Italian Bone Marrow Donor Registry

(Revisione gennaio 2006)

STANDARD di FUNZIONAMENTO

INDICE

1 Cronistoria del programma

2 Generalità

3 I Registri Nazionali

4 Il Registro Nazionale Italiano

5 I Registri Regionali (RR) e Interregionali

6 Caratteristiche e Norme per i Centri Trapianto (CT)

7 Caratteristiche e Norme per i Centri Prelievo (CP)

8 Caratteristiche e Norme per i Centri Donatori (CD)

9 Donatori di Cellule Staminali Emopoietiche (CSE)

- 9.1 Definizione
- 9.2 Consenso
- 9.3 Idoneità
- 9.4 Caratterizzazione
- 9.5 Procedure di selezione
- 9.6 Prima donazione
- 9.7 Seconda o ulteriore donazione a favore dello stesso paziente
- 9.8 Tutela e diritti

10 Spese e Tariffe

11 Importazione, Esportazione e Trasporto di campioni ematici e CSE

12 Requisiti minimi di compatibilità

13 Procedure di ricerca

1 CRONISTORIA del PROGRAMMA

Il Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo (internazionalmente noto come Italian Bone Marrow Donor Registry o IBMDR) è stato fondato nel 1989 ad opera di alcune Società medico-scientifiche coinvolte nella problematica: la Società Italiana di Ematologia (SIE), l'Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP), la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia (SIMTI), l'Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti (AIBT). Nel contesto del progetto, denominato "Donazione di Midollo Osseo", esso aveva ed ha lo scopo di

> *procurare ai pazienti ematologici in attesa di trapianto, privi del donatore ideale (fratello HLA identico), un volontario, estraneo alla famiglia, con caratteristiche immunogenetiche tali da consentire il trattamento terapeutico con elevate probabilità di successo.*

Al fine di realizzare il programma, le suddette Società hanno identificato numerose strutture (Registri Regionali, Centri Donatori, Centri Trapianto e Centri Prelievo) disposte a collaborare tra loro e un Centro Nazionale di Coordinamento (CNC), responsabile del collegamento tra le parti.

La sede centrale del CNC era stata individuata nel Laboratorio di Tipizzazione Tessutale dell' E.O. *"Ospedali Galliera"* di Genova, che, per primo, aveva sviluppato un *software* per collezionare e gestire tutti i dati immunogenetici dei potenziali donatori di midollo.

L'attività è stata garantita, sino al riconoscimento ufficiale, da supporti economici privati, elargiti tramite fondazioni. Alla fondazione svizzera LIMMAT, che ha provveduto alle necessità iniziali, è succeduta dal 1993 la fondazione *"IBMDR"*, composta dall'Associazione Donatori di Midollo Osseo, dalla Nazionale Italiana Cantanti e dall'E.O. "Ospedali Galliera", che ha portato il registro all'attuale funzionalità.

2 GENERALITÀ

Nel 2001 con la legge del 6 marzo, n. 52, l'I.B.M.D.R. denominato *Registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo* e le sue attività hanno trovato riconoscimento istituzionale.

Esso, riconosciuto quale unica struttura di interesse nazionale:

- coordina le attività dei Registri istituiti a livello regionale (RR) e corrisponde agli analoghi organismi istituiti in altri Paesi;
- promuove la ricerca di donatori non consanguinei e tiene il registro nazionale dei donatori;

allo scopo di procurare a pazienti italiani ed esteri cellule staminali emopoietiche (CSE), prelevate da volontari, e di favorirne gli scambi a livello internazionale.

Anche gli incombenti amministrativi-economici, derivanti da tali rapporti internazionali, sono sovrintesi dall'IBMDR. Esso, a seguito delle disposizioni di cui al D.M.S. 25.11.1998, fattura gli oneri delle prestazioni eseguite:

- all'estero, alle AA.SS.LL. di appartenenza dei pazienti;
- in Italia, ai Registri nazionali esteri.

L'attività del Registro nazionale e dei RR, le relative modalità di utilizzazione e l'adeguata copertura assicurativa per i donatori sono disciplinate dal Regolamento di attuazione della Legge (nel presente documento alcune parti dello stesso sono riportate in neretto).

Il corretto funzionamento e l'uso di procedure eticamente irreprensibili e tecnicamente adeguate è garantito dalla Commissione Nazionale per i trapianti allogenici da non consanguineo, istituita ai sensi del comma 2 della Legge, e dalle Commissioni consultive proprie dell'IBMDR.

L'IBMDR richiede alle strutture di cui si avvale di seguire e mantenere i seguenti standard operativi.

3 I REGISTRI NAZIONALI

Gli organismi istituiti in altri Paesi cui, ai sensi dell'art.2 della legge, il registro nazionale italiano corrisponde, sono analoghe strutture nazionali deputate a trattare richieste di CSE. Tali organizzazioni, usualmente denominate Registri, possono coordinare, nel territorio di competenza, l'attività di centri donatori (CD), di centri prelievo (CP) nonché di centri trapianto (CT) in relazione alla ricerca, selezione ed utilizzazione del donatore. Tali Registri devono essere certificati dalla WMDA.

3.1 **In fase iniziale e con processo di accreditamento in corso, i Registri devono documentare in maniera soddisfacente la rispondenza delle loro procedure agli standard WMDA. I principi ispiratori di detti standard sono riportati in pubblicazioni di riferimento (quali ad esempio: Goldman J., Special report: bone marrow transplants using volunteer donors – reccommendations and requirements for a standardized practice throughout the world – 1994 update. Blood 84: 2833-2839, 1994).**

3.2 **Requisiti di conformità a Leggi e regolamenti nazionali sono accettati come valido motivo di deroga agli standard WMDA.**

4 IL REGISTRO NAZIONALE ITALIANO

4.1 **Il Registro Nazionale Italiano ha la finalità di offrire a pazienti la possibilità di adire al trapianto allogenico di CSE anche in assenza del donatore familiare. Allo scopo, cerca di reperire un soggetto sano, volontario, non consanguineo, con caratteristiche immunogenetiche tali da consentire il trapianto con elevate probabilità di successo.**

- 4.1.1 **Il registro deve essere certificato dalla WMDA.**
- 4.1.2 **Il rappresentante legale dell'E.O. Ospedali Galliera, che gestisce il registro, è responsabile della conformità delle procedure agli standard WMDA.**
- 4.1.3 **Qualora il Registro affidi ad altre strutture compiti e funzioni, esso ha la responsabilità di garantire che tali incombenze siano espletate con procedure operative conformi agli standard WMDA.**
- 4.1.4 **Il Registro deve garantire che i CT attivino una ricerca esclusivamente per quei pazienti ove il trapianto di CSE rappresenta una procedura medica accettabile. Le patologie che trovano indicazione in detto trapianto sono individuate, tramite revisioni annuali, dal gruppo European Group for Blood and Marrow Transplantation.**
- 4.1.5 **Il Registro deve conservare documenti scritti sul processo della ricerca e sui protocolli relativi a tutte le procedure in atto, ivi compresi quelli sull'addestramento del personale e sulla gestione della qualità.**
- 4.1.6 **Tutte le informazioni e le comunicazioni riguardanti pazienti e donatori debbono essere registrate, conservate e protette da accessi, visioni, distruzioni o modifiche non autorizzate o accidentali.**
- 4.1.7 **Altre registrazioni raccolte e organizzate in forma sia elettronica che cartacea debbono essere conservate per il tempo strettamente necessario agli scopi del progetto e in conformità ai dettami della normativa vigente.**
- 4.1.8 **Ogni documento stampato deve essere datato. Chiari riferimenti temporali debbono accompagnare lo svolgimento della ricerca al fine di poter valutare il tempo richiesto per ogni fase della procedura.**

4.2 **Organizzazione, infrastrutture qualificazione del personale.**

4.2.1 **Al fine di perseguire gli scopi istituzionali il Registro nazionale si avvale di Registri regionali o interregionali, istituiti ai sensi dell'art.3 della Legge, e di CT.**

4.2.2 **L'uso di procedure eticamente irreprensibili e tecnicamente adeguate è indicato da tre Commissioni Consultive che, oltre alle ovvie funzioni di consulenza, hanno compiti propositivi sulla tematica di loro pertinenza. Esse sono nominate allo scopo dalla associazione italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti (AIBT), dal Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) e dalla Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia (SIMTI).**

Le funzioni loro assegnate sono:

- Commissione GITMO è designata dalla pertinente Società Scientifica ed è composta da ematologi esperti che operano presso strutture sanitarie pubbliche ove si eseguono trapianti di CSE da non consanguinei. Suo compito è:
  - ✓ certificare l'attività pregressa dei Centri Trapianto e dei Centri Prelievo di midollo osseo che fanno richiesta di avvalersi dell'IBMDR;
  - ✓ stabilire i criteri di eleggibilità per i pazienti candidati al trapianto di CSE da donatore volontario non consanguineo;
  - ✓ curare i dati relativi al *follow up* dei pazienti trapiantati e trasmetterli all'IBMDR.
- Commissione SIMTI è designata dalla pertinente Società Scientifica ed è composta da immunoematologi trasfusionisti esperti che operano presso strutture sanitarie pubbliche che svolgono la funzione di Registro Regionale (RR) o di Centro Donatori (CD). Suo compito è:
  - ✓ stabilire i criteri di selezione dei volontari che desiderano divenire potenziali donatori;
  - ✓ delineare i dispositivi idonei alla tutela del donatore;
  - ✓ curare i dati clinici, relativi al periodo post-prelievo, dei donatori.
- Commissione AIBT è designata dalla pertinente Società Scientifica ed è composta da immunogenetisti esperti che operano presso strutture sanitarie pubbliche che svolgono la funzione di Registro Regionale (RR) o di Centro Donatori (CD). Suo compito è:
  - ✓ precisare l'indagine genetica da espletare sia sul paziente, candidato al trapianto di CSE, sia sul donatore al momento dell'iscrizione e nelle varie fasi di ricerca;
  - ✓ definire l'accuratezza dell'indagine indicando gli antigeni e gli alleli che, obbligatoriamente, debbono essere rilevati se presenti;
  - ✓ stabilire le tecniche di *tissue typing* da utilizzare per evidenziare tali caratteristiche;
  - ✓ delineare i requisiti minimi di compatibilità tra donatore e ricevente;
  - ✓ curare gli studi genetici sulla popolazione dei pazienti e dei potenziali donatori.

4.2.3 **L'IBMDR collabora con il Centro Nazionale Trapianti per il raggiungimento dei propri scopi istituzionali.**

4.2.4 **La fattibilità di quanto proposto dalle commissioni e le modalità di realizzazione sono discusse nella consulta dei registri regionali.**

4.2.5 **Le modalità di coordinamento dell'attività dei registri regionali o interregionali, i compiti e le funzioni affidate ai CT nonché la composizione delle Commissioni e della Consulta sono dettagliate negli standard di funzionamento dell'IBMDR.**

La Consulta dei Registri Regionali è composta da:

- il Responsabile di ciascun RR,
- il Presidente di Federazione ADMO,
- i Coordinatori delle Commissioni proprie dell'IBMDR,
- il Direttore del CNT – ISS,
- i Responsabili Tecnico Scientifico e Amministrativo dell'IBMDR.

Essa si riunisce almeno una volta l'anno e ciascun componente può essere sostituito per delega da un suo rappresentante.

4.2.6 **Le proposte di modifica agli *standard di funzionamento* dell'IBMDR debbono essere circostanziate e presentate per iscritto alla Consulta dei Registri regionali. Per la loro operatività è necessaria la convalida della Consulta.**

4.3 **Infrastrutture**

4.3.1 **La sede del Registro deve essere dotata di adeguati spazi, impianti ed attrezzature per lo svolgimento di tutte le attività connesse alla ricerca e selezione di donatore di CSE, come pure per le attività logistiche di supporto. Ogni precauzione deve essere adottata per evitare gli errori e mantenere la riservatezza.**

4.3.2 **Il trattamento (raccolta, registrazione, organizzazione, conservazione, elaborazione, modificazione, selezione, estrazione, raffronto, utilizzo, interconnessione, comunicazione, diffusione, cancellazione e distruzione) delle informazioni riguardanti i donatori deve avvenire con un sistema informatico in grado di garantire una registrazione accurata e un controllo sull'integrità dei dati. Le strategie e gli algoritmi adottati debbono fornire risposte adeguate alle esigenze della ricerca in una tempistica coerente con le raccomandazioni WMDA.**

4.3.2.1 **La documentazione sul funzionamento e la manutenzione del sistema informatico deve essere disponibile, completa ed espressa in un linguaggio appropriato. Le proposte di modifica devono essere circostanziate e per divenire operative necessitano di autorizzazione.**

4.3.2.2 **Le procedure di backup e di ripristino dei dati debbono essere appropriate, convalidate e documentate.**

4.3.3 **Per quanto il provvedimento del Garante (autorizzazione n.2/1997 – G.U. 29/11/1997 n.279) e il consenso dell'interessato autorizzi l'acquisizione di informazioni estese (dati anagrafici, genetici e sanitari), accorgimenti opportuni debbono essere posti per il trattamento dei dati sensibili (art. 1, comma 2, lett. b) L. 675/96)** e D. Lgs. n°196, 30 giugno 2003 (art. 90 e 94, comma 1).

4.3.3.1 **La comunicazione delle informazioni, nei limiti strettamente pertinenti agli obblighi, ai compiti e alle finalità del trattamento, deve avvenire in forma circoscritta. Per forma circoscritta si intende la sostituzione dei dati anagrafici con un codice identificativo e la riassunzione dei dati sanitari in un giudizio di idoneità e/o disponibilità**.

4.3.3.2 **La detenzione dei dati anagrafici deve essere separata da quelli genetici e sanitari**.

4.3.4 **Il Registro deve essere dotato di un laboratorio di tipizzazione tessutale in grado di erogare tutte le indagini genetiche necessarie al processo di selezione del donatore.**

Detto laboratorio, finalizzato alle esigenze del Registro, deve garantire:

- **affidabilità e sicurezza nelle prestazioni, comprovando qualità e metodologia con una certificazione ASHI (*American Society of Histocompatibility and Immunogenetics*) o EFI (*European Federation for Immunogenetics* per le tecniche (sierologiche, molecolari o quant'altro) impiegate;**
- **piena disponibilità nei confronti degli analoghi laboratori dei Registri regionali o interregionali.**

4.3.5 **Il Registro deve possedere collegamenti di comunicazione in grado di facilitare le ricerche. Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet.**

4.4 **Qualificazione del personale**

4.4.1 **Il Direttore e il personale dirigente debbono possedere qualificazione ed esperienza adeguate alle finalità del Registro. Tali figure debbono essere affiancate da collaboratori opportunamente addestrati e presenti in numero sufficiente a garantire l'attività nel ruolo professionale rivestito.**

4.4.2 **Il Direttore del Registro è responsabile delle politiche gestionali nonché dell'applicazione delle normative vigenti. È altresì responsabile della supervisione, della capacità, dell'addestramento e dell'aggiornamento del personale.**

5 I REGISTRI REGIONALI E INTERREGIONALI

5.1 Definizione

I Registri regionali o interregionali, istituiti ai sensi all'art. 3 della Legge, presso i Centri Regionali per i Trapianti (CRT) d'organo o presso altre strutture, identificate con propri dispositivi dalle competenti autorità sanitarie regionali, rappresentano l'IBMDR sul territorio italiano. Oltre a contribuire all'ampliamento del pool dei potenziali donatori di CSE, perseguono le finalità del registro nazionale e ne vicariano alcune funzioni sul territorio di competenza.

5.1.1 **I Registri regionali, quali parti integranti del Registro nazionale, devono essere certificati dalla WMDA. Il perseguimento della certificazione avviene nel contesto del processo di accreditamento dell'organizzazione nazionale. In caso di gravi deficienze e palesi non conformità agli standard è possibile che la certificazione non sia estesa ad alcuni di essi.**

5.1.2 **Alla stregua del Registro nazionale i Registri regionali debbono rispondere di quanto enunciato nei paragrafi 3.2, 3.4, e 3.5 del Capo I – Titolo II del regolamento.**

5.1.3 **Requisiti di conformità a Leggi e regolamenti regionali possono essere accettati come valido motivo di deroga agli standard WMDA**

5.2 Organizzazione, infrastrutture e qualificazione del personale

5.2.1 Organizzazione

5.2.1.1 **Il laboratorio di tipizzazione tessutale del Registro regionale deve superare i controlli di qualità nazionali, esperiti annualmente dal Centro Nazionale Trapianti, ed essere accreditato ASHI e/o EFI per la tipizzazione sierologica e molecolare HLA o per altri test indicati nel trapianto di CSE.**

5.2.1.2 **La validità dei dati genetici rilevati all'atto di iscrizione del volontario o nelle fasi successive di selezione del potenziale donatore sono garantite da detto laboratorio.**

5.2.1.3 **Per la raccolta di CSE i Registri regionali o interregionali si debbono avvalere di CP.**

5.2.1.4 **Per ampliare e mantenere il numero degli iscritti (potenziali donatori) i Registri possono avvalersi di CD. A tali Centri, oltre ai compiti correlati all'iscrizione dei volontari, possono essere affidate le indagini genetiche pertinenti.**

5.2.1.5 Nel pieno rispetto della propria autonomia organizzativa il RR, unico responsabile della validità dei dati genetici dei donatori della propria area geografica, è il solo titolare del trasferimento e dell'aggiornamento delle informazioni (anagrafiche e genetiche) al file nazionale.

5.2.1.6 È compito del RR, che di norma esplica anche la funzione di CD, elaborare programmi per il reperimento di nuovi volontari al fine di mantenere e/o ampliare il patrimonio in donatori regionali. Allo scopo:

- svolge attività di sensibilizzazione e consulenza nei confronti degli operatori sanitari sulle problematiche relative alla donazione ed al trapianto di CSE;
- organizza attività di informazione, di educazione sanitaria e di crescita culturale della comunità locale in tema di trapianto di CSE, curando in modo programmatico target particolari (scuole, comunità religiose, etc.) in collaborazione con le associazioni di volontariato e con i propri CD.

5.2.1.7 Il RR deve essere, se necessario, di aiuto al CD per:

- le indagini atte a stabilire le caratteristiche genetiche e/o l'idoneità del donatore;
- la "Sessione informativa finale" e la "Verifica della prescrizione di CSE" (vedere # 9.6);
- il trasporto della raccolta di CSE.

5.2.2 **Infrastrutture**

5.2.2.1 **Il Registro regionale deve possedere una sede stabile.**

5.2.2.2 **Questa sede deve essere dotata di adeguati spazi, impianti ed attrezzature per lo svolgimento di tutte le attività inerenti, come pure per le attività logistiche di supporto. Ogni precauzione deve essere adottata per evitare gli errori e mantenere la riservatezza.**

5.2.2.3 **Il trattamento delle informazioni riguardanti i donatori deve avvenire con le modalità e la tempistica previste dal sistema informatico messo a disposizione dal Registro nazionale.**

5.2.2.4 **Qualora le tipizzazioni HLA siano affidate a CD il trattamento dei dati genetici e anagrafici deve avvenire con un sistema informatico rispondente ai requisiti elencati al paragrafo 4.2 del Capo II – Titolo II.**

5.2.2.5 **Il Registro regionale deve possedere adeguati collegamenti di comunicazione. Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet.**

5.2.3 **Qualificazione del personale**

5.2.3.1 **Il Direttore deve possedere qualificazione ed esperienza adeguate alle finalità del Registro regionale ed è responsabile della conformità delle procedure agli standard WMDA.**

5.2.3.2 **Il Direttore deve essere affiancato da collaboratori opportunamente addestrati e presenti in numero sufficiente a garantire l'attività nel ruolo professionale rivestito.**

5.2.3.3 **È altresì responsabile della supervisione, della capacità, dell'addestramento e dell'aggiornamento del personale.**

6 CARATTERISTICHE E NORME PER I CENTRI TRAPIANTO (CT)

6.1 I CT italiani che possono attivare, attraverso l'IBMDR, un procedimento di ricerca di donatore compatibile sono situati in ospedali pubblici autorizzati a eseguire trapianto di CSE allogenici e certificati dal GITMO *form CT333* all'utilizzo di volontari non consanguinei (trapianto di CSE da *Marrow Unrelated Donor* o MUD). L'accreditamento iniziale prevede una attività pregressa pari a quella richiesta dall'EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), ovvero, di almeno 20 trapianti di CSE allogenici negli ultimi due anni. Il mantenimento dei requisiti è rilevato dalla consistenza dei dati riportati nei registri nazionali GITMO.

6.2 Il CT deve aver accesso e adeguato supporto da un laboratorio HLA accreditato dall'ASHI o dall'EFI. Questo laboratorio che esegue, prima del trapianto, gli indispensabili *"Test di compatibilità finali"* è responsabile dell'accuratezza dei dati genetici sulla coppia donatore / ricevente.

6.3 Nessuna ricerca può essere iniziata da un CT italiano direttamente su un Registro internazionale. Tale ricerca deve obbligatoriamente avvenire attraverso l'IBMDR.

6.4 È cura del CT fornire al paziente spiegazioni sulle indicazioni e sui risultati del trapianto di CSE, sulle ragioni di usare donatori non apparentati, sulle procedure della ricerca e sugli impegni economici che ne derivano.

6.5 È compito del CT ottenere dal paziente il consenso, spontaneo ed informato, per avviare la ricerca di donatore compatibile non consanguineo *form CT302* .

6.6 È fatto obbligo al CT di seguire la ricerca e concorrere al suo rapido svolgimento rispondendo alle richieste nei tempi stabiliti, utilizzando i modelli di trasmissione (*form*) designati dall'IBMDR.

6.7 Il CT, eseguito un trapianto da non consanguineo, deve aggiornare la commissione GITMO sullo stato di salute del paziente alle scadenze e nelle modalità stabilite.

6.8 Tutte le comunicazione tra il CT e il RR sono mediate dall'IBMDR.

6.9 Tutti i CT debbono provvedere, se accreditati dal GITMO anche per le funzioni proprie dei CP, ai prelievi di sangue midollare dei donatori afferenti all'area geografica di loro competenza. Sono esentati da tali funzioni i centri pediatrici non attrezzati ad operare su soggetti adulti.

7 CARATTERISTICHE E NORME PER I CENTRI PRELIEVO (CP)

A seconda che la raccolta di CSE avvenga da sangue midollare o da sangue periferico le strutture preposte saranno di seguito indicate come CP-M (Centri Prelievo sangue Midollare) e CP-P (Centri Prelievo sangue Periferico).

7.1 Centri Prelievo di CSE da sangue midollare

7.1.1 I CP-M italiani che possono eseguire prelievi di sangue midollare da un donatore non consanguineo iscritto all'IBMDR sono allocati in ospedali pubblici autorizzati ad eseguire trapianti di CSE autologhi o allogenici.

7.1.2 Le infrastrutture, la qualificazione del personale e le procedure di raccolta delle CSE sono indicate al punto 2.B) dell' "Accordo fra Ministero della salute, le Regione e le Province autonome di Trento e Bolzano in tema di

raccolta, manipolazione e impiego clinico delle CSE" (Repertorio Atti della Presidenza del Consiglio dei Ministri n. 1770 del 10 luglio 2003).

7.1.3 Oltre alla rispondenza al documento sopra citato, il CP-M deve essere accreditato dal GITMO, in accordo con il RR di competenza. La certificazione iniziale prevede una attività pregressa pari a quella richiesta dall'EBMT, ovvero, di almeno 20 procedure di raccolta di CSE da sangue midollare (autologo o allogenico) negli ultimi due anni. Il rilascio del *form CP 222-m* da parte dell'IBMDR attesta l'iscrizione della struttura ai poli funzionali del Registro nazionale italiano. Il mantenimento dei requisiti è rilevato dal GITMO tramite revisione periodica dei *form CP 201-m* .

7.1.4 Il CP-M coadiuva il RR nella tutela del donatore compatibile, collaborando - se necessario - negli atti medici preposti alla valutazione e verifica dell'idoneità a donare, e concorre alla *"Verifica della prescrizione di CSE midollari"*.

7.2 Centri Prelievo di CSE da sangue periferico

7.2.1 I CP-P italiani che possono eseguire prelievi di CSE da sangue periferico da un donatore non consanguineo iscritto all'IBMDR sono strutture, allocate presso ospedali pubblici, autorizzate ad eseguire procedure aferetiche.

7.2.2 Le infrastrutture, la qualificazione del personale e le procedure di raccolta delle CSE sono indicate:

- nell'"*Accordo fra Ministero della salute, le Regione e le Province autonome di Trento e Bolzano in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle CSE*" *-Gazzetta Ufficiale n. 227 del 30/9/2003* (punti A, D dell'Accordo e 2B, 3 dell'Allegato A);
- nei Decreti 3 marzo 2005 "*Caratteristiche e modalita' per la donazione del sangue e di emocomponenti*." " *Protocolli per l'accertamento della idoneita' del donatore di sangue e di emocomponenti*";
- negli art. 2 e 3 della Legge n. 219, 21 ottobre 2005 "*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati*".

7.2.3 Oltre alla rispondenza sopra citati documenti, il CP-P deve ottemperare ai requisiti di minima previsti dagli standard JACIE (*Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT*) e in particolare deve:

7.2.3.1 possedere aree adeguate, destinate alla valutazione del donatore e alla raccolta aferetica;

7.2.3.2 operare nelle vicinanze del Reparto di Rianimazione e del Servizio Trasfusionale per garantire al donatore immediato supporto in caso di emergenza;

7.2.3.3 essere diretto da un medico che possa documentare almeno un anno di esperienza nello specifico campo e l'effettuazione o supervisione di almeno 10 procedure di raccolta di CSE da sangue periferico.

7.2.4 L'iscrizione della struttura ai poli funzionali del Registro nazionale italiano avviene, in accordo con il RR di competenza, con il rilascio del *form CP 222-p* da parte dell'IBMDR. La rispondenza alle prescrizioni e l'ottemperanza ai requisiti è rilevata tramite revisione periodica dei *form CP 201-p* .

7.2.5 Il CP-P coadiuva il RR nella tutela del donatore compatibile, collaborando - se necessario - negli atti medici preposti alla valutazione e verifica dell'idoneità a donare, e concorre alla "*Verifica della prescrizione di CSE da sangue periferico*".

8 CARATTERISTICHE E NORME PER I CENTRI DONATORI (CD)

8.1 E' fortemente raccomandata, pur nel rispetto dell'autonomia organizzativa delle singole regioni, l'istituzione di pochi CD da configurare come unità funzionali che concorrono alla formazione del Registro Regionale (RR).

8.2 Premesso che il CD, allocato presso una struttura pubblica istituzionale, di norma un Servizio di Medicina Trasfusionale, deve

- ✓ avere una provata esperienza:
  - nel reclutamento e gestione di volontari,
  - nelle attività di educazione al dono,
  - nei processi di selezione medica,
  - nelle norme di mantenimento della riservatezza;
- ✓ avere un ambiente idoneo alla gestione del donatore, ivi compreso uno spazio riservato per le sedute destinate alla raccolta dell'anamnesi, alla visita e al colloquio;
- ✓ disporre di un medico e di un coordinatore di riferimento che abbiano tempo sufficiente per sovraintendere agli incombenti connessi alla funzione del centro;
- ✓ poter accedere alle seguenti strutture:
  - un servizio trasfusionale per la raccolta di sangue autologo e per la tipizzazione eritrocitaria, accreditato e/o certificato secondo la normativa vigente;
  - un laboratorio per l'esecuzione di markers infettivi accreditato e/o certificato secondo la normativa vigente;

l'identificazione, il possesso ed il mantenimento dei requisiti fissati dall'autorità sanitaria regionale sono demandati al RR di competenza *form CD111* .

8.3 Qualora il RR affidi al CD le indagini genetiche HLA pertinenti i donatori è cura dello stesso, quale unico responsabile dei dati, stabilire modalità e procedure per la loro validazione. Il CD , in questo caso, dovrebbe possedere l'accreditamento EFI/ASHI.

8.4 Il trattamento dei dati anagrafici ed eventualmente di quelli genetici deve avvenire con un sistema informatico rispondente ai requisiti elencati ai paragrafi 4.3.2, 4.3.3 e 4.3.5.

8.5 Tutte le iniziative volte al raggiungimento delle finalità indicate al paragrafo 5.2.1.6 (mantenimento e/o ampliamento del patrimonio di donatori regionali) sono concordate con il proprio RR.

9 DONATORI DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Oltre alla consolidata donazione di CSE da sangue midollare è attualmente proponibile, ancorché in attesa dei pareri conclusivi del Comitato Nazionale di Bioetica e della Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale, la donazione di CSE da sangue periferico, dopo stimolazione con fattori di crescita.
I riferimenti legislativi e gli indirizzi operativi della procedura sono rappresentati da:

- i D.M. del 3 marzo 2005 "*Caratteristiche e modalita' per la donazione del sangue e di emocomponenti*." "*Protocolli per l'accertamento della idoneita' del donatore di sangue e di emocomponenti*";
- il parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nella seduta del 5.7.2001,
- le "Linee Guida" redatte da GITMO, IBMDR, SidE, SIE e SIMTI (ottobre 2001),

- l'accordo fra Ministero della salute, le Regione e le Province autonome di Trento e Bolzano in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle CSE" (Repertorio Atti della Presidenza del Consiglio dei Ministri n. 1770 del 10 luglio 2003),
- gli indirizzi su "Profilo e trattamento del donatore di PBSC" redatte da SIMTI e GITMO (giugno 2004) *Allegato R* .

9.1 **Definizione**

I donatori di CSE sono cittadini maggiorenni che, dichiarata la disponibilità alla donazione volontaria e gratuita di CSE a favore di qualsivoglia paziente, giudicati idonei e tipizzati per HLA, sono stati iscritti nel Registro nazionale. Permangono nello stato di potenziali donatori sino alla donazione o al raggiungimento dell'età massima stabilita per la permanenza nel Registro.

9.2 **Consenso**

Il proselitismo affidato a persone esperte in attività di informazione, educazione al dono, applicazione di norme di riservatezza, processi di selezione medica e consulenze cliniche deve portare al reclutamento di soggetti che, pur consapevoli dei rischi connessi, perseguono l'intenzione di donare CSE e rilasciano, a tal fine e per iscritto, il consenso al trattamento dei loro dati personali (anagrafici e genetici).

9.2.1 Al candidato donatore, prima che rilasci il consenso, debbono essere fornite spiegazioni sulle indicazioni e sui risultati del trapianto di CSE, sulle ragioni di usare donatori non apparentati, sul procedimento della donazione di CSE *Allegato A* e sui rischi connessi *Allegato H* ;

9.2.2 il donatore, nel compilare il questionario anamnestico pre-iscrizione, deve *Allegato B* dichiarare di aver preso visione del comunicato informativo sulle malattie trasmissibili con la donazione *Allegato C* e acconsentire, in via preliminare, all'esecuzione, nelle fasi successive, di esami atti ad accertare una eventuale infezione da HIV;

9.2.3 la sottoscrizione del "*Consenso iniziale del donatore*" *form CD101* attesta che il donatore ha ricevuto tutte le necessarie informazioni riguardanti:

9.2.3.1 la durata della sua iscrizione al Registro fino al compimento del 55° anno di età;

9.2.3.2 l'alto contenuto morale del suo atto;

9.2.3.3 l'importanza che la donazione sia mantenuta anonima, volontaria e non retribuita.

9.2.4 **Un consenso consapevole deve essere rilasciato, per iscritto, dal donatore al reclutamento ed in ogni fase del processo di selezione che prevede una sua convocazione.**

9.2.5 **Una apposita estensione del consenso deve essere ottenuta qualora sangue o altro materiale biologico siano conservati e/o utilizzati per progetti di ricerca o scopi diversi da quelli esplicitati, per quanto approvati da comitati etici.**

9.2.6 **Le documentazioni firmate dai donatori debbono essere conservate presso la struttura che ha provveduto all'iscrizione ed essere disponibili per la visione da parte di chi può esercitare il diritto di accesso.**

9.3 **Idoneità**

Una valutazione sullo stato di salute deve essere condotta in ogni occasione di incontro con il volontario al fine di verificarne l'idoneità alla donazione. La gradualità e la tipologia degli accertamenti debbono essere commisurati ai

diversi momenti del processo di selezione, via via più ampi ed approfonditi dal reclutamento al giudizio di idoneità alla donazione dopo la selezione finale.

9.3.1 **I requisiti minimi di idoneità sono quelli vigenti per la donazione del sangue.**

9.3.2 Le caratteristiche richieste dalla legge Trasfusionale Italiana (legge 4 maggio 1990, n.107, e relativi decreti attuativi) sono riassunte nell'*Allegato G* .

9.3.3 A differenza di quanto esplicitato nella legge Trasfusionale Italiana il donatore, al momento del reclutamento, non deve avere, di regola, più di 35 anni.

9.3.4 Le donne gravide che fanno richiesta di divenire potenziali donatrici, non possono essere sottoposte ad alcun prelievo di sangue finalizzato all'iscrizione. Sono invitate a ripresentarsi un anno dopo il parto.

9.3.5 **Il donatore deve essere esente da alterazioni croniche sia fisiche che psichiche e rientrare nella classe I dei "Rischi anestesiologici" stabiliti dalla *American Society for Anesthesiology* -ASA**.

9.3.6 Le classi di rischio sono riportate nell' *Allegato F* .

9.3.7 Il volontario idoneo alla raccolta di CSE midollari per poter adire alla donazione di CSE da sangue periferico deve:

- non essere sotto trattamento con acido acetilsalicilico o antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti, ACE-inibitori, litio;
- non presentare splenomegalia;
- non presentare in anamnesi (sia personale che familiare) episodi di alterazioni della coagulazione, in particolare trombosi arteriose o venose;
- non presentare in anamnesi episodi di irite o episclerite;
- non essere portatore di *trait* drepanocitico;
- avere accessi venosi periferici adatti a prelievi in aferesi di particolare impegno e durata.

9.4 Caratterizzazione

9.4.1 **I tests di istocompatibilità, che all'iscrizione si limitano alla determinazione degli antigeni HLA considerati essenziali in fase preliminare, raggiungono il massimo approfondimento quando tesi ad appurare il grado di compatibilità finale con il ricevente.**

9.4.2 Allorché il candidato donatore soddisfa a tutte le regole del reclutamento è tipizzato per gli antigeni HLA-ABCDR *Tabella I* . L'inserimento di questi dati genetici e dei dati anagrafici nel file nazionale porta a compimento l'iscrizione del potenziale donatore all'IBMDR.

9.4.3 **Le indagini sui gruppi sanguigni debbono comprendere almeno la tipizzazione ABO ed Rh.**

9.5 Procedure di selezione

9.5.1 Il donatore, informato sullo stato attuale della ricerca, deve riconfermare la propria disponibilità *form CD102* prima di essere sottoposto ad un ulteriore prelievo di sangue per l'esecuzione dei successivi test di compatibilità.

9.5.2 Il CD, in occasione delle convocazioni successive all'iscrizione, verifica che il donatore soddisfi, ancora, i requisiti richiesti al momento del reclutamento (n.b.: accertare, sempre, un eventuale stato di gravidanza).

9.5.3 L'eventuale condizione di irreperibilità o indisponibilità del donatore deve essere segnalata all'IBMDR entro 20 giorni dalla data di selezione.

9.5.4 La prestazione richiesta sul donatore, dichiarato temporaneamente indisponibile o irreperibile, non deve essere erogata in tempi successivi. Qualora permanga la validità della richiesta l'IBMDR procederà ad una ulteriore comunicazione.

9.5.5 Il donatore HLA-AB compatibile selezionato per la tipizzazione HLA-DR può essere tipizzato dal CD con le metodiche sierologiche o con la tecnica del DNA a bassa risoluzione.

9.5.6 Il risultato dell'indagine sulle caratteristiche HLA di II classe deve pervenire all'IBMDR entro 20 gg. dal ricevimento della richiesta.

9.5.7 Quando il donatore HLA-ABDR compatibile viene selezionato per la "Tipizzazione genomica", il CD, su un campione di sangue fresco, assicura:

- ✓ la tipizzazione molecolare ad alta risoluzione per il locus DR;
- ✓ la determinazione del fenotipo AB0 ed Rh (per l'estero solo su richiesta);
- ✓ l'accertamento della situazione immunologica per il CMV (per l'estero solo su richiesta);
- ✓ la determinazione del peso del donatore.

9.5.8 La risposta deve pervenire all'IBMDR entro 30 gg. dal ricevimento della richiesta.

9.5.9 Trascorsi 60 giorni dalla richiesta, in assenza di alcuna risposta, la stessa decade.

9.5.10 Il CD, ricevuta la "Richiesta di invio campione" *report CNC306* per l'esecuzione dei "Test di compatibilità finale" assicura:

- ✓ la ricerca dei markers infettivologici sul donatore (TPHA, anti-HCV, HbsAg, anti-CMV, anti-HIV1/2);
- ✓ la spedizione dei campioni ematici secondo le modalità di seguito indicate;
- ✓ la restituzione all'IBMDR del *report CNC306* debitamente compilato.

Se, al momento della spedizione, l'esito delle indagini per i marcatori infettivologici non è ancora disponibile, è compito del CD inviare, il più presto possibile, i risultati di tali esami all'IBMDR.

9.5.11 I referti dell'indagine sui markers infettivologici non debbono mai riportare le generalità del donatore, ma il solo codice identificativo. In caso di positività il CD tramite il software gestionale, aggiorna gli appositi campi e sospende il donatore.

9.5.12 I "Test di compatibilità finale" (comprensivi della riconferma dei caratteri genetici HLA del donatore) sono eseguiti a cura del CT. I risultati e la decisione sulla accettabilità del donatore (entrambi di competenza del CT) *form CT307* debbono pervenire, tramite l'IBMDR, al CD entro 40 giorni dalla ricezione dei campioni.

9.5.13 Se il donatore identificato non viene dichiarato idoneo dal CT entro 90 gg. dalla compilazione del *form CT307* stesso, decade la selezione e il CD e l'IBMDR provvedono a reinserirlo nel "file donatori attivi".

9.5.14 E' cura del CD informare il donatore sul suo stato di selezione (persistente o decaduta compatibilità) sulla base:

- ✓ dei risultati delle indagini genetiche esperite ai punti 9.5.5 e 9.5.7 esaminati alla luce degli standard minimi di compatibilità;
- ✓ della indicazione riportata nel *form CT307* ;
- ✓ del mancato ricevimento entro i termini previsti del *form CT307* .

9.5.15 A seguito di particolari protocolli trapiantologici (vedi Talassemia), che richiedono criteri di compatibilità più stringenti, possono essere richieste al CD particolari indagini genetiche (per es. tipizzazione locus C) sui donatori.

9.6 Prima donazione

9.6.1 Sessione informativa finale

9.6.1.1 Al candidato donatore debbono essere fornite, nell'occasione, dettagliate informazioni circa gli ulteriori esami da eseguire, le modalità di esecuzione della raccolta di CSE, i rischi ad esso connessi e la presunta durata del ricovero o della procedura.

9.6.1.2 È fortemente raccomandabile che il medico personale del donatore o altra persona importante della sua famiglia sia presente a questa seduta.

9.6.1.3 Al candidato donatore deve essere data assicurazione che egli ha il diritto di ritirare il suo consenso in qualsiasi momento della procedura. Egli dovrà, comunque, essere informato sull'altissimo rischio per la vita del ricevente se quest'ultimo non potrà essere trapiantato una volta avviato il regime di condizionamento.

9.6.1.4 In particolare, il candidato donatore dovrà essere informato:

- sulle possibili complicanze correlate alla donazione *Allegato H*;
- sul possibile stato depressivo seguente la donazione;
- sul presumibile tempo di impegno;
- sul fatto che, in particolari protocolli trapiantologici, il paziente può necessitare di una ulteriore donazione. La richiesta più probabile è rappresentata da cellule mononucleate da sangue periferico (DLI - Donor Lymphocytes Infusion);
- sul diritto e il dovere di mantenere l'anonimato sia nei confronti del ricevente sia nei confronti di terzi (comma 3 art.90 D.Lgs. n° 196, 30 giugno 2003).

9.6.2 Valutazione medica

Premesso che il CD ha la primaria responsabilità sulla tutela del donatore, sulla valutazione della sua idoneità e sull'individuazione di eventuali affezioni che potrebbero essere trasmesse con l'infusione di CSE, nel caso di

9.6.2.1 <u>richiesta di CSE da sangue midollare</u>, un medico, considerati i risultati:

- delle usuali indagini di laboratorio (esame emocromocito-metrico completo, elettroliti, azotemia o creatininemia, bilirubinemia, elettroforesi delle proteine con protidemia totale, ecc.) ed in particolare della negatività ai test di gravidanza,
- degli esami strumentali (ecg, X-grafia del torace),
- della visita medica generale,

deve riportare, per iscritto, l'esito della sua valutazione e, qualora il donatore sia idoneo, procedere con il CP-M alla *"Verifica della prescrizione di CSE"* *form CD107* e alla " *Clearance del donatore di CSE da sangue midollare"* *form CD104-m* da inviare al CT e all'IBMDR prima dell'inizio del regime di condizionamento del ricevente;

9.6.2.2 <u>richiesta di CSE da sangue periferico, un medico, oltre alle indagini</u> sopra indicate, considerati i risultati di:

- un accurato esame clinico, che valuti, in particolare, la sua situazione cardiovascolare,
- un ECG da sforzo,
- un'ecotomografia della milza al momento della selezione per la donazione di PBSC e almeno una volta nel corso del follow-up,

- un approfondito screening coagulativo per trombofilia, che contempli lo studio, dell'ATIII, della proteina C, della proteina S e dell'omocisteina; le indagini sulle mutanti Leiden del fattore V e 20210A della protrombina vanno eseguite solo in caso di anamnesi personale e/o familiare positiva,
- conteggio delle piastrine circolanti, eseguito con particolare attenzione,
- uno screening per HbS,

deve riportare, per iscritto, l'esito della sua valutazione e, qualora il donatore sia idoneo, procedere con il CP-P alla **"***Verifica della prescrizione di CSE***"** *form CD107* e alla " *Clearance del donatore di CSE da sangue periferico"* *form CD104-p* da inviare al CT e all'IBMDR prima dell'inizio del regime di condizionamento del ricevente.

9.6.2.3 Il CD deve comunicare l'eventuale giudizio di inidoneità al CT e all'IBMDR e stralciare, nel caso di inidoneità permanente, il soggetto dal file dei potenziali donatori *form CD108* .

9.6.2.4 Le indagini sui marcatori infettivologici nel donatore debbono essere ripetuti se i risultati in possesso risalgono a più di 30 giorni prima della data stabilita per la donazione di CSE. In particolare il test di gravidanza nelle donatrici va eseguito nei giorni immediatamente precedenti l'inizio del condizionamento del ricevente.

9.6.2.5 Copie dei documenti e del verbale della sessione informativa dovranno essere conservati presso il CD.

9.6.3 Consenso finale

9.6.3.1 Una volta che il donatore sia stato giudicato idoneo deve sottoscrivere il "*Consenso finale alla donazione di CSE*" *form CD103*

9.6.3.2 Il consenso, oltre a richiedere l'intenzione a proseguire nella procedura di raccolta delle CSE, deve valutare la disponibilità del soggetto ad ulteriori richieste di donazioni per il medesimo paziente.

9.6.3.3 Il CD deve notificare tempestivamente al CT e all'IBMDR l'eventuale diniego del donatore a procedere *form CD108* .

9.6.4 Comunicazioni pre-trapianto

9.6.4.1 La procedura di raccolta di CSE può aver luogo solamente se le condizioni cliniche e la fase di malattia del ricevente, al momento della "*Prescrizione di CSE*", non controindicano il trattamento trapiantologico.

9.6.4.2 Prima di iniziare il regime di condizionamento del ricevente, il CD, il CP e il CT debbono essere d'accordo sul volume e sul numero delle cellule nucleate da prelevare al donatore e sottoscrivere la "*Verifica della prescrizione di CSE*" *form CD107* .

9.6.4.3 Se la quantità di cellule nucleate che può essere raccolta dal donatore è fortemente inferiore a quella richiesta, l'impossibilità a soddisfare la prescrizione deve essere notificata al CT e all'IBMDR con il *form CD108* .

9.6.4.4 Qualora la cancellazione di ricerca avvenisse dopo che il donatore si è già sottoposto agli esami clinici e di laboratorio, le prestazioni saranno, comunque, addebitate.

9.6.4.5 Qualora un trapianto di CSE dovesse essere posposto (per ricaduta del paziente o altro), ma fosse già fissata la nuova data del

trapianto, il donatore non verrà liberato. Se fosse necessario, peraltro, procedere alla ripetizione della visita medica e degli esami di idoneità, questi verranno nuovamente addebitati.

9.6.5 Raccolta di CSE midollari

9.6.5.1 Prima della raccolta di CSE midollari, il donatore deve effettuare una o più autodonazioni. Le unità di sangue autologo (predeposito) sono correlate al volume di sangue midollare che il CD e il CP-M, nella piena tutela della salute del donatore, hanno concordato di prelevare al soggetto.

9.6.5.2 È auspicabile che il prelievo di sangue midollare avvenga in struttura diversa da quella in cui è ricoverato il ricevente.

9.6.5.3 In occasione del prelievo il donatore deve essere trasfuso con le unità di sangue predepositate.

9.6.5.4 La raccolta del midollo osseo, eseguita secondo l' *Allegato L*, deve avvenire presso un CP-M autorizzato, situato, possibilmente in un'area viciniore alla residenza del donatore.

9.6.5.5 Le caratteristiche della raccolta (parametri di cellularità, esami colturali, volume etc.) sono certificate dal CP-M attraverso la compilazione del *form CP201-m* che deve accompagnare la sacca di sangue midollare.

9.6.5.6 A trapianto avvenuto è compito del CT trasmettere il *form CP201-m* opportunamente compilato per le parti di competenza, all'IBMDR. La rispondenza del prelievo ai requisiti minimi di qualità è valutata dalla Commissione GITMO MUD.

9.6.6 Raccolta di CSE da sangue periferico dopo stimolazione

9.6.6.1 Il G-CSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*- fattore stimolante la crescita cellulare) viene somministrato, per via sottocutanea, alla dose massima di 10µg/Kg di peso corporeo del donatore. Responsabile della somministrazione è il medico della struttura identificata per la procedura aferetica (CP-P).

9.6.6.2 La modalità di somministrazione del G-CSF, la valutazione di eventuali effetti collaterali, l'accuratezza dei controlli clinici sono descritti nell' *Allegato R* .

9.6.6.3 Non è consentito, in alcun caso, il posizionamento di un catetere venoso centrale per eseguire la collezione di PBSC (*Peripheral Blood Stem Cell*), qualora il donatore non presenti accessi venosi praticabili.

9.6.6.4 In presenza di gravi reazioni al G-CSF, il trattamento deve essere sospeso.

9.6.6.5 La richiesta di CSE può essere comunque soddisfatta con una raccolta da sangue midollare, se il donatore riconferma il consenso per tale tipologia di donazione.

9.6.7 Contatti successivi alla donazione

9.6.7.1 Il CD deve accertare lo stato di salute del donatore e richiedergli di segnalare, per iscritto, le sue sensazioni ed eventuali reclami o lamentele *form CD105* *form CD106* .

9.6.7.2 Qualora il donatore presentasse disturbi o anormalità dovrà essere avviato ad appropriate strutture sanitarie.

9.6.7.3 Eventi e reazioni avverse gravi connessi con la donazione di CSE, che dovessero comparire anche a distanza di tempo, debbono essere notificati dal CD/CP all'IBMDR al fine di darne adeguata informazione alle autorità competenti.

Tali dati, in forma anonima verranno trasmessi al Registro mondiale delle SEAR (Serious Events and Adverse Effects) gestito dalla WMDA.

9.6.7.4 In caso di donazione di CSE da sangue periferico i controlli, gli esami e le indagini cliniche dovranno essere effettuati secondo il protocollo "*Follow- up del donatore*" riportato nell' *Allegato R.*

9.6.7.5 I contatti dovranno essere continuati sino a che il donatore sarà esente da ogni disturbo.

9.7 Seconda o ulteriori donazioni a favore dello stesso paziente

9.7.1 In caso di fallimento del primo trapianto e trascorsi da esso almeno 20 giorni, il CT può inviare all'IBMDR un'ulteriore richiesta di donazione attraverso il *form CT309* dettagliando:

- la diagnosi del paziente;
- il protocollo seguito nel primo trapianto;
- lo stato clinico attuale del paziente;
- le ragioni che giustificano la richiesta;
- tipologia di emocomponente.

L'ulteriore donazione può riguardare: cellule nucleate periferiche (Donor Lymphocite Infusion –DLI), in caso di recidiva, o CSE in caso di non attecchimento.

9.7.2 Il volontario che ha già donato CSE da sangue periferico, dovrebbe, preferibilmente donare CSE midollari e comunque può essere sottoposto nuovamente a stimolazione con fattori di crescita per la raccolta di PBSC solo se sono trascorsi almeno 12 mesi dalla prima donazione.

9.7.3 Nessun contatto diretto tra il CT e il donatore è ammesso.

9.7.4 Le richieste di seconda donazione di CSE per pazienti affetti da Leucemie acute o Mielodisplasie ad alto rischio (AREB o AREB-T) ricaduti entro 180 giorni dal I trapianto, verranno respinte, anche se la richiesta riguarda una differente fonte di cellule staminali (altro donatore adulto o unità di sangue placentare).

9.7.5 Nel caso la richiesta sia approvata, l'IBMDR informa il CD sulla pervenuta istanza e richiede la disponibilità del donatore.

9.7.6 La proposta può essere indirizzata al solo donatore che:

– è stato informato in occasione della "Sessione informativa finale", sulla remota, ma possibile, eventualità di essere chiamato ad una seconda donazione *form CD103* ;
– ha rilasciato la propria disponibilità tramite il questionario sullo "Stato di salute" *form CD106* .

9.7.7 Prima di chiedere il consenso al donatore, questi deve essere edotto:

- sulle indicazioni e sui risultati di un secondo trapianto;
- sulla modalità della seconda donazione;
- sui rischi ad essa associati.

9.7.8 Il donatore, libero di porre domande in merito, non deve essere sottoposto ad alcuna pressione e deve disporre del tempo sufficiente per maturare la sua decisione nella piena consapevolezza di aver già, ampiamente, risposto alle aspettative del paziente.

9.7.9 Se il responsabile del CD ritiene che il donatore non sia completamente ristabilito dalle sequele della prima donazione o sussistano, comunque, motivazioni (volte alla tutela dello stesso) tali da sconsigliare ulteriori approcci, si può rifiutare di contattare il donatore.

9.7.10 Il diniego a procedere *form CD108* o la disponibilità del donatore *form CD107*, circostanziati e resi per iscritto, dal responsabile del CD è vincolante per l'IBMDR e rappresenta la decisione finale in merito.

9.8 Tutela e diritti

9.8.1 **Il donatore è libero di ritirarsi in qualsiasi momento, pur reso consapevole delle conseguenze negative sul paziente. Il donatore deve essere edotto che tale decisione, a condizionamento iniziato, espone a rischio di morte il candidato ricevente.**

9.8.2 In nessun momento del procedimento di ricerca deve essere fatta pressione sul donatore.

9.8.3 **Il donatore può essere sottoposto a raccolta di CSE a favore di un unico ricevente.**

9.8.4 **La raccolta di CSE è destinata ad un uso immediato. Particolari situazioni del paziente o del donatore possono essere causa di deroga dall'uso immediato. Detta deroga necessita dell'approvazione dell'IBMDR.**

9.8.5 **L'identità del donatore, sia esso italiano od estero, deve essere protetta per garantirne l'anonimato nei confronti del paziente. Tale tutela deve anche impedire a terzi, estranei al processo di ricerca, selezione, raccolta ed impiego delle CSE, di associare il donatore al ricevente.**

9.8.6 L'identità del donatore deve essere nota soltanto al personale del CD, RR e del CP che ha necessità di conoscerla.

9.8.7 Il trattamento con strumenti elettronici dei dati anagrafici e genetici del donatore (situati in archivi separati) deve avvenire all'interno di locali protetti e accessibili solamente a personale autorizzato e qualificato del CD e/o RR; l'accesso è, comunque, precluso a qualsiasi persona che abbia un parente o un amico in ricerca attiva.

9.8.8 In tutte le procedure di ricerca o in ogni altra comunicazione fra CD, RR, IBMDR e CT, la comunicazione, nei limiti strettamente pertinenti agli obblighi, ai compiti e alle finalità del trattamento, deve avvenire in forma circoscritta. Per forma circoscritta si intende la sostituzione dei dati anagrafici con un codice identificativo e la riassunzione dei dati sanitari in un giudizio di disponibilità o indisponibilità.

9.8.9 I dati relativi alla tipizzazione HLA possono essere trasmessi al donatore nelle modalità previste dall'articolo 7 del D. Lgs. n° 196, 30 giugno 2003 e non possono essere usati per programmi diversi da quelli per i quali egli ha dato un esplicito consenso.

9.8.10 Il vincolo dell'anonimato è inestinguibile; ai sensi del comma 3, art. 90 del D. Lgs. n° 196, 30 giugno 2003, deve essere mantenuto sia nei confronti del ricevente sia nei confronti di terzi *Allegato Q* .

9.8.11 **La certificazione al datore di lavoro relativa ai prelievi ematici e agli accertamenti di cui al comma 1 art. 5, alla stregua di quanto stabilito per la donazione, è resa dalle strutture sanitarie che le hanno espletate.**

9.8.12 I donatori con rapporto di lavoro dipendente hanno diritto a permessi retribuiti per il tempo occorrente all'espletamento dei seguenti atti:

a) prelievo finalizzato all'individuazione dei dati genetici,
b) prelievi necessari all'approfondimento della compatibilità con i pazienti in attesa di trapianto,
c) accertamento dell'idoneità alla donazione, ai sensi dell'articolo 3 della legge 4 maggio 1990, n. 107,
d) eventuale somministrazione di fattori di crescita per la mobilizzazione delle CSE;

9.8.13 il donatore ha altresì diritto, ai sensi del comma 2 art. 5 della Legge a conservare la normale retribuzione per le giornate di spedalizzazione necessarie alla raccolta di CSE e per quelle successive alla donazione, sino al completo ripristino del suo stato fisico, secondo quanto certificato dall'èquipe medica che ha effettuato il prelievo di CSE.

9.8.14 **Nessun onere economico per le prestazioni sanitarie di cui all'art. 5 deve essere imputato al volontario.**

9.8.15 **La copertura assicurativa per i volontari, nell'ipotesi di invalidità o di morte, correlata ai prelievi ematici, agli accertamenti e alla donazione di CSE è di responsabilità dell' E.O. Ospedali Galliera di Genova.**

9.8.16 **L'adeguatezza della copertura assicurativa deve essere conforme agli standard internazionali e garantita dai finanziamenti di cui all'art.10,** Legge n.52**.**

10 SPESE E TARIFFE

10.1 Generalità e responsabilità

Per le finalità di cui al paragrafo 2 del Capo I – Titolo II le procedure amministrative debbono essere congegnate con l'obiettivo di trovare, senza problemi o vincoli di natura economica, ovunque e nel modo più rapido possibile, il miglior donatore compatibile per qualsivoglia paziente. Per miglior donatore si intende il volontario selezionato, esclusivamente, sulla base di criteri che tutelano l'interesse del paziente, ovvero selezionato per il possesso di requisiti che influenzano in maniera significativa il successo del trapianto.
Il Registro nazionale, garante della gestione dei servizi richiesti, predispone in campo economico finanziario gli accorgimenti amministrativi che debbono presiedere alla trattazione specifica e si impegna a favorire il libero scambio dei donatori senza trarne ingiustificato profitto. Esso è unicamente responsabile della correttezza delle proprie procedure amministrative; non risponde in toto dei servizi resi dai RR, CT e CP nazionali, la sua partecipazione si sostanzia nell'eventuale restituzione della somma ricevuta per la prestazione impropria.

10.2 Identificazione

Premesso che le analisi relative all'iscrizione dei volontari italiani ai Registri regionali, di cui all'art.3 della Legge, sono a carico delle regioni ove si effettua l'iscrizione, indipendentemente dalla regione di residenza del donatore, gli oneri economici che gravano le tre fattispecie di ricerca:

a) donatore italiano per paziente italiano;
b) donatore estero per paziente italiano;
c) donatore italiano per paziente estero;

si possono ricondurre, essenzialmente, alla tipizzazione HLA, all'invio campioni di sangue, al giudizio di idoneità alla donazione dopo la selezione finale del donatore, alla raccolta e trasporto di CSE o altri prodotti cellulari e sono imputabili al paziente.

10.2.1 <u>Paziente italiano</u>

I servizi effettuati su richiesta del Registro nazionale -fattispecie a) e b)- sono sempre a carico della regione di residenza del candidato ricevente a cui le prestazioni sono riferibili.
Le modalità di addebito, nel caso in cui il donatore sia:

- **italiano, trovano indicazione nelle regole della Compensazione interregionale della mobilità sanitaria che presiedono alla rendicontazione dell'attività specialistica ambulatoriale (circolare Ministero della Sanità prot. n. 100/SCPS/4.344 spec. del 28.1.1997 e successive modifiche ed integrazioni).**

– **estero, sono regolate dal D.M. 25 novembre 1998 "Ricerca donatore non consanguineo di midollo osseo presso i registri esteri dei donatori". L'E.O. Ospedali Galliera al di là delle disposizioni di detto decreto e al fine di consentire il pieno accesso ai donatori esteri per tutti i pazienti italiani, indipendentemente dalla capacità delle loro ASL/ULS/USL di assolvere, nei tempi richiesti, gli obblighi economici correlati, corrisponde l'importo delle fatture ai registri esteri attendendone il successivo rimborso.**
Le tariffe per le prestazioni richieste sono prefissate dai registri esteri.

10.2.2 **Paziente estero**

I servizi effettuati a favore di pazienti esteri, su richiesta dei Registri nazionali di competenza -fattispecie c)-, sono fatturati al Registro richiedente nelle modalità indicate nel D.M. 25 novembre 1998.
Le tariffe per le prestazioni rese dalle strutture italiane sono determinate, in maniera univoca, da apposito tariffario redatto dal Registro nazionale.

11 IMPORTAZIONE, ESPORTAZIONE E TRASPORTO DI CAMPIONI EMATICI E CSE

11.1 Generalità

Allo scopo di accertare il grado di compatibilità è necessario che campioni ematici del donatore e/o del ricevente siano inviati a strutture italiane od estere per ulteriori indagini genetiche. A compatibilità confermata la raccolta di CSE, per essere utilizzata nel trapianto deve essere trasportata sul territorio nazionale o da/verso l'estero. Sia gli invii di campioni che il trasporto di CSE debbono avvenire nel rispetto della normativa vigente, della regolamentazione I*nternational Air Transport Association* (IATA) e degli standard WMDA.

Normativa di riferimento:

- D.M. 3 marzo 2005 "*Caratteristiche e modalita' per la donazione del sangue e di emocomponenti*."
- D.M. 7 settembre 2000 "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti, per uso terapeutico, profilattico e diagnostico."

11.2 Campioni ematici

11.2.1 Generalità

Per quanto non soggetta a preventiva autorizzazione, l'importazione o l'esportazione di campioni di sangue, siero o plasma umani, destinati ad indagini diagnostiche (art.7 D.M. 7/9/2000), richiedono (anche nelle spedizioni nazionali), per la delicatezza e l'importanza del materiale, accorgimenti utili a:

- favorire la rapidità del trasporto e consegna;
- proteggere dal potenziale rischio di infezione non solo il personale direttamente interessato, ma anche il personale amministrativo e ausiliario, gli addetti ai servizi di trasporto e la popolazione in generale (Circolare Ministero della Sanità n.16 del 25/7/94; Circolare Ministero della Salute n.3 del 8/05/03).

Accertato che l'identificazione del soggetto sottoposto a prelievo e l'etichettatura dei contenitori rappresentano, da sempre, il momento essenziale della raccolta di un campione di sangue, peculiare attenzione si

richiede nel caso specifico, ove il nesso tra donatore e prelievo è affidato ad un codice composto da lettere e cifre.

11.2.2 **Il trasporto, l'importazione e/o l'esportazione di campioni di sangue o suoi derivati, da destinare ad indagini diagnostiche, non necessitano di autorizzazione preventiva da parte del Ministero della Salute.**

11.2.3 **Il corriere incaricato della spedizione è identificato dall'E.O. Ospedali Galliera.**

11.2.4 Confezionamento:

- Le provette contenenti i campioni di sangue devono:
  - essere a tenuta ermetica, preferibilmente di materiale infrangibile;
  - riportare sempre il codice identificativo del donatore e la specifica dell'eventuale additivo (di solito anticoagulante);
  - la firma (leggibile) del prelevatore;
  - la data del prelievo;
  - richiamare visivamente e visibilmente il "*rischio biologico*" con etichette autoadesive predisposte, se si è a conoscenza che il sangue è possibile fonte di malattie infettive trasmissibili.
- dopo la chiusura, di tipo ermetico, le provette non debbono presentare all'esterno tracce del contenuto;
- il primo recipiente (provetta) deve essere collocato in un secondo contenitore a tenuta stagna, separato dal primo per mezzo di materiale assorbente, in quantità tale da trattenere i liquidi presenti nel campione, in caso di eventuale fuoriuscita;
- il secondo contenitore deve, a sua volta, essere avvolto in un imballaggio protettivo ed impermeabile per evitare danneggiamenti da agenti fisici o dall'acqua.

11.2.5 Documentazione e segnalazione:

- sull'esterno del secondo contenitore deve essere applicata, in modo che non sia facilmente asportabile, una scheda *Allegato M* con i dati identificativi del contenuto e l'esito delle indagini per i marcatori infettivologici eseguiti;
- una copia di tale scheda deve essere trasmessa al laboratorio destinatario (posta elettronica, telegramma, telefax), mentre una terza deve essere consegnata al responsabile della spedizione;
- sull'imballaggio dei colli contenenti sostanze infette o potenzialmente tali (art.75 e allegato XI del D.Lgs 626/94) deve essere apposta un'etichetta a forma di losanga conforme al modello riportato nell' *Allegato N* ;
- ai fini di spedizioni internazionali di materiale biologico deperibile o di campioni diagnostici non infetti, gli accordi internazionali richiedono l'applicazione sui colli di un'etichetta specifica, di forma rettangolare e colore viola *Allegato N* .

11.3 **CSE**

L'importazione e l'esportazione di CSE o altri emocomponenti, a scopo di infusione per allotrapianto, sono autorizzate, di volta in volta, dal Ministero della Salute, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Ai sensi dell'articolo 15 della legge 4 maggio 1990, n.107 e dell'articolo 5 del D.M. 7 settembre 2000, n.248, tale autorizzazione è rilasciata dal "DIPARTIMENTO della PREVENZIONE e COMUNICAZIONE Ex DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE", nel rispetto dei requisiti di cui all'allegato 3 dello stesso D.M.

11.3.1 Generalità

Per la delicatezza e l'importanza del materiale, il trasporto deve essere predisposto in modo tale che le CSE arrivino al Centro Trapianti del paziente nel minor tempo possibile dal prelievo. Deve essere compiuto ogni sforzo affinché le CSE siano reinfuse entro 24 ore dal prelievo, pertanto:

- ✓ le CSE o altri emocomponenti prelevati debbono essere affidati nelle mani di un corriere adeguatamente istruito e responsabilizzato;
- ✓ deve essere predisposto un piano di viaggio alternativo per poter ovviare ad eventuali situazioni di emergenza;
- ✓ in caso di trasporto aereo i contenitori delle CSE debbono viaggiare nello scompartimento passeggeri come bagaglio a mano;
- ✓ per l'espletamento delle procedure doganali e di sicurezza aeroportuali le CSE non debbono essere assolutamente esaminate attraverso i raggi X dei metal detector, ma solo mediante ispezione manuale.

11.3.2 **Importazione**

11.3.2.1 **È compito del Registro nazionale informare gli analoghi Registri esteri, fornitori delle CSE, sui test infettivologici e clinico-ematologici che la normativa italiana vigente richiede per l'impiego del prodotto.**

11.3.2.2 **È cura del CT utilizzatore del prodotto, richiedere al Registro fornitore, tutte le indagini di laboratorio che debbono comparire nella documentazione sanitaria che accompagna le CSE.**

11.3.2.3 **Nel caso il fornitore non sia in grado di erogare alcune indagini, il CT deve richiedere, in tempo utile e per il tramite dell'IBMDR, una spedizione di campione ematico per gli accertamenti necessari.**

11.3.2.4 **L'identificazione del corriere e la conseguente organizzazione del trasporto sono affidati, di norma, al Registro estero.**

11.3.3 **Esportazione**

11.3.3.1 **È compito del Registro nazionale informare i Registri regionali, fornitori delle CSE, sui test infettivologici e clinico-ematologici che la normativa vigente nel paese importatore richiede per l'impiego del prodotto.**

11.3.3.2 **È cura del Registro regionale fornire tutte le indagini di laboratorio che debbono comparire nella documentazione sanitaria che accompagna le CSE.**

11.3.3.3 **Nel caso non sia in grado di erogare alcune indagini, il Registro regionale deve provvedere, in tempo utile e per il tramite dell'IBMDR, alla spedizione di campione ematico per gli accertamenti necessari.**

11.3.3.4 **L'identificazione del corriere e la conseguente organizzazione del trasporto sono sotto la responsabilità del Registro nazionale, sia che presieda direttamente gli incombenti o li affidi ad altre strutture.**

11.3.4 Confezionamento e documentazione

11.3.4.1 Le CSE raccolte debbono essere suddivise sterilmente in aliquote uguali in almeno due sacche di materiale plastico a tenuta ermetica, ciascuna dotata di accessi asettici.

11.3.4.2 Ogni sacca deve riportare:

- ✓ il nome del prodotto contenuto
  - – "Midollo osseo umano" *Allegato P-m*
  - – "CSE umane da sangue periferico" *Allegato P-p*

– "Cellule nucleate umane da sangue periferico" *Allegato P-I*

- ✓ il codice identificativo del donatore; (mai e per nessun motivo le sacche possono essere contrassegnate con nome e cognome o altri dati anagrafici del soggetto sottoposto a prelievo);
- ✓ la firma (leggibile) del prelevatore;
- ✓ l'anticoagulante utilizzato e volume di sangue prelevato;
- ✓ la data e l'ora del prelievo;
- ✓ etichette autoadesive predisposte, se si è a conoscenza che il prodotto è possibile fonte di malattie infettive trasmissibili, per richiamare visivamente e visibilmente il "*rischio biologico*".

11.3.4.3 Ciascuna sacca deve essere riposta in un secondo contenitore a tenuta stagna, separato dal primo per mezzo di materiale assorbente, in quantità tale da trattenere il liquido presente nel sangue midollare, in caso di eventuale fuoriuscita.

11.3.4.4 Il secondo contenitore deve, a sua volta, essere avvolto in un imballaggio rigido, protettivo ed impermeabile per evitare danneggiamenti da agenti fisici o dall'acqua.

11.3.4.5 Le CSE midollari o emocomponente devono essere trasportati a temperatura ambiente salvo diversi accordi con il centro trapianti; non deve mai essere utilizzato ghiaccio secco.

11.3.4.6 Le CSE periferiche dopo mobilizzazione devono essere trasportate ad una temperatura compresa tra i 2 e 4 °C e comunque inferiore ai 10 °C. Non deve mai essere utilizzato ghiaccio secco.

11.3.4.7 All'esterno dell' imballaggio rigido contenente le CSE o l'emocomponente deve essere applicato il "Bollettino di accompagnamento per il trasporto" appropriato al prodotto *formCP200* .

12 REQUISITI MINIMI DI COMPATIBILITÀ

12.1 Secondo gli standard IBMDR, in assenza di protocollo specifico, un donatore viene considerato compatibile per un dato paziente quando possiede gli stessi gruppi allelici (DNA typing 2 digit se questo discrimina l'equivalente split sierologico) ai loci HLA-AB e gli stessi alleli (DNA typing 4 digit) al locus DRB1.

12.2 All'esecuzione dei "Test di compatibilità finale" l'indagine deve essere comunque estesa a livello allelico per i loci HLA-ABC, DRB3/4/5, DQB1, DQA1 e DPB1 e i risultati riportati nell'apposito *form CT307* .

12.3 Per tutti i pazienti, affetti da patologia elencata in categoria **A** nella *Tabella III*, con età inferiore ai 60 anni è consentito selezionare un donatore parzialmente compatibile secondo i seguenti criteri:

a) *pazienti al di sotto dei 19 anni* - la sola caratteristica genetica diversa può appartenere sia alla classe I (preferibile) sia alla classe II;

b) *pazienti di età superiore ai 19 anni* - la sola caratteristica genetica diversa può appartenere sia alla classe I (differente gruppo allelico/specificità sierologica) sia alla classe II (esclusivamente a livello allelico). In quest'ultimo caso viene richiesta l'identità allelica (4 digit) in I classe ai loci: A, B, Cw.

Va comunque ottemperato quanto indicato nel # 12.2.

12.4 I registri e/o CT esteri possono selezionare donatori sulla base di criteri differenti sulla scorta di protocolli trapiantologici approvati dal pertinente IRB (Institutional Review Board).

12.5 In caso di scelta finale, l'IBMDR deve essere obbligatoriamente informato affinchè possa iniziare il work-up sul donatore.

13 PROCEDURE DI RICERCA

13.1 La ricerca di donatore volontario non consanguineo è consentita a tutti i pazienti ematologici per i quali il trattamento trapiantologico rappresenta un atto terapeutico di verificata o presumibile efficacia. Quando l'effetto curativo è sostenuto da evidenze certe, la patologia è classificata in "categoria A" e l'indicazione al trapianto di CSE per il paziente che ne risponde ai parametri descrittivi si definisce comprovata. Sono collocate, invece, in "categoria B" le patologie per le quali il beneficio trapiantologico non è così evidente e l'indicazione al trapianto di CSE per il paziente che ne risponde ai parametri descrittivi non è elettiva ma, comunque, plausibile. L'attivazione della ricerca è controindicata, in assoluto, per i pazienti affetti dalle patologie appartenti alla "categoria C". La *Tabella III* riporta le patologie e i loro parametri descrittivi in conformità all'indicazione trapiantologica.

13.2 I registri e/o CT esteri possono selezionare donatori sulla base di criteri differenti sulla scorta di protocolli trapiantologici approvati dal pertinente IRB (Internal Review Board).

13.3 Nel caso l'interrogazione preliminare *form CT300* fornisca sufficienti probabilità di reperire un donatore, la ricerca può essere attivata *form CT301* quando:

13.3.1 la malattia del paziente rientra tra quelle elencate in categoria **A** o **B** della *Tabella III* e ne soddisfa i criteri;

13.3.2 il paziente ha un'età inferiore ai 60 anni; (eccezionalmente, in caso di particolare protocollo trapiantologico l'età può essere superiore);

13.3.3 il paziente, eleggibile al trattamento e ragguagliato sui rischi connessi, ha rilasciato un consenso informato *form CT302* ;

13.3.4 il paziente è incluso in una *"lista d'attesa"* di un CT in possesso dell'accreditamento GITMO;

13.3.5 è stato chiaramente stabilito a chi compete la responsabilità finanziaria della ricerca e del trapianto *form CT303* e *Allegato E*.

13.4 Se la patologia, o i suoi parametri descrittivi, non trova corrispondenza nelle categorie A o B della *Tabella III* , per attivare la ricerca, è necessaria una preventiva approvazione della Commissione GITMO.

13.5 Le comunicazioni tra le parti interessate durante tutte le fasi della ricerca, dall'attivazione alla conclusione, debbono avvenire per iscritto e sono regolate dalla modulistica IBMDR.

13.6 La tipizzazione HLA del paziente deve scaturire, ove possibile, da uno studio familiare ed essere completa ed esaustiva sia per gli antigeni di I che di II classe *Tabella II* .

13.7 La tipizzazione HLA – ABC deve essere confermata con tecniche di biologia molecolare almeno a bassa risoluzione (DNA typing 2 digit se questo discrimina l'equivalente split sierologico).

13.8 All'attivazione della ricerca *form CT301* le caratteristiche DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 e DQB1 del paziente debbono essere evidenziate in biologia molecolare ad alta risoluzione.

13.9 La sospensione della ricerca per caratterizzazione genetica errata o per trasferimento del paziente ad altro CT comporta una riformulazione della richiesta di attivazione, ovvero una nuova *"Richiesta di attivazione"* e un nuovo "*Consenso"* da parte del paziente (#13.23).

13.10 Il primo riscontro di ricerca attiva che perviene al CT è un prospetto riassuntivo, *report CNC301*, sui potenziali donatori esistenti e, se necessario, un preventivo parziale di spesa per la prosecuzione della procedura, *report CNC303*.

13.11 A seguito di specifica richiesta, può essere eseguita la tipizzazione DR dei donatori HLA-AB compatibili. La prestazione è erogata con metodiche sierologiche o con tecniche DNA a bassa risoluzione dal CD.

13.12 L'IBMDR non permette la selezione di donatori che differiscono per più caratteristiche HLA-ABDRB1 con il paziente. Soltanto dietro precisa richiesta, l'IBMDR segnala donatori incompatibili per una sola specificità (privilegiando l'identità per DRB1). In tal caso, la tipizzazione degli antigeni HLA di I classe della coppia donatore-ricevente deve essere confermata con metodiche molecolari per evitare la possibilità di trapianto di CSE fortemente incompatibili.

13.13 A specifica richiesta, può essere eseguita una "*Tipizzazione genomica*" sui donatori HLA-ABDR compatibili. Le indagini esperite dal CD sono riportate nel # 9.5.7. È anche possibile richiedere le tipizzazioni C, DQA1, DQB1, DPA1 e DPB1, e accertare la situazione immunologica per altri marcatori infettivologici.

13.14 Il CT richiedente deve eseguire i "*Test di compatibilità finale*", facendosi inviare un campione di sangue del donatore HLA-ABDRB1 compatibile, *report CNC306*. A questo punto:

13.14.1 il CD effettua la ricerca dei markers per le malattie infettive e invia i risultati all'IBMDR che ne trasmette copia al CT;

13.14.2 il CT conferma sia la tipizzazione del paziente sia quella del donatore;

13.14.3 il CT esegue i test funzionali (MLC, CTLp, etc.) che ritiene necessari.

Verranno rigettate le richieste che:

13.14.4 comportano un prelievo ematico superiore a 60 mL. (comprensivi dei 10 mL. necessari per espletare le indagini dei marcatori infettivologici);

13.14.5 dilazionano troppo nel tempo la data di spedizione (oltre i 30 gg. dalla formulazione della richiesta stessa);

13.14.6 seguono una spedizione non contestata (p.e. deterioramento, utilizzo di anticoagulante non conforme alla richiesta ecc.) a favore dello stesso paziente e che mirano, evidentemente, al completamento di una non esaustiva precedente indagine genetica.

13.15 Su specifica richiesta, può essere eseguita contestualmente una "*Tipizzazione genomica*" e "*Test di compatibilità finale"* sui donatori HLA-ABDR compatibili, in presenza di caratteristiche DRB1* a basso polimorfismo allelico. Le indagini esperite dal CD sono riportate nei # 9.5.7. e 9.5.10.

13.16 Il CT deve inviare all'IBMDR, entro 40 giorni dalla avvenuta spedizione, i risultati dei *"Test di compatibilità finale"* *form CT307*, indicando, tra l'altro, l'accettazione o il rilascio del donatore selezionato. Contestualmente o a brevissima distanza di tempo il CT fa pervenire all'IBMDR la richiesta di *"Prescrizione per la raccolta di CSE"* *form CT308*. Se, entro 90 gg., non segue la *"Prescrizione di CSE"* la selezione decade e il CD e l'IBMDR provvedono a reinserire il donatore nel *"file attivo"*.

13.17 Il CT può richiedere la raccolta di CSE solo per uso immediato e non per criopreservazione.

13.18 Il CT può richiedere CSE da sangue periferico dopo stimolazione con fattore di crescita emopoietico solo se il paziente risponde ai requisiti di eleggibilità previsti dalla Commissione GITMO MUD per l'utilizzo di tali cellule staminali (paziente maggiore di 18 anni con evidente beneficio clinico nell'utilizzo di tale fonte di CSE).

13.19 A seguito della *"Prescrizione per la raccolta di CSE"*, se il donatore è stato riscontrato idoneo e ha riconfermato l'intenzione a donare, il CD invia la **"***Verifica della prescrizione di CSE***"** *form CD107* e la *" Clearance del donatore di CSE"* *form CD104* al CT.
In caso contrario invia il form *"Impossibilità a procedere"* *form CD108.*

13.20 La risposta, rappresentata dalla *"Verifica della prescrizione di CSE"* *form CD107* e la *" Clearance del donatore di CSE"* *form CD104* o *"Impossibilità a procedere"* *form CD108* deve essere siglata dalle parti competenti. Copia di ogni comunicazione dovrà pervenire contestualmente all'IBMDR per conoscenza.

13.21 Il regime di condizionamento del paziente non può iniziare prima di aver ricevuto e accettato la *"Clearance del donatore di CSE"* *form CD104* .

13.22 Il CT, prima del condizionamento, deve considerare, in patologie che lo consentano, la possibilità di raccogliere cellule staminali del paziente per un "recupero" autologo in caso di non attecchimento dell'allotrapianto.

13.23 In qualsiasi momento la procedura di ricerca può essere fermata dal CT richiedente *form CT310*, informando il paziente sul motivo della cancellazione. L'IBMDR è responsabile di comunicare, il più presto possibile, la notifica della cancellazione ai RR e/o ai Registri internazionali per fermare, per quanto possibile, le ricerche e le indagini in corso di effettuazione, *report CNC310* .

13.24 Per riattivare una ricerca, è necessario inviare all'IBMDR: *form CT301* , *form CT302* e *Allegato E* (quest'ultimo, solo nel caso in cui sia variata la residenza del paziente) .
In caso di riattivazione per fallimento di precedente allotrapianto è necessario sottoporre la richiesta alla Commissione GITMO.

Tabella I - Specificità HLA di classe I e II

L'indagine genetica sui potenziali **DONATORI** di midollo osseo deve, a seconda delle finalità, essere in grado di evidenziare le specificità *"MUST"* sottoelencate in grassetto.

"Iscrizione"

Locus A		*Locus B*			*Locus C*	*Locus DQ*	*Locus DR*
A1	A43	**B7**	B46	**B63 (15)**	**Cw1**	DQ1	**DR1**
A2	A66 (10)	B703	**B47**	B64 (14)	**Cw2**	DQ2	**DR103**
A3	**A68 (28) §**	**B8**	B48	B65 (14)	**Cw3**	DQ3	**DR3**
A10	**A69 (28) §**	**B13**	**B49 (21)**	B67	**Cw4**	DQ4	**DR4**
A11	A74 (19)	**B14**	**B50 (21)**	**B70**	**Cw5**	DQ5 (1)	**DR7**
A19	A80	**B15**	**B51 (5)**	B71 (70)	**Cw6**	DQ6 (1)	**DR8**
A23 (9)		**B18**	B5102	B72 (70)	**Cw7**	DQ7 (3)	**DR9**
A24 (9)		**B27**	B5103	**B73**	**Cw8**	DQ8 (3)	**DR10**
A2403		**B35**	**B52 (5)**	B75 (15)	**Cw9**	DQ9 (3)	**DR11 (5)**
A25 (10)		**B37**	**B53**	B76 (15)	**Cw10**		**DR12 (5)**
A26 (10)		**B38 (16)**	B54 (22)	B77 (15)	**Cw11**		**DR13 (6)**
A28 §		**B39 (16)**	**B55 (22)**	B78	**Cw12**		**DR14 (6)**
A29 (19)		B3901	**B56 (22)**	B81	**Cw13**		DR1403
A30 (19)		B3902	**B57 (17)**		**Cw14**		DR1404
A31 (19)		B4005	**B58 (17)**		**Cw15**		**DR15 (2)**
A32 (19)		**B41**	B59		**Cw16**		**DR16 (2)**
A33 (19)		**B42**	**B60 (40)**		**Cw17**		DR17 (3)
A34 (10)		**B44 (12)**	**B61 (40)**		**Cw18**		DR18 (3)
A36		**B45 (12)**	**B62 (15)**				

"Tipizzazione DR", a seguito della specifica richiesta (***report CNC304***)

Locus DR			
DR1	**DR8**	**DR13 (6)**	**DR16 (2)**
DR103	**DR9**	**DR14 (6)**	DR17 (3)
DR3	**DR10**	DR1403	DR18 (3)
DR4	**DR11 (5)**	DR1404	
DR7	**DR12 (5)**	**DR15 (2)**	

N.B.: Poiché alcuni split non trovano sufficienti indicazioni positive per essere identificati nella pratica routinaria, alcune specificità supertipiche (broad) sono comprese nei MUST.
Esempio: è corretto assegnare la specificità **A10,** quando, in carenza di antisieri specifici anti-A66, risultano negativi i sieri anti A25, A26 e A34.

§ In presenza di HLA-A2, A68 e A69 possono essere considerati "should"

"Tipizzazione genomica" e *"Test di compatibilità finale*, a seguito delle specifiche richieste (***report CNC305*** e ***report CNC306***)

Locus A	*Locus B*			*Locus C*	*Locus DQ*	*Locus DRB1/3/4/5*
A1	**B7**	**B51 (5)**	**B76 (15)**	**Cw1**	**Tutti gli alleli evidenziabili in molecolare ad alta risoluzione**	**Tutti gli alleli evidenziabili in molecolare ad alta risoluzione**
A2	B703	B5102	**B77 (15)**	**Cw2**		
A3	**B8**	B5103	**B78**	**Cw3**		
A11	**B13**	**B52 (5)**	**B81**	**Cw4**		
A23 (9)	**B18**	**B53**		**Cw5**		
A24 (9)	**B27**	**B54 (22)**		**Cw6**		
A2403	**B35**	**B55 (22)**		**Cw7**		
A25 (10)	**B37**	**B56 (22)**		**Cw8**		
A26 (10)	**B38 (16)**	**B57 (17)**		**Cw9**		
A29 (19)	**B39 (16)**	**B58 (17)**		**Cw10**		
A30 (19)	B3901	**B59**		**Cw12**		
A31 (19)	B3902	**B60 (40)**		**Cw13**		
A32 (19)	B4005	**B61 (40)**		**Cw14**		
A33 (19)	**B41**	**B62 (15)**		**Cw15**		
A34 (10)	**B42**	**B63 (15)**		**Cw16**		
A36	**B44 (12)**	**B64 (14)**		**Cw17**		
A43	**B45 (12)**	**B65 (14)**		**Cw18**		
A66 (10)	**B46**	**B67**				
A68 (28)	**B47**	**B71 (70)**				
A69 (28)	**B48**	**B72 (70)**				
A74 (19)	**B49 (21)**	**B73**				
A80	**B50 (21)**	**B75 (15)**				

Tabella II - Specificità HLA di classe I e II

L'indagine genetica sui **PAZIENTI** ematologici che intendono avviare una ricerca di donatore non consanguineo deve essere in grado di evidenziare le specificità "*MUST*" sottoelencate in grassetto.

Locus A	*Locus B*			*Locus C*	*Locus DQ*	*Locus DRB1/3/4/5*
A1	**B7**	**B51 (5)**	**B76 (15)**	**Cw1**	**Tutti gli alleli evidenziabili in molecolare ad alta risoluzione**	**Tutti gli alleli evidenziabili in molecolare ad alta risoluzione**
A2	B703	B5102	**B77 (15)**	**Cw2**		
A3	**B8**	B5103	**B78**	**Cw3**		
A11	**B13**	**B52 (5)**	**B81**	**Cw4**		
A23 (9)	**B18**	**B53**		**Cw5**		
A24 (9)	**B27**	**B54 (22)**		**Cw6**		
A2403	**B35**	**B55 (22)**		**Cw7**		
A25 (10)	**B37**	**B56 (22)**		**Cw8**		
A26 (10)	**B38 (16)**	**B57 (17)**		**Cw9**		
A29 (19)	**B39 (16)**	**B58 (17)**		**Cw10**		
A30 (19)	B3901	**B59**		**Cw12**		
A31 (19)	B3902	**B60 (40)**		**Cw13**		
A32 (19)	B4005	**B61 (40)**		**Cw14**		
A33 (19)	**B41**	**B62 (15)**		**Cw15**		
A34 (10)	**B42**	**B63 (15)**		**Cw16**		
A36	**B44 (12)**	**B64 (14)**		**Cw17**		
A43	**B45 (12)**	**B65 (14)**		**Cw18**		
A66 (10)	**B46**	**B67**				
A68 (28)	**B47**	**B71 (70)**				
A69 (28)	**B48**	**B72 (70)**				
A74 (19)	**B49 (21)**	**B73**				
A80	**B50 (21)**	**B75 (15)**				

Tabella III – Indicazione al trapianto di CSE da non consanguineo per patologia

(Revisione GITMO del 23 Novembre 2005)

Patologia	*Categoria A* COMPROVATA	*Categoria B* SPERIMENTALE	*Categoria C* SENZA INDICAZIONE
APLASIA MIDOLLARE	Anemia di Fanconi	SAA	
LEUCEMIE ACUTE LINFOIDI E MIELOIDI	Remissione Completa		refrattaria/ricaduta
LEUC. MIELOIDE CRONICA	FC , FA, II FC	/	crisi blastica
MIELOFIBROSI con Metaplasia Mieloide	tutte le fasi esclusa la trasformazione blastica		crisi blastica
LINFOMI NON HODGKIN/LLC	ricaduto/resistente all'Autologo e/o polichemioterapia	frontline	Linfomi aggressivi in franca progressione
LINFOMA DI HODGKIN		Secondo studio clinico sperimentale GCP	
MIELODISPLASIA	rischi intermedi/alto		rischio basso
CARCINOMA RENALE		Secondo studio clinico sperimentale GCP	
MIELOMA MULTIPLO	chemorefrattario-stabile, ricaduta chemosensibile, risposta dopo induzione		Chemiorefrattario in progressione
NEUROBLASTOMA		Secondo studio clinico sperimentale GCP	
ERRORI CONGENITI	alla diagnosi o secondo studio clinico sperimentale GCP (vedi elenco seguente)		

Requisiti per Categoria

	Età	*Livello di matching*	*Protocollo IRB approvato*
Categoria A COMPROVATA	fino a 60	secondo i criteri di minima dell'IBMDR	non necessario
Categoria B SPERIMENTALE	per età > 60 anni è necessario uno studio clinico sperimentale GCP	secondo quanto indicato nello studio clinico sperimentale GCP	si

*Studio clinico sperimentale GCP= *Good Clinical Practice*

ELENCO ERRORI CONGENITI CHE RIENTRANO NELLA CATEGORIA A

A) IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

1. **Immunodeficienze combinate gravi**
   - Disgenesia reticolare
   - Deficit di adenosin-deaminasi
   - Immunodeficienza con assenza di linfociti T e B
   - Immunodeficienza con assenza di linfociti T
   - Immunodeficienza con deficit funzionali di linfociti T e B
2. **Immunodeficienze gravi**
   - Sindrome di Ommen
   - Deficit di nucleoside fosforilasi
   - Deficit di espressione degli antigeni HLA di II classe
   - Altre
3. **Immunodeficienze associate a sindromi**
   - Sindrome di Wiskott-Aldrich
   - Complesso di Di George
4. **Deficit dei fagociti**
   - Agranulocitosi
   - Deficit delle proteine d'adesione
   - Linfoistiocitosi di Farquhar
   - Immunodeficienza con albinismo

B) DISORDINI CONGENITI

1. **Difetti ematologici**
   - *Anemia di Blackfan – Diamond
   - *Anemia falciforme
   - *Talassemia major
   - Tromboastenia di Glanzmann
   - Amegacariocitosi congenita
   - Sindrome trombocitopenica con assenza del radio
   - Linfoistiocitosi eritrofagocitaria famigliare
   - Granulomatosi cronica dell'infanzia
   - Neutropenia congenita
   - Sindrome di Chediak-Higashi
   - Osteopetrosi
   - Deficit immunologici
   - Errori congeniti del metabolismo

C) DISORDINI LISOSOMIALI

1. **Mucopolisaccaridosi**
   - Malattia di Hurler (MPS 1 H)
   - Malattia di Scheie (MPS 1 S)
   - Malattia di Wolman
   - Sindrome di Hunter (MPS II)
   - Sindrome di Sanfilippo A (MPS III B)
   - Malattia di Morquio (MPS IV)
   - Malattia di Maroteaux-Lamy (MPS VI)
   - Leucodistrofia metacromatica
   - Leucodistrofia a cellule globoidi (Malattia di Krabbe)
2. **Sfingolipidosi**

GM1 gangliosidosi
Malattia di Niemann-Pick
Malattia di Pompe

3. **Altre**

Malattia di Farber
Mannosidosi
Mucolipidosi tipo II
Fucosidosi (Malattia di Tay-Sachs)

D) DISORDINI NON LISOSOMIALI

1. **Sindrome di Lesch-Nyhan**
2. **Adrenoleucodistrofia**

** Protocolli trapiantologici che prevedono, tra l'altro, requisiti di compatibilità differenti dallo standard*