



Allegato R (V9 1/4 agosto 2021)

PROFILO E TRATTAMENTO DEL DONATORE DI PBSC

1. Caratteristiche del donatore

1.1. Il donatore di Cellule Staminali Emopoietiche (CSE), raccolte dal sangue periferico (d'ora innanzi indicate come PBSC), dopo mobilitazione con citochine, ricalca le caratteristiche del donatore di cellule staminali emopoietiche midollari (CSE-M).

1.2. Il donatore di PBSC, oltre a non presentare le usuali controindicazioni alla raccolta di CSE-M (che sono, poi, quelle codificate per la donazione di sangue e di tessuti e cellule), deve:

- non essere sotto trattamento con litio,
- non essere in gravidanza o in periodo di allattamento,
- non presentare splenomegalia,
- non presentare in anamnesi personale 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.

L'assunzione di trattamenti con farmaci antiaggreganti da parte del donatore non costituisce criterio assoluto di esclusione dalla donazione di CSE, ma la decisione deve essere assunta sulla base di una valutazione caso per caso.

2. Consenso informato

2.1. Al donatore deve essere fornita una completa e dettagliata descrizione:

- delle procedure preparative alla raccolta delle PBSC,
- delle caratteristiche farmacodinamiche del fattore di crescita G-CSF,
- delle modalità della sua somministrazione,
- degli effetti collaterali del farmaco e dei possibili inerenti rischi,
- dei medicinali in grado di attenuare la sintomatologia dolorosa connessa con l'uso del G-CSF,
- del rischio correlato all'insorgenza di una splenomegalia,
- del rischio correlato all'insorgenza di fenomeni trombotici,
- del rischio correlato all'insorgenza di CLS (capillary leak syndrome),
- del procedimento di aferesi (e delle sue possibili reazioni sfavorevoli),
- della necessità di fornire, a più riprese, campioni del proprio sangue per l'esecuzione di indagini di controllo e studio.

Viene allegato, in calce, un fac-simile del modulo di consenso da sottoporre al donatore.

2.2. Il modulo di consenso deve essere firmato dal donatore e controfirmato dal medico incaricato di eseguire l'aferesi o, comunque, da un medico dell'Unità di Aferesi.

2.3. Al donatore selezionato deve essere concesso, a sua richiesta, un congruo periodo di riflessione per decidere se acconsentire a questa modalità di raccolta e, comunque, deve essere lasciato sempre libero di accettarla o meno ed essere informato su una possibile, eventuale procedura di salvataggio attraverso somministrazione di Plerixafor in caso di mancata mobilitazione dopo somministrazione di G-CSF, o insufficiente raccolta di PBSC o donazione di midollo, in sostituzione della raccolta di PBSC.

3. Visita clinica del donatore

- 3.1.** Il donatore selezionato per una raccolta di PBSC mediante staminoafèresi deve essere sottoposto a un accurato esame clinico, che valuti, in particolare, la sua situazione cardiovascolare.
- 3.2.** Si ritiene indispensabile che il donatore selezionato sia sottoposto ad ecocardiogramma.
- 3.3.** Si ritiene indispensabile che il donatore sia sottoposto a un'ecotomografia della milza al momento della selezione per la donazione di PBSC e almeno una volta nel corso del *follow-up*.

4. Esami di laboratorio pre-raccolta

- 4.1.** Oltre agli esami eseguiti di norma sul donatore di CSE, si richiede l'esecuzione di un approfondito screening coagulativo per trombofilia, che contempli il dosaggio sierologico 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 per episodi tromboembolici. E' prevista già in fase di pre-raccolta la valutazione dell'assetto linfocitario (CD3-CD4-CD8).
- 4.2.** Particolare cura dovrà essere posta al conteggio delle piastrine circolanti.
- 4.3.** Al momento della selezione per la donazione di PBSC è indispensabile uno screening per HbS.
- 4.4.** Altrettanto obbligatorio l'esecuzione del test di gravidanza durante il WU del donatore con le modalità già previste dagli Standard IBMDR.

5. Modalità di somministrazione del G-CSF

- 5.1.** La somministrazione deve essere effettuata da un medico esperto (identificato dal CP-P anche al di fuori del Servizio Trasfusionale a fronte di accordi e procedure condivise scritte), che ha cura del controllo e della gestione dei possibili effetti collaterali e delle eventuali complicanze dovute a tale trattamento.
- 5.2.** Il G-CSF viene somministrato, per via sottocutanea, alla dose massima giornaliera di 10µg/Kg di peso corporeo del donatore. Non è consentita l'autosomministrazione della prima dose del G-CSF.
- 5.3.** La somministrazione va effettuata in 5 giorni (frazionandola, di norma, in due dosi giornaliere) partendo dal giorno -4 rispetto a quello programmato per la raccolta in aferesi. La (nona) dose viene inoculata il giorno stesso della staminoafèresi, almeno un'ora prima di iniziare la procedura. Nel caso in cui si renda necessaria una seconda seduta aferetica si dovrà procedere con la seconda dose giornaliera (decima). Nel caso in cui la raccolta dovesse essere anticipata in IV giornata, il Centro Trapianti dovrà essere tempestivamente informato e dovrà approvare la procedura per iscritto.
- 5.4.** Durante il periodo di somministrazione del G-CSF, al fine di individuare eventuali effetti collaterali indotti dal farmaco, il donatore deve essere sottoposto ad accurato controllo clinico se possibile giornaliero (almeno una volta nei giorni di mobilitazione), da effettuarsi preferibilmente presso l'Unità di Aferesi incaricata della raccolta, ma che potrà anche essere condotto da medici esperti nella somministrazione di fattori di crescita di una struttura più vicina alla residenza del donatore.
- 5.5.** In presenza di gravi reazioni al G-CSF, il trattamento deve essere sospeso. In questo caso, si può proporre al donatore la raccolta di CSE direttamente dal midollo osseo, al fine di soddisfare alle necessità del ricevente.

6. Raccolta delle PBSC

- 6.1.** La raccolta di PBSC deve avvenire presso un'Unità di raccolta PBSC allocata presso un Servizio Trasfusionale che abbia una comprovata esperienza in tutte le metodiche aferetiche, in particolare di quelle relative alla raccolta di PBSC, iscritta nel programma nazionale di donazione di CSE da non consanguineo. E' possibile che un'Unità di raccolta PBSC non allocata presso un Servizio Trasfusionale possa effettuare la raccolta di PBSC, in qualità di articolazione organizzativa del Servizio Trasfusionale di riferimento, a cui attiene la responsabilità della procedura di raccolta a fronte di accordi e procedure condivise.

6.2. Le caratteristiche del CP-P sono indicate nell'Allegato A dell'Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 49/CSR del 5 maggio 2021 recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)

6.3. Il medico responsabile dell'Unità di raccolta deve documentare un curriculum formativo che documenti la necessaria esperienza nello specifico campo e deve essere in grado di intervenire appropriatamente qualora si verificano effetti collaterali clinicamente importanti.

6.4. Si raccomanda il monitoraggio del numero delle piastrine prima e dopo la procedura di aferesi e, in caso di un loro calo al di sotto di 120.000/ μ L, la riduzione della durata o, se la diminuzione è molto consistente, la sospensione della procedura.

6.5. Se dopo la prima raccolta, il numero delle piastrine scende sotto le 80.000/ μ L, non è proponibile una eventuale seconda staminoafèresi.

6.6. Non è consentito, in alcun caso, il posizionamento di un catetere venoso centrale per eseguire la raccolta di PBSC, qualora il donatore non presenti accessi venosi idonei.

6.7. Dato che, comunque, si assiste costantemente a una diminuzione nel conteggio piastrinico, si consiglia di munire il donatore di una relazione sulle caratteristiche della procedura eseguita, così che, almeno per i primi giorni, venga giustificato l'eventuale riscontro di una piastrinopenia.

6.8 E' consentita la raccolta di plasma autologo del donatore, solo se richiesto dal Centro Trapianti e nel pieno rispetto della tutela del donatore stesso e della normativa vigente.

7. Campioni addizionali di sangue per l'esecuzione di controlli e di prove di laboratorio

7.1. In considerazione del fatto che la raccolta di PBSC non determina una sottrazione importante di globuli rossi e di plasma, è ammessa la possibilità di richiedere, da parte del Centro Trapianti, una aliquota di plasma del donatore, per finalità connesse con la gestione dell'unità (diluzione delle cellule nucleate, criopreservazione, etc.). Il volume massimo di plasma richiesto non può superare i 200 ml e il volume massimo complessivo donato (volume di unità di PBSC, aliquota di plasma e campioni di sangue addizionali) non può superare i 600 ml.

7.2. I controlli da eseguirsi, prima di ogni procedura, da parte dell'Unità di raccolta riguardano: emocromo, PT, aPTT e un ionogramma che contempli almeno la determinazione del livello di Na⁺, K⁺, Cl⁻ e Ca⁺⁺.

7.3. I campioni addizionali di sangue periferico richiesti dai Centri Trapianti per le proprie necessità di controllo e ricerca, non debbono, globalmente, superare i 30 mL per ogni giorno di raccolta

8. Conservazione del concentrato di PBSC

8.1. La conservazione delle PBSC deve avvenire fra 2 e 8 °C. Durante il trasporto la temperatura non deve superare i 10 °C, salvo diversi accordi con il centro trapianti. Non deve mai essere utilizzato ghiaccio secco.

8.2. Nel caso di 2 aferesi, i prodotti verranno di norma distribuiti contestualmente alla fine della seconda staminoafèresi, salvo diversi accordi tra CT, CP-P, TE, IBMDR e il corriere incaricato del trasporto.

8.3 Non è autorizzata la crioconservazione in toto del prodotto di raccolta. Casi eccezionali possono essere causa di deroga dall'uso immediato. Detta deroga necessita dell'approvazione dell'IBMDR.

8.4 E' consentita, da parte del Centro Trapianti, la crioconservazione della quota eccedente e non infusa del prodotto di raccolta – Allegato L-CSE.

9. Follow-up del donatore

9.1. Il donatore deve essere sottoposto a una serie di visite cliniche accurate, che protraggono nel tempo, secondo lo schema sintetizzato nella tabella in calce.

9.2. Le prime visite dovranno accertare soprattutto la sintomatologia connessa con la tossicità del G-CSF.

9.3. Nel corso dei vari controlli dovranno essere eseguite le indagini di laboratorio e strumentali dettate dal riscontro clinico.

9.4. È indispensabile l'esecuzione di una valutazione medica e di un esame emocromocitometrico completo ed è raccomandabile la determinazione di PT, aPTT e del livello di Ca++ per il primo mese dopo la donazione.

9.5. Queste indagini di laboratorio dovranno essere effettuate dopo 2 giorni dalla fine delle procedure aferetiche (il che equivale a 1 settimana dall'inizio della somministrazione di G-CSF), e dopo una settimana dalla fine delle procedure di raccolta e dopo 1 mese.

Successivamente, oltre alla valutazione medica va eseguito almeno il controllo dell'esame emocromocitometrico a 3 mesi, 6 mesi (in entrambe le occasioni si raccomanda la valutazione dell'assetto linfocitario CD3-CD4-CD8), 1 anno e poi annualmente per i 5 anni successivi alla donazione. La valutazione medica ed il controllo dell'esame emocromocitometrico saranno ripetuti a 7/8 anni dalla donazione e a 10 anni dalla donazione.

9.6. Nel corso del follow-up è indispensabile ripetere, almeno una volta, l'ecotomografia splenica.

9.7. Nella tabella riportata di seguito, viene schematizzato l'intero iter riguardante il follow-up del donatore, così protratto per poter ottenere informazioni valide sull'uso e sulla tossicità del G-CSF.

Visita clinica	Valutazione sintomatologia	Somministrazione G - CSF	Raccolta PBSC	Esami sangue	Altri esami
Screening	x			x	Ecotomografia della milza
1° giorno	x	x		x	
2° giorno	x	x		x	
3° giorno	x	x			
4° giorno	x	x			
5° giorno I donazione	x	x	x	x	
6° giorno II donazione	x	x	x	x	
2 giorni dopo donazione	x			x	
1 settimana dopo	x			x	
1 mese dopo	x			x	Ecotomografia della milza
3 mesi dopo	x			x	
6 mesi dopo	x			x	
1, 2, 3, 4, 5, 7/8 e 10-anni dopo donazione	x			x	

* Raccolta opzionale, in rapporto alle caratteristiche della I donazione

NOTE

- ✓ la manipolazione del prodotto è a carico del Centro Trapianto;
- ✓ in assenza di specifici accordi con il centro trapianto nessun additivo, ad eccezione dell'anticoagulante, deve essere aggiunto al prodotto raccolto per il trasporto;
- ✓ l'istituto dei tessuti ed il centro trapianti debbono provvedere al conteggio delle cellule nucleate delle CD34+ raccolte.