L'organizzazione italiana delle Banche e dei Centri Trapianto
Il ruolo del Centro Nazionale Sangue
Giuliano Grazzini

Dal 1988, data in cui il primo trapianto di sangue cordonale (CB) è stato effettuato, e dopo la nascita della prima Banca pubblica nel 1992 presso il New York Blood Centre, la ricerca nel campo del banking e del trapianto del CB ha avuto grande espansione. Il CB è stato impiegato con successo per il trapianto di leucemie, linfomi, mielodisplasie, anemia aplastica, emoglobinopatie, disordini del metabolismo e immunodeficienze. Ad oggi un numero superiore a 250.000 unità di CB sono conservate nel mondo, nelle banche pubbliche, a scopo di trapianto allogenico non familiare e più di 8.000 trapianti sono già stati effettuati. Il CB è una potenziale fonte di cellule staminali emopoietiche (CSE) in grado di ricostituire l'emopoiesi nei pazienti sottoposti a regimi chemioterapici mieloablativi e non mieloablativi. Numerosi studi hanno ormai ampiamente dimostrato che il CB criopreservato, proveniente da un donatore HLA compatibile (compatibilità da 4 a 6/6 loci), contiene un numero di CSE sufficiente per ottenere l'attecchimento e la ricostituzione ematologica in molti pazienti pediatrici. Studi più recenti hanno mostrato risultati promettenti anche in pazienti pediatrici di larga taglia e negli adulti. Il CB, criopreservato e conservato nelle Banche, ha il grande vantaggio di essere una risorsa di CSE rapidamente disponibile; questo consente di contenere i tempi di attesa e di programmare il trapianto del paziente sulla base delle sue reali esigenze terapeutiche. Il CB ha però anche un limite che è rappresentato dal contenuto di CSE nella singola unità, a sua volta strettamente dipendente dal volume di sangue raccolto al momento del parto. Un basso contenuto cellulare nell'unità di CB correla, come indicano i dati della letteratura, con un allungamento dei tempi di attecchimento, con un'aumentata mortalità legata al trapianto e con la sopravvivenza. Le attività di raccolta, criopreservazione e stoccaggio delle unità di CB rappresentano le fasi più critiche del “banking” e devono essere svolte secondo procedure definite e convalidate rispondenti a requisiti di qualità e di sicurezza internazionalmente condivisi.

Ci sono tre differenti tipologie di donazione, raccolta e conservazione del CB:

1. l'unità di CB viene donata da una madre/coppia ad una Banca volontariamente, gratuitamente e anonimamente per essere impiegata in un ipotetico paziente, che risultasse compatibile, ai fini di trapianto emopoietico; questa è una **donazione allogenica non familiare**;

2. l'unità di CB è raccolta alla nascita di un neonato sano per essere successivamente utilizzata per un membro della famiglia (generalmente fratello) che soffra di una malattia per la quale il trapianto di CSE da CB rappresenta una opportunità terapeutica consolidata; questa è una **donazione allogenica familiare o dedicata**;

3. l'unità di CB è raccolta alla nascita di un neonato sano e conservata in una Banca per uso esclusivamente personale (per lo stesso neonato) e privato (nell'ambito familiare) nella ipotesi che il neonato o un suo familiare possano sviluppare in futuro una malattia teoricamente curabile con il CB; questa è una **raccolta autologa**.

Le unità di CB allogeniche non familiari e allogeniche dedicate sono conservate presso le Banche cordonali pubbliche, senza oneri economici per la madre/coppia. Le unità autologhe sono generalmente conservate nelle Banche private con oneri economici della raccolta e della conservazione a carico della madre/coppia. Nel mondo la conservazione autologa è ormai diffusa. Negli Stati Uniti, da un survey promosso dalla American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) in 17 banche private, l'inventario autologo è rappresentato da circa 460.000 unità. Molto pochi sono ancora i dati disponibili in letteratura sugli esiti clinici dei trapianti effettuati con tali unità. E' opinione diffusa degli esperti internazionali in ambito trapiantologico che non esistono a tutt'oggi motivazioni ed evidenze scientifiche a favore della conservazione autologa del CB, anzi questa dovrebbe essere scoraggiata perché:

1. la possibilità che il CB raccolto da un neonato sano possa essere riutilizzato per egli stesso è molto remota (0,04%, 1:2000 - 0,0005%, 1:200.000)

2. non si può escludere che le cellule patologiche, che potrebbero causare in un tempo successivo nel bambino

una malattia, non siano già presenti nel CB in quantità non svelabili dai test disponibili

3. gli standard di qualità (volume, cellularità, vitalità cellulare) del CB, che sono sicuramente applicati dalle banche pubbliche a garanzia dell'obbiettivo terapeutico (engraftment), potrebbero essere differenti per le banche private

4. la maggior incidenza di recidive di leucemia dopo trapianto autologo o singenico dimostra la mancanza dell'effetto positivo di Graft versus Leukemia (GvL) se si impiega il CB autologo nel paziente leucemico.

Allo stato attuale in Italia la normativa vigente non consente di conservare il CB per uso autologo. Dal 2002 ad oggi ben 8 ordinanze ministeriali hanno sancito tale divieto insieme a quello di istituire sul territorio nazionale banche private e di fare pubblicità alla conservazione autologa. Le ordinanze hanno anche introdotto la possibilità, per la coppia che vuole conservare il CB a scopo personale, di esportare l'unità in banche private estere previa autorizzazione da parte del Ministero della salute. Ad oggi il Ministero registra circa 800 richieste mensili di autorizzazione all'esportazione. La conservazione del CB per uso personale anche nel nostro paese sembra avere una certa rilevanza soprattutto in ragione della pubblicità "indiretta" esistente e della risonanza che i mass media hanno dato alle scelte di "personaggi famosi" di conservare il CB per uso privato. In conseguenza di questa situazione nazionale nel febbraio 2008 è stato convertito in legge dello stato il Decreto legge del 31 dicembre 2007 contenente l'articolo 8-bis, che introduce una nuova modalità di donazione del CB definita **autologa-allogenica.** Questa modalità di donazione prevede la conservazione per uso autologo ma solo previo consenso della madre a mettere a disposizione della collettività il CB e a cederlo nel caso in cui venga identificato un paziente ricevente compatibile. Tale modalità di conservazione non prevede oneri aggiuntivi per il Servizio sanitario nazionale, è quindi a carico della madre/coppia, è dovrebbe poter essere effettuata sia in strutture pubbliche che private purchè autorizzate dalle regioni e dalle provincie autonome, sentiti il Centro nazionale sangue (CNS) e il Centro nazionale trapianti (CNT). La presente norma avrà corso al termine della scadenza della proroga dell'ultima ordinanza ministeriale e dovrà presumibilmente essere disciplinata all'interno dell'iniziativa legislativa che istituirà la rete nazionale delle banche per la conservazione del CB, come disposto dalla legge 219/05 all'articolo 10, comma 3.

Il CNS, in qualità di organo che svolge funzioni di coordinamento e di supporto tecnico-scientifico al Ministero della salute nelle materie disciplinate dalla legge 219/05, è chiamato a coordinare le banche di CB. Infatti le CSE, sia periferiche che cordonali, in qualità di elementi cellulari costitutivi del sangue, sono materia trasfusionale, e le attività relative al loro prelievo, lavorazione, validazione, conservazione e distribuzione sono consentite dalla legge all'interno delle strutture trasfusionali autorizzate dalle regioni. Le CSE sono però anche ricomprese nell'ambito della normativa che regolamenta cellule e tessuti. In particolare il Dlgs 191 del 2007, che recepisce la Direttiva europea 2004/23/CE, si applica alle CSE da qualunque fonte esse provengano ferme restando le disposizioni della normativa vigente in ambito trasfusionale (articolo 2, comma 2). Le banche di CB rientrano nella definizione di "istituto del tessuti" (Dlgs 191/07 articolo 2) e devono essere autorizzate allo svolgimento delle proprie attività dalle autorità competenti (le regioni) sulla base della conformità a definiti requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e a linee guida per l'accreditamento, stabiliti con accordo di Conferenza stato regioni sulla base delle indicazioni fornite dal CNS e dal CNT per le rispettive competenze (Dlgs 191/07, articolo 6). Il CNS in questo ambito svolge un ruolo centrale per quanto riguarda la definizione dei requisiti in merito a tutte le peculiari attività che compongono il banking del CB. Tali requisiti, arricchiti da standard tecnico-professionali di valenza internazionale (Fact/Netcord) sono finalizzati al conseguimento della massima qualità e sicurezza sia per la donatrice e il neonato che per il paziente che riceve il trapianto allogenico di CSE da CB. Nello svolgimento di questo suo specifico ruolo il CNS trova le opportune sinergie con il CNT, che è autorità competente per gli aspetti clinici trapiantologici, e con le società scientifiche di settore.

Attualmente in Italia sono operative 18 banche di CB, tutte pubbliche, ubicate per il 70% dei casi presso strutture trasfusionali e per il 30% presso istituti di ematologia, in 11 regioni. Al 31 dicembre 2007 l'inventario nazionale è rappresentato da 22.285 unità di CB bancate, delle quali il 94% sono rappresentate da unità allogeniche non familiari. Un numero complessivo di 634 unità allogeniche non familiari sono state rilasciate per trapianto, di queste il 36% è stato rilasciato per pazienti italiani, il 29% per pazienti europei ed il 26% per pazienti USA. La maggior parte delle banche italiane ha ottenuto il riconoscimento regionale, due banche (Milano e Pavia) hanno

già conseguito l'accreditamento secondo gli specifici standard internazionali stabiliti da Fact/Netcord, un consistente numero delle rimanenti ha intrapreso il percorso per raggiungere lo stesso obbiettivo di qualificazione professionale volontaria. Il CNS, per le finalità disposte dal Dlgs 191/07 all'articolo 6, sta inoltre coordinando e condividendo con le banche italiane, in collaborazione con il CNT, un lavoro tecnico-scientifico volto ad approfondire gli aspetti più critici del banking di CB quali: le problematiche del consenso informato della madre/coppia, i criteri per la selezione delle donatrici, i requisiti qualitativi e quantitativi per il bancaggio, la standardizzazione e la convalida delle procedure di testing, le indicazioni cliniche per l'uso trapiantologico, i flussi informativi tra le banche i centri trapianto e gli organismi centrali competenti, la vigilanza su eventi avversi e reazioni indesiderate. Il CNS e il CNT stanno inoltre collaborando con il Ministero nella definizione degli aspetti organizzativi e di sostenibilità che dovranno necessariamente sottendere alla istituzione della rete nazionale delle banche di CB, in funzione della possibile apertura normativa alla raccolta autologa-allogenica.

Domande per ECM

1. In Italia è consentita la conservazione del sangue cordonale per finalità :

    a. di donazione allogenica non familiare

    b. di donazione allogenica familiare

    c. di donazione autologa

    d. tutte le modalità sopra indicate

    (la risposta corretta prevede di barrare sia l'opzione a. che b.)

2. Le norme nazionali che regolano le attività rigardanti le cellule staminali emopoietiche sono:

    a. Legge 219/2005

    b. DL 191/2007

    c. DL 261/07

    d. Tutte

    (la risposta corretta prevede di barrare le opzioni a. e b.