period from March 1, 2020, to June 30, 2021. The data were collected from hospital computer database and meeting reports of the HSC Transplantation Committee of UHC Zagreb. *Results:* In the reported period peripheral blood stem cells (PBSC) were preferred, except when bone marrow (BM) transplantation was strongly indicated. Allogeneic HSC grafts were cryopreserved before conditioning to ensure availability on the day of transplantation. Thirteen patients were excluded from the program due to COVID-19 infection. HSCs were collected from related and unrelated donors from the Croatian HSC Donor Registry and World Marrow Donor Association for the total of 135 patients. All 17 (12.5%) harvested BM grafts were transplanted. Sixteen patients were transplanted with PBSC instead of BM. Out of the collected PBSC 94.1% were transplanted but in 17 patients transplantations were delayed due to COVID-19 infection of the donor and/or the patient. Of the total 118 PBSC transplants 100 (84.7%) were cryopreserved in 540 cryo bags. Seven (5.9%) cryopreserved grafts have not been infused because of the progression of the main disease (5), COVID-19 infection of the patient (1) and poor product viability (1). *Conclusion:* COVID-19 pandemic adversely impacted HSC collection and transplantation with many organizational and logistical challenges. Cryopreservation of allogeneic grafts enabled efficient management of the transplantation programs but was accompanied with the risk of not infusing some grafts, which exposed donors to unnecessary risks and increased the cost of treatment.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ines Bojanić, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-2985-7847>
Klinički zavod za transfuzijsku medicinu
i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb,
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: ines.bojanic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 14. veljače 2022.,
prihvaćeno 25. veljače 2022.

TABLICA 1. PRIPRAVCI KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA PRIKUPLJENI U RAZDOBLJU OD 1. OŽUJKA 2020. DO 30. LIPNJA 2021. ZA POTREBE PACIJENATA LIJEČENIH U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU ŽAGREB

TABLE 1. HEMATOPOIETIC STEM CELL PRODUCTS COLLECTED FROM MARCH 1, 2020 TO JUNE 30, 2021, FOR PATIENTS TREATED IN UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

Darivatelji KMS-a / HSC donors	Prikupljeno / Collected			Transplantirano / Transplanted		
	Periferne KMS / PBSC	Koštana srž / Bone marrow	Ukupno / Total	Periferne KMS / PBSC	Koštana srž / Bone marrow	Ukupno / Total
Srodni / Related	40 (33,9%)	8 (47,1%)	48 (35,6%)	38 (34,2%)	8 (47,1%)	46 (35,9%)
Nesrodni / unrelated HRDDKMS	14 (11,9%)	4 (23,5%)	18 (13,3%)	13 (11,7%)	4 (23,5%)	17 (13,3%)
Nesrodni / unrelated WMDA	64 (54,2%)	5 (29,4%)	69 (51,1%)	60 (0,5%)	5 (29,4%)	65 (50,8%)
Ukupno / Total	118	17	135	111	17	128

Legenda / Legend: HRDDKMS – Hrvatski registar dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica / Croatian HSC Donor Registry; WMDA – World marrow donor association; HSC – hematopoietic stem cells; KMS – krvotvorne matične stanice; PBSC – peripherical blood stem cells

Pandemija COVID-19 (engl. *coronavirus disease 19*), uz brojne promjene koje je uzrokovala, dovela je i do brojnih novih problema u liječenju bolesnika transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (KMS). Postojala je zabrinutost da bi se SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrom-coronavirus*) mogao prenijeti putem krvnih pripravaka i KMS-a budući da je virusna RNA otkrivena u uzorcima krvi pacijenata oboljelih od COVID-19.¹ Iako prijenos infekcije transfuzijom krvi ni transplantacijom KMS-a nije dokazan,^{2,3} porastom broja oboljelih širom svijeta smanjila se dostupnost KMS-a zbog infekcije darivatelja i ograničenja u međunarodnom prometu. Europsko udruženje za transplantaciju krvi i koštane srži (engl. *European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*)⁴ i Svjetsko udruženje darivatelja koštane srži (engl. *World Marrow Donor Association, WMDA*)⁵ izdali su preporuke s nizom mjera za zaštitu bolesnika i darivatelja te osiguravanje dostupnosti transplantata u pandemiji COVID-19. Cilj je ovoga rada prikazati utjecaj pandemije COVID-19 na prikupljanje alogeničnih KMS-a u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb.

Metode

Provedena je retrospektivna analiza podataka o prikupljanju, pohrani i transplantaciji alogeničnih KMS-a u KBC-u Zagreb za razdoblje od 1. ožujka 2020. do 30. lipnja 2021. Podatci su prikupljeni iz bolničkoga informacijskog sustava i iz zapisnika sa sastanaka Povjerenstva za liječenje transplantacijom KMS-a KBC-a Zagreb.

Rezultati

Od početka pandemije COVID-19 u KBC-u Zagreb provedene su mjere za smanjenje rizika infekcije sukladno međunarodnim, nacionalnim i bolničkim pre-

porukama. Prvenstveno su se koristile KMS iz periferne krvi, osim u slučaju snažne indikacije za primjenu koštane srži (KS). Pripravci alogeničnih KMS-a su prije početka kondicioniranja krioprezervirani kako bi se osigurala raspoloživost prema planu liječenja, a ako su ipak korištene svježe stanice, trebalo je za pričuvu odabrati drugog darivatelja.

U analiziranom razdoblju kod 13 bolesnika se oduštalo od prikupljanja KMS-a jer su dobili COVID-19. Za potrebe transplantacijskog liječenja 135 bolesnika prikupljene su alogenične KMS od srodnih i nesrodnih darivatelja iz Hrvatskog registra dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica (HRDDKMS) i WMDA-a (tablica 1). Koštana srž je prikupljena samo za 17 (12,5%) bolesnika i svi pripravci su transplantirani. U šesnaest bolesnika se odustalo od planirane transplantacije KS te je učinjena transplantacija perifernih KMS-a. Od ukupno 118 transplantata perifernih KMS-a, 100 (84,7%) ih je krioprezervirano u 540 vrećica. Zbog nemogućnosti organizacije pravovremene dostave svježeg transplantata jedan pripravak perifernih KMS-a nesrodnog darivatelja s Cipra je krioprezerviran na mjestu prikupljanja prije transporta. Jedan svježi transplantat nesrodnih perifernih KMS-a stigao je iz Sjedinjenih Američkih Država pred istekom roka valjanosti i nakon krioprezervacije nije imao zadovoljavajuću vijabilnost stanica te nije mogao biti primijenjen. Za liječenje je stoga korišten drugi transplantat KMS-a prikupljen od haploidentičnoga srodnog darivatelja. Transplantirano je ukupno 111 (94,1%) pripravaka perifernih KMS-a, od kojih je 17 transplantirano s odgodom zbog infekcije COVID-19 darivatelja ili bolesnika prije ili nakon prikupljanja KMS-a. Sedam (5,9%) krioprezerviranih transplantata perifernih KMS-a nisu infundirani zbog progresije bolesti (5), infekcije primatelja COVID-19 (1) i loše vijabilnosti stanica (1).

Rasprava

Preporuke EBMT-a za transplantacijske centre, primatelje i darivatelje KMS-a izdane su kako bi se omogućio nesmetan rad transplantacijskih programa u uvjetima pandemije COVID-19, budući da se opskrba transplantatima velikim dijelom oslanja na međunarodnu razmjenu nesrodnih pripravaka KMS-a. Preporučene mjere uključuju obvezno testiranje na SARS-CoV-2 svih darivatelja KMS-a i bolesnika prije početka prikupljanja i liječenja te odgodu u slučaju infekcije COVID-19. Naglašava se važnost individualne procjene rizika bolesnika, vodeći računa o riziku progresije osnovne bolesti i težini COVID-19.⁴ Prema preporukama WMDA-a za nesrodne darivatelje KMS-a, koje je prihvatio i EBMT, prikupljanje KMS-a se odgađa u slučaju infekcije COVID-19 darivatelja, a može mu se pristupiti 14 dana nakon prestanka simptoma i oporavka. Ranije prikupljanje KMS-a može se razmotriti na temelju procjene rizika u slučaju hitne potrebe za transplantatom ako nije nađen podudarni alternativni darivatelj, a darivatelj je dobrog stanja i ima negativan test na SARS-CoV-2.^{4,5} Preporučuje se cijepljenje darivatelja KMS-a prije početka prikupljanja, uz adekvatan vremenski razmak između cijepjenja i početka mobilizacije krvotvornim faktorima rasta zbog mogućeg preklapanja nuspojava, a od cjepiva trenutno dostupnih u Europi prednost se daje cjepivima koja ne sadržavaju virusni vektor.⁶

Prije početka pandemije rutinski su se krioprezervirali samo autologni pripravci, dok su se alogenične KMS većinom transplantirale svježe. Veliku promjenu u odnosu na razdoblje prije pandemije donijela je preporuka o krioprezervaciji svih alogeničnih pripravaka prije početka kondicioniranja, kako bi se osigurala dostupnost transplantata na dan transplantacije i izbjeglo kondicioniranje bolesnika u slučaju nedostupnosti KMS-a. Preporučuje se umjesto KS koristiti periferne KMS zbog toga što je obrada i krioprezervacija KS praćena većim gubitkom stanica.⁴ Alotabi i sur. su u retrospektivnom istraživanju pokazali su da je krioprezervacija sigurna metoda i za alogenične pripravke, pri čemu nije nađena razlika u prihvaćanju ili odbacivanju transplantata, pojavi akutnog GVHD-a gradusa II-IV niti u ukupnom preživljenju između svježih i krioprezerviranih pripravaka.⁷

Dva vodeća svjetska registra darivatelja KMS-a, američki *National Marrow Donor Program* (NMDP) i Njemački registar darivatelja koštane srži (njem. *Deutsche Knochenmarkspenderdatei*, DKMS) objavili su na kraju prvog vala pandemije svoja iskustva s krioprezervacijom alogeničnih pripravaka i istaknuli su problem rizika da neki krioprezervirani pripravci neće biti infundirani. Tako je u razdoblju od travnja do srpnja 2020. 95% pripravaka iz NMDP-a bilo krioprezervirano u transplantacijskom centru, osim u slučaju dugih

letova, primjerice iz Australije, kada su pripravci krioprezervirani na mjestu prikupljanja. Manje od 1% dostavljenih pripravaka iz NMDP-a nije bilo transplantirano zbog malog broja ili loše vijabilnosti KMS-a.⁸

DKMS je izvjestio da je u razdoblju od ožujka do studenog 2020. 60,5% (2396/3960) pripravaka KMS-a bilo krioprezervirano, od toga 63,2% perifernih KMS-a i 36,7% pripravaka KS, pri čemu je procijenjeno da 5–8% krioprezerviranih pripravaka na kraju neće biti infundirano, što je u skladu i s našim rezultatima (5,9%). Mogućnost da neki krioprezervirani pripravci neće biti transplantirani otvara pitanje izlaganja dobrovoljnih darivatelja nepotrebnom riziku, o čemu ih je svakako potrebno informirati prije početka prikupljanja. Najčešći razlozi zbog kojih krioprezervirani pripravci iz DKMS-a nisu infundirani bilo je pogoršanje stanja pacijenta, uključujući i smrtni ishod (78,5%) te nezadovoljavajuća kvaliteta pripravka zbog nedovoljnog broja i vijabilnosti stanica (13,9%), što odgovara i našim rezultatima (72% progresija bolesti, 14% loša vijabilnost krioprezerviranih stanica). Kako bi se smanjio taj rizik, DKMS preporučuje pažljivu individualnu procjenu potrebe za krioprezervacijom pripravka, što kraće vrijeme između prikupljanja i transplantacije, ponovnu procjenu podobnosti bolesnika za transplantaciju prije početka prikupljanja i izbjegavanje krioprezervacije kada se očekuje veliki gubitak broja i vijabilnosti stanica kao kod pripravaka KS ili prikupljanja KMS-a u udaljenim mjestima. U slučaju kada se očekuje dugo vrijeme transporta, preporučuje se krioprezervacija pripravka u mjestu prikupljanja KMS-a ili u blizini, a ne u transplantacijskom centru.⁹

Prema našem iskustvu, krioprezervacija alogeničnih KMS-a predstavlja za transplantacijski centar značajan organizacijski i financijski izazov zbog dodatnih troškova postupka krioprezervacije i pohrane transplantata, od kojih 5,9% nažalost unatoč pažljivom planiranju nije bilo iskorišteno. Potrebno je stoga dosljedno provoditi mjere koje preporučuju svjetski registri darivatelja KMS-a^{4,5} kako bi se neiskorištenost krioprezerviranih alogeničnih pripravaka svela na najmanju moguću mjeru.^{8,9} Pravi utjecaj pandemije COVID-19 na područje transplantacije KMS-a pokazat će tek istraživanja koja će pratiti dugotrajni ishod liječenja krioprezerviranim alogeničnim KMS-om.

Zaključak

Pandemija COVID-19 nepovoljno je utjecala na prikupljanje i transplantaciju KMS-a te je uzrokovala brojne organizacijske i logističke izazove u dostavi transplantata KMS-a. Krioprezervacija alogeničnih KMS-a, koja je uvedena kao neophodna mjera kako bi se osigurala raspoloživost transplantata prije početka kondicioniranja, omogućila je uspješno transplantacijsko liječenje i u uvjetima pandemije COVID-19, iako

je nažalost praćena rizikom da neki od tih pripravaka kasnije ne budu infundirani, što izlaže darivatelje riziku nepotrebnog prikupljanja i povećava troškove lijećenja.

LITERATURA

1. Kiely P, Hoad VC, Seed CR, Gosbell IB. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: implications for blood safety and sufficiency. *Vox Sang.* 2021;116(2):155–66.
2. Leclerc M, Fourati S, Menouche D, Challine D, Maury S. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from SARS-CoV-2 positive donors. *Lancet Haematol.* 2021;8(3):e167–e169. Epub 2021 Feb 1.
3. Anurathapan U, Apiwattanakul N, Pakakasama S, Pongphittha P, Thitithanyanont A, Pasomsub E i sur. Hematopoietic stem cell transplantation from an infected SARS-CoV2 donor sibling. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(12):2359–60.
4. European Society for Blood and Marrow Transplantation. Coronavirus disease covid-19: EBMT recommendations version 16 – May 27, 2021. Dostupno na: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-06/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.%2016.03.pdf>. Pristupljeno 1. 9. 2021.
5. World Marrow Donor Association. WMDA Rapid Alert May 2020. Dostupno na: <https://share.wmda.info/display/LP/COVID-19+-+Impact+on+Registry+Operations?preview=/344866402/354421672/20200609-SEAR-Rapid%20Alert.pdf>. Pristupljeno 6. 2. 2022.
6. World Marrow Donor Association. COVID-19 vaccination guidelines developed by the Donor Medical Suitability Working Group. Dostupno na: <https://share.wmda.info/pages/viewpage.action?pageId=363696499&preview=/363696499/372083767/CORONAVIRUS%20GUIDANCE%20-%20vaccination%20v5A.pdf>. Pristupljeno 18. 1. 2022.
7. Alotaibi AS, Prem S, Chen S, Lipton JH, Kim DD, Viswabandya A i sur. Fresh vs. frozen allogeneic peripheral blood stem cell grafts: A successful timely option. *Am J Hematol.* 2021;96(2):179–87. Erratum in: *Am J Hematol.* 2021;96(10):1345.
8. 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):169–71.
9. Schmidt AH, Buk D, Bernas SN, Mengling T, Neujahr E, van den Brink MRM. A DKMS (German Bone Marrow Donor Center) view on cryopreservation of unrelated donor stem cell products during the Covid-19 pandemic. *Am J Hematol.* 2021;96(3):E91-E92.