

Dlouhodobě skladované kryokonzervované transplantáty a jejich likvidace

Lysák D.¹, Karas M.¹, Jindra P.¹, Sedláček P.², Kořístek Z.³, Kozák T.⁴, Faber E.⁵, Trněný M.⁶, Žák P.⁷, Měříčka P.⁷, Krejčí M.⁸, Pacasová R.⁹, Vítek A.¹⁰, Pytlík R.¹⁰

¹Hematologicko-onkologické oddělení Fakultní nemocnice Plzeň

²Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice Motol, Praha

³Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Interní hematoonkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

⁵Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

⁶I. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁷IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁸Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

⁹Transfuzní a tkáňové oddělení, Fakultní nemocnice Brno

¹⁰Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Transfuzní Hematol. dnes, 24, 2018, No. 4, p. 298–303

SOUHRN

Kryokonzervace hemopoetických kmenových buněk představuje běžnou metodou využívanou pro zajištění autologní transplantace i pro zpracování alogenních odběrů. Většina transplantčních center se potýká s narůstajícími počty nevyužitých dlouhodobě skladovaných transplantátů na jedné straně a absencí obecně akceptovaných pravidel pro jejich likvidaci na straně druhé. Doporučení se snaží nabídnout soubor opatření pro zajištění dlouhodobého skladování a případné likvidace kryokonzervovaných produktů a pokusit se o jejich harmonizaci na národní úrovni.

KLÍČOVÁ SLOVA

štěp – kryokonzervace – likvidace – skladování

SUMMARY

Lysák D., Karas M., Jindra P., Sedláček P., Kořístek Z., Kozák T., Faber E., Trněný M., Žák P., Měříčka P., Krejčí M., Pacasová R., Vítek A., Pytlík R.

Long-term storage and disposal of cryopreserved grafts – recommendations of the Transplant Section of the Czech Society of Haematology

Cryopreservation of haematopoietic stem cells represents a common method used to support autologous transplantation or to process allogeneic collections. Most transplant centres are struggling with an increasing number of unused long-term stored transplants on one hand and the absence of generally accepted rules for their disposal on the other. The goal of the recommendations is to offer a set of measures to ensure the long-term storage and eventual disposal of cryopreserved products and to try and harmonize these at national level.

KEY WORDS

graft – cryopreservation – disposal – storage

ÚVOD

Kryokonzervace je základní metodou zpracování hemopoetických i imunokompetentních buněk. Tato technika, umožňující dlouhodobé skladování transplantátů, je široce využívána zejména při autologních transplantacích, jejichž počet dosáhl v roce 2015 v rámci evropských

transplantačních center téměř 25 000 procedur za rok [1]. Kryokonzervace poskytuje potřebnou flexibilitu plánování odběrů, vysoce dávkované chemoterapie a reinfuze autologního nebo alogenního štěpu.

Část autologních ale i alogenních transplantátů či dárcovských lymfocytů není využita v období bez-

prostředně po odběru a zůstává dlouhodobě uložena. Počet těchto jednotek má rostoucí trend, nepoužité transplantáty omezují skladovací kapacitu tkáňových zařízení a jejich dlouhodobé uchovávání představuje také významnou ekonomickou zátěž.

Zatímco procedury pro odběry, zpracování a kontrolu kvality transplantátů jsou víceméně standardizované a jsou v souladu s legislativou a odbornými doporučeními (např. JACIE), lze pozorovat významnou variabilitu postupů pro skladování a likvidaci transplantátů. Délka stanovené expirační doby i pravidla pro likvidaci transplantátů se liší mezi jednotlivými centry a existující legislativa či odborná doporučení jsou v této oblasti insuficientní.

Určitá míra harmonizace v oblasti uchovávání transplantátů je žádoucí nejen z pohledu nároků na zajištění jejich kvality a bezpečnosti, ale může být vyžadována případnými multicentrickými studiiemi anebo požadavky správné výrobní praxe při rozvíjení postupů buněčné terapie a imunoterapie.

Absence vhodných doporučení, rozdílný přístup jednotlivých transplantáčnických center a nemalé náklady spojené se skladováním byly pro Transplantační sekci ČHS impulsem k navržení vlastních doporučení pro skladování a likvidaci nevyužitých transplantátů. Cílem doporučení není stanovit pevná nebo dokonce povinná pravidla pro dlouhodobé uchovávání a likvidaci transplantátů, ale nabídnout konsenzuální minimum, v jehož rámci si mohou jednotlivá transplantáčnická centra a tkáňová zařízení definovat své postupy zohledňující jejich individuální situaci, zaměření programu, skladovací kapacitu, organizační vztahy apod. Doporučení zároveň respektuje platnou národní legislativu týkající se problematiky lidských tkání a buněk.

SOUČASNÁ SITUACE A UPLATŇOVANÉ POSTUPY

Moderní mobilizační protokoly a aferetické techniky umožňují získat dostatečný transplantát periferních kmenových buněk u většiny pacientů (80–90 %), pro řadu onemocnění (mnohočetný myelom, Hodgkinův lymfom) se odebírá dokonce více transplantátů pro zajištění opakovaných vysoce dávkovaných chemoterapií. Efektivní mobilizace je tak jedním z důvodů, který zvyšuje počty jednotek uložených v kryoskladech tkáňových zařízení.

Dalším faktorem ovlivňujícím vytížení skladovacích kapacit je plánovaná doba skladování, respektive (maximální) expirační doba kryokonzervovaných produktů. Dosud neexistují obecně akceptovaná doporučení pro maximální dobu skladování kryokonzervovaných autologních transplantátů, a to ani ze strany legisla-

tivy pro lidské tkáně a buňky, ani ze strany odborných platforem jako jsou EBMT, ISCT nebo JACIE. Anketa Evropské skupiny pro transplantace kostní dřeně provedená v roce 2015 mezi transplantáčnickými centry Pracovní skupinou pro buněčnou terapii a imunobiologii (CTIWP) ukázala, že doba skladování se pohybuje v širokém rozmezí, od 1 roku až po více než 20 let. Pro autologní produkty byla nejčastěji uváděna maximální doba skladování 10 let (21 % center), minimum center uchovává produkty déle než 10 let (5 %). Naopak více než polovina center nemá konkrétní dobu skladování stanovenou a uchovává produkty „neomezeně“ (58 %). Doba skladování nebyla většinou svázána s typem onemocnění a pouze minimum center mělo stanovená omezení daná věkem pacientů (5 %). Naopak většina center má definované písemné postupy a informované souhlasy pro likvidaci nevyužitých kryokonzervovaných štěpů. Transplantáty jsou nejčastěji likvidovány v případě úmrtí příjemce (70 % center). Pokud se provádí likvidace produktů žijících příjemců, informuje pacienty pouze 56 % center. Záložní autologní štěpy („back-up“) se po provedení alogenní transplantace skladují většinou po omezenou dobu s širokým rozptylem od 6 měsíců do 20 let (medián 7,5 roku). Anketa zároveň konstatovala, že jestliže pro autologní transplantáty neexistuje konsenzuální přístup, je v případě alogenních produktů a dárcovských lymfocytů situace ještě více heterogenní a např. pouze 18 % center má jasně stanovenou dobu skladování infuzí dárcovských lymfocytů (DLI) pohybující se mezi 1–30 lety (medián 10 let) [2].

Stanovení maximální nebo doporučené doby skladování není jednoduché a určení intervalu, po jehož uplynutí je produkt nevhodný k reinfuzi, není ani možné s ohledem na různé podmínky zpracování a uchovávání transplantátů. Současné protokoly pro zpracování a uchování transplantátů umožňují provedení úspěšné transplantace s kryokonzervovanými produkty skladovanými po dobu deseti i více let [3, 4]. Na druhou stranu kvalita kmenových buněk může s dobou skladování klesat a jejich využitelnost k transplantaci po mnohaletém skladování může být nejistá [5]. Vzhledem k výše uvedené nejistotě musí mít každé transplantáčnické centrum definovanou vlastní expirační dobu vycházející ze studie stability. Tento požadavek je ostatně stanoven i ve vyhlášce č. 422/2008 Sb., která ukládá tkáňovému zařízení povinnost předložit SÚKLu studii stability ověřující deklarovanou dobu použitelnosti buněčného přípravku (příloha 8., část A). Údaj o době použitelnosti je zároveň jedním z povinných údajů, které se uvádějí na štítcích produktů ukládaných do kryokontejnerů.

S celkovou délkou skladování souvisí také pravděpodobnost použití kryokonzervovaných transplantátů,

kteřá v čase postupně klesá. Větší část autologních produktů se aplikuje během jednoho roku od uložení. Průměrná doba skladování od odběru do první transplantace se pohybuje okolo 1 měsíce [6]. Na druhou stranu řada produktů zůstává v kryoskladech dlouhodobě a jejich množství postupně narůstá. Většina transplantátů nepoužitých při první transplantaci zůstává uložena déle než jeden rok, část z nich dokonce déle než 5 let (40 %). Medián doby skladování dlouhodobě uložených jednotek se pohybuje okolo 3–4 let [6, 7].

Nemalá část kryokonzervovaných produktů se nikdy k transplantaci nepoužije. Ve studiích italské skupiny pro transplantace kostní dřeně bylo po dobu sledování (medián 2–3 roky) aplikováno pouze 62 % transplantátů [8, GITMO], respektive 27 % transplantátů zůstalo nepoužitých [9]. Zejména u pacientů s mnohočetným myelomem existuje velká pravděpodobnost, že druhé a třetí transplantáty odebrané těmto nemocným se vůbec nevyužijí. V analýze italských autorů byly následné transplantace provedeny pouze u 55 % pacientů a většina z nich se odehrála během jednoho roku od první infuze (96 %) [8]. V souboru z Fred Hutchinson Cancer Research Center byly další transplantáty využity dokonce jen u 19 % pacientů. Toto procento navíc meziročně klesalo od 23 % v roce 1995 na 9 % v roce 2011 s příchodem nových molekul a klinických studií [6]. Velké riziko nevyužití zamražených produktů se týká také DLI u pacientů po alogenní transplantaci, kde může dosahovat až 90 % [10]. Samozřejmě existují regionální a institucionální rozdíly a využitelnost transplantátů je v některých zemích a transplantacích centrech vyšší, což je i případ České republiky (osobní komunikace). Přesto z uvedených údajů vyplývá, že narůstající počet nevyužitých transplantátů může v kontextu dlouhé expirační doby dále přispívat k nárůstu nároků na skladovací kapacitu.

Důvody k úvaze o likvidaci produktu mohou být obecně rozdělené do tří oblastí:

- a) důvody na straně pacienta (úmrtí, kontraindikace transplantace, věk atd.),
- b) důvody na straně transplantátu (kvalita, dávka CD34+ buněk, identita atd.) a
- c) překročení expirační doby.

Nejčastějším důvodem k likvidaci kryokonzervovaných produktů, který představuje minimálně 90 % likvidovaných štěpů, je úmrtí příjemce [8]. V případě žijících příjemců může k ukončení skladování vést dlouhodobá remise, změna léčebné strategie, provedení alogenní transplantace, kontraindikace vysokodávkované chemoterapie (věk), překročení stanovené doby skladování, nízká dávka CD34+ buněk, významná mikrobiální kontaminace či jiné pochybnosti o kvalitě

produktu. Produkty jsou zpravidla likvidovány s dlouhým odstupem od odběru – 54 měsíců (medián) [6] až 10 let (pracoviště korespondujícího autora). Některá centra skladují produkty od žijících pacientů trvale, protože se obávají legislativních důsledků ukončení skladování. Problémem může být také ztráta pacientů ze sledování [11], protože i těchto transplantátů průběžně přibývá a i pro ně by tedy měl být stanoven postup pro ukončení jejich skladování v případech, kde již není medicínský důvod pro jejich další uchování.

Likvidace transplantátů s sebou nese některá etická a legislativní hlediska, a to zejména u žijících příjemců. Rozhodnutí o ukončení skladování produktu může narazit na dva hlavní problémy:

- a) informovaný souhlas získaný v době odběru neobsahuje informaci o možnosti a pravidlech likvidace produktu nebo je informace nedostatečná a
- b) pacient, o jehož produkt se jedná, není již ve sledování transplantacního centra a nelze jej kontaktovat.

Evropská a národní legislativa týkající se problematiky lidských tkání a buněk pokrývá celou problematiku zacházení s krvetvornými buňkami, ale nespécifikuje jednoznačně pravidla pro jiné použití buněk, než je transplantace, tedy ani pro likvidaci produktů, které již nejsou potřebné nebo vhodné k léčebným účelům (seznam souvisejících legislativních norem viz přílohy).

Zvláštní kapitolu představují kryokonzervované alogenní produkty a zejména pak produkty od nepříbuzných dárců, kde do hry vstupují navíc registry dárců z různých zemí s různým legislativním prostředím. Zde je vhodné přijmout předpoklad, že transplantát po odběru patří pacientovi a nakládání s ním v maximální míře řídit postupy pro autologní štěpy. Je však otázka, jestli například uvedení možnosti likvidace v informovaném souhlasu bude nahlíženo jako dostatečné, anebo naopak bude vyžadován individuální souhlas s likvidací pacientova transplantátu.

Skladování kryokonzervovaných transplantátů je spojené s významnými náklady na kryotechnologii, monitorování, spotřebovaný tekutý dusík i odborný personál. Tyto náklady jdou v ČR k tíži transplantacních center, protože v současné době je nelze při absenci příslušných kódů vykázat plátcům zdravotní péče a jedná se o výkony nehrazené. Náklady na skladování jednoho kryovaku se mohou pohybovat okolo 1 000 Kč/rok (anketa tkáňových zařízení v ČR, v zahraničí až 100 euro/rok). Dlouhodobé skladování by proto mělo být racionalizované, měl by se vyvážit klinický benefit, náklady a také doložitelná kvalita transplantátů. Neomezené a neregulované skladování jednotek není na místě nejen proto, že nemá v řadě případů klinické opodstatnění, ale také z toho důvodu, že tkáňové za-

řízení nemusí být schopné po určité době skladování garantovat kvalitu dlouhodobě uložených produktů.

Ze všech výše uvedených důvodů je vhodné již v době plánování odběru zvážit, kolik transplantátů je pro daného pacienta optimálních, jaká je pravděpodobnost, že pacient dospěje k jedné či více transplantacím atd., a vyhnout se tak zbytečným nákladům nejen na budoucí uchovávání nevyužitých produktů, ale i nákladům na odběr, zpracování, kontrolu kvality, které se do ceny zlikvidovaného produktu taktéž nepřímě promítají.

DOPORUČENÍ

Doporučení sumarizují některé základní aspekty skladování a likvidace kryokonzervovaných transplantátů, která by měla transplantační centra brát do úvahy.

1. Transplantační centrum, respektive tkáňové zařízení, které skladuje biologický materiál pro účely transplantace, musí mít ve svých vnitřních předpisech stanoveny důvody a postupy pro jejich likvidaci.

2. Podmínky a způsoby likvidace transplantátů by měly být detailně a srozumitelně uvedeny v informovaném souhlasu pacienta s odběrem hemopoetických krvetvorných buněk a autologní transplantací. Pacient by měl v rámci dokumentu vyjádřit souhlas s likvidací krvetvorných buněk za konkrétních podmínek:

- a) pokud nejsou z medicínského hlediska již dále potřebné,
- b) je překročena maximální doba jejich použitelnosti,
- c) v případě úmrtí příjemce.

Zároveň by měl být pacient upozorněn, že tento svůj souhlas může kdykoliv odvolat.

3. Alogenní dárce musí být před odběrem informován o možnosti, že část odebraného materiálu může být dlouhodobě skladována, a že toto skladování může být ukončeno zlikvidováním, pokud pominou medicínské důvody pro jeho další využití.

4. Pokud se předpokládá, že neaplikované transplantáty mohou být využité pro výzkumné účely, měla by být v informovaných souhlasech uvedena i tato varianta.

5. Rozhodnutí o likvidaci je v kompetenci transplantčního centra a jeho tkáňového zařízení. Likvidace zpravidla podléhá schválení několika pracovníků, kteří musí likvidaci autorizovat. Zainteresováni musí být jak zástupci transplantčního centra, tak tkáňového zařízení. Finální odpovědnost za vyřazení produktů nese ale vždy odpovědná osoba tkáňového zařízení.

6. Hlavní kritéria pro ukončení skladování kryokonzervovaného produktu (autologního i alogenního) jsou dána důvody na straně příjemce nebo důvody na straně produktu a zahrnují:

- úmrtí příjemce,
- kontraindikace transplantace,
- změna léčebné strategie (netransplantační postup, alogenní transplantace místo autologní atd.),
- pominutí medicínské potřeby produktu (dlouhodobá remise onemocnění po alogenní transplantaci),
- překročení expirační doby produktu,
- nemožnost jednoznačně identifikovat produkt (poškozené označení produktu).

7. Vedlejšími kritérii, která mohou iniciovat úvahu o likvidaci konkrétního transplantátu, jsou zejména závažné a dokumentované pochybnosti o kvalitě produktu, jako například:

- závažné porušení integrity kryovaku,
- nedodržení požadovaných podmínek skladování („cold chain interruption“),
- nedostatečná dávka CD34+ buněk (pro opakované transplantace),
- nedostatečná viabilita transplantátu.

Nepředpokládá se automatické testování viability. Pouze v případech pochybností o kvalitě produktu je vhodné doplnit toto vyšetření z aliquotu a využít je jako další parametr pro rozhodnutí o dalším nakládání s produktem.

8. Doporučená maximální doba skladování není jednoznačně stanovena. Transplantační centrum si jí musí určit na základě svých klinických zkušeností. Měla by být zvolena tak, aby se po dobu použitelnosti aplikovala většina transplantátů, ale zároveň byla garantována po celou dobu skladování jejich kvalita a omezen počet dlouhodobě uložených produktů. Je povinností každého tkáňového zařízení tuto expirační dobu ověřit vhodnou validací, respektive studií stability ve svých individuálních podmínkách. Jedná se o zásadní parametr, u kterého nelze spoléhat na literární data ani zkušenosti jiných center.

9. Transplantát, který překročil dobu použitelnosti, již má tkáňové zařízení stanovenou, může být dále skladován a naopak nemusí být automaticky vyloučen z klinického použití. Pokud je to v dané klinické situaci vhodné, mohou zástupci transplantčního centra a tkáňového zařízení rozhodnout o jeho pokračujícím uchování. Nicméně transplantační centrum musí mít stanovené postupy a kritéria pro dodatečné testování, propouštění a transplantaci produktů s prošlou expirační dobou.

10. Žijící příjemci musí vyslovit s likvidací produktu souhlas i v případě, že jsou splněna medicínská kritéria pro ukončení skladování. Pokud není k dispozici souhlas z doby odběru transplantátu nebo není dostatečný nebo byl odvolán, musí se získat souhlas znovu/aktuálně v době zvažované likvidace. Naopak v případě

dostupnosti plnohodnotného souhlasu, není nezbytné žijícího příjemce kontaktovat.

11. Žijícím pacientům, kteří s likvidací svých krvetvorných buněk nesouhlasí, musí být dána možnost přemístění produktu do jiného tkáňového zařízení.

12. Při rozhodování o ukončení skladováním produktů žijících pacientů ztracených z dispenzarizace, u nichž není k dispozici souhlas s likvidací, by mělo být vynuleno přiměřené úsilí pro jeho získání. V opačném případě se produkty zpravidla skladují do uplynutí expirační doby.

13. Pro ukončení skladování alogenních produktů není vyžadován souhlas dárce, pouze souhlas příjemce transplantátu. V případě nepříbuzných dárců není potřebný souhlas registrů dárců a neuplatňuje se vůči nim ani oznamovací povinnost o plánované likvidaci.

14. Transplantační centrum by mělo provádět pravidelné (roční) inventury uložených transplantátů a u produktů splňujících kritéria likvidace aktivovat proces pro ukončení skladování.

15. Splnění jakéhokoliv z kritérií pro likvidaci opravňuje k zahájení procesu likvidace. Samotná likvidace transplantátu představuje několikastupňový proces, který musí vždy obsahovat minimálně tyto kroky:

- ověření splnění kritérií pro ukončení skladování,
- ověření nebo získání souhlasu od žijících příjemců,
- autorizace pověřenými pracovníky transplantačního centra a tkáňového zařízení,
- dokumentace celého procesu,
- fyzická likvidace biologického materiálu.

16. Počty vyřazených produktů včetně uvedení důvodu vyřazení musí být 1krát ročně zveřejněny ve výroční zprávě tkáňového zařízení.

ZÁVĚRY

Technika kryokonzervace hemopoetických kmenových buněk představuje standardní proceduru využívanou transplantačními centry pro zajištění autologních i alogenních transplantací. Počty skladovaných produktů narůstají, centra jsou konfrontována s potřebou uvolnění skladovací kapacity a musí se rozhodovat o ukončení skladování nepotřebných produktů. Likvidace krvetvorných buněk jako cenného a nákladně získaného biologického materiálu vždy implikuje řadu subjektivních, medicínských, etických i právních aspektů, a musí být proto podložena robustními a dobře dokumentovanými postupy. Jednoznačná doporučení v této oblasti chybí, proto existuje významná variabilita pravidel, která mají transplantační centra implementovaná. Jejich harmonizace, třeba jen částečná, na národní úrovni je tedy žádoucí a může zmírnit nejistotu, která v této oblasti panuje.

PŘÍLOHY

- Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách)

- Vyhláška č. 422/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka

- Zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon)

- Směrnice Evropského Parlamentu a Rady 2004/23/ES ze dne 31. března 2004, o stanovení jakostních a bezpečnostních norem pro darování, odběr, vyšetřování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk

- Směrnice Komise 2006/17/ES ze dne 8. února 2006, kterou se provádí směrnice Evropského Parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o určité technické požadavky na darování, opatrování a vyšetřování lidských tkání a buněk

- Směrnice Komise 2006/86/ES ze dne 24. října 2006, kterou se provádí směrnice Evropského Parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost, oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí a některé technické požadavky na kódování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk

- Směrnice Komise (EU) 2015/566 ze dne 8. dubna 2015, kterou se provádí směrnice 2004/23/ES, pokud jde o postupy pro ověřování rovnocenných jakostních a bezpečnostních norem pro dovážené tkáně a buňky

- Směrnice Komise (EU) 2015/565 ze dne 8. dubna 2015, kterou se mění směrnice 2006/86/ES, pokud jde o některé technické požadavky na kódování lidských tkání a buněk

LITERATURA

1. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:811-817.
2. Holbro A, Baldomero H, Lanza F, et al. Handling, processing and disposal of stem cell products in Europe: A survey by the cellular therapy and immunobiology working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cytotherapy* 2018;20(3):453-460.
3. Donnenberg AD, Koch EK, Griffin DL, et al. Viability of cryopreserved BM progenitor cells stored for more than a decade. *Cytotherapy* 2002;4:157-163.
4. Aird W, Labopin M, Gorin NC, et al. Long-term cryopreservation of

- human stem cells. Bone Marrow Transplant 1992;9:487–490.
5. Fernyhough LJ, Buchan VA, McArthur LT, et al. Relative recovery of haematopoietic stem cell products after cryogenic storage of up to 19 years. Bone Marrow Transplant 2013;48:32e5.
 6. Phipps C, Linenberger M, Holmberg LA, et al. Utilization of stored autologous PBSCs to support second autologous transplantation in multiple myeloma patients in the era of novel agent therapy. Bone Marrow Transplant 2015;50:663–667.
 7. Paviů J, Auner HW, Szydlo RM, et al. Analysis of hematopoietic recovery after autologous transplantation as method of quality control for long-term progenitor cell cryopreservation. Bone Marrow Transplant 2017;52:1599–1601.
 8. Olivieri J, Pierelli L, Introna M, et al. GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) – SIDEM (Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare) Working Group on SCU Disposal. Kinetics of the use of cryopreserved autologous stem cell grafts: a GITMO-SIDEM survey. Cytotherapy 2014;16:101–110.
 9. Perseghin P, Marchetti M, Pierelli L, et al. Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare; Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo; Centro Nazionale Trapianti. A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: report from an Italian consensus panel. Transfusion 2014;54:2353–2360.
 10. Devadas SK, Khairnar M, Hiregoudar SS, et al. Is long term storage of cryopreserved stem cells for hematopoietic stem cell transplantation a worthwhile exercise in developing countries? Blood Res 2017;52:307–310.
 11. Booth GS, Gehrie EA, Jagasia MH, et al. When can you discard stem cells? Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:2033.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

DL – příprava a finalizace rukopisu

MK, JP – korekce rukopisu

PS, ZK, TK, EF, MT, PŽ, PM, MK, RP, AV, RP – revize rukopisu

Poděkování

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR–FNPI, 00669806.

Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Doručeno do redakce dne 20. 5. 2018.

Přijato po recenzi dne 23. 5. 2018.

doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.

Hematologicko- onkologické oddělení
Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: lysak@fnplzen.cz