

Ritenuto utile, per quanto fino ad ora esposto, attivare una collaborazione interaziendale, ove considerata adeguata sotto il profilo sanitario e della gestione economica dalle due aziende sanitarie provinciali, per la gestione congiunta presso la struttura sanitaria "CRIM" dei predetti posti letto di riabilitazione che risultano ancora non attivati presso le ASP medesime;

Ritenuto opportuno assegnare all'ASP di Enna, ascrivendone alla stessa la relativa produzione, i predetti 40 posti letto di riabilitazione di pertinenza dell'ASP di Caltanissetta non ancora attivati, in un'ottica di collaborazione e gestione interaziendale;

Riservarsi con successivo e separato provvedimento di procedere alla ricognizione della dotazione di posti letto pubblici di riabilitazione programmati, attivati e/o da assegnare e da attivare;

Riservarsi, previa verifica dei requisiti previsti dalla normativa vigente in materia di accreditamento, di valutare la possibilità di implementare l'attuale assegnazione di posti letto di riabilitazione all'ASP di Enna, comunque entro i limiti massimi della capacità erogativa della struttura "CRIM";

Ritenuto utile che le Aziende sanitarie provinciali di Enna e di Caltanissetta s'impegnino ad avviare una partnership interaziendale per la gestione congiunta di posti letto di riabilitazione finalizzata al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- Definizione congiunta dei protocolli di cura
- Attivazione di équipe interaziendali e interdisciplinari
- Miglioramento dell'offerta di cure a media ed elevata specializzazione
- Riduzione dei flussi migratori
- Contenimento dei costi di gestione;

Decreta:

Art.1

A parziale modifica del D.A. n.1372/10 di rimodulazione della rete ospedaliera dell'ASP di Caltanissetta, i 40 posti letto di riabilitazione assegnati all'ASP di Caltanissetta e non ancora attivati sono trasferiti all'ASP di Enna in un'ottica di gestione interaziendale.

Art. 2

Procedere, con successivo e separato provvedimento, alla ricognizione della dotazione di posti letto pubblici di riabilitazione programmati, attivati e/o da assegnare e da attivare;

Art. 3

Le Aziende sanitarie provinciali di Enna e di Caltanissetta provvederanno alla gestione interaziendale, ove considerata adeguata sotto il profilo sanitario e della gestione economica dalle due aziende sanitarie provinciali, dei posti letto trasferiti all'ASP di Enna, ai sensi del precedente art. 1, presso la struttura "CRIM", effettuando un costante monitoraggio delle attività, con riferimento ai criteri di cui all'allegato 1 del D.A. n. 1150/09 ed ai LEA, degli indicatori di efficacia, di efficienza e di appropriatezza ed economicità delle prestazioni erogate, al fine di riqualificare i servizi sanitari, garantire maggiore soddisfazione dei bisogni di salute dei cittadini e al tempo stesso assicurare un più adeguato controllo della spesa sanitaria pubblica.

Art. 4

Riservarsi di valutare la possibilità di implementare l'attuale assegnazione di posti letto di riabilitazione

all'ASP di Enna, da effettuarsi con successivo e separato provvedimento, in un'ottica di gestione interaziendale e comunque entro i limiti massimi della capacità erogativa della struttura sanitaria "CRIM" sita in Pergusa, previa verifica dei requisiti previsti dalla normativa vigente in materia di accreditamento.

Art. 5

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana e nel sito internet della Regione siciliana - Assessorato della salute.

Palermo, 23 ottobre 2012.

RUSSO

(2012.45.3260)102

DECRETO 26 ottobre 2012.

Organizzazione della rete pubblica ospedaliera regionale dei centri di trapianto di cellule staminali emopoietiche e identificazione dei poli di reclutamento.

L'ASSESSORE PER LA SALUTE

Visto lo Statuto della Regione;

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante "Istituzione del Servizio sanitario nazionale;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421" e successive modifiche ed integrazioni;

Vista la legge regionale 16 dicembre 2008, n. 19, recante "Norme per la riorganizzazione dei dipartimenti regionali. Ordinamento del Governo e dell'Amministrazione della Regione";

Vista la legge regionale 14 aprile 2009, n. 5, recante "Norme per il riordino del Servizio sanitario regionale";

Visto il decreto assessoriale n. 1150/2009 del 15 giugno 2009 recante "Indirizzi e criteri per il riordino, la rifunzionalizzazione e la riconversione della rete ospedaliera e territoriale regionale. Procedure e modalità di controllo gestionale";

Visto il D.A. 30 dicembre 2010 recante "Programma operativo 2010/2012 per la prosecuzione del Piano di contenimento e riqualificazione del Sistema sanitario regionale 2007-2009, richiesta ai sensi dell'art. 11 del decreto legge 31 maggio 2010 n. 78, convertito nella legge 30 luglio 2010, n. 122;

Visto il Piano sanitario regionale, Piano della salute 2011-2013;

Visto il decreto ministeriale 25 novembre 1998, recante "Ricerca donatore non consanguineo di midollo osseo presso i registri esteri dei donatori";

Vista la legge 1 aprile 1999, n. 91, recante "Norme per la disciplina del trapianto di organi e tessuti";

Vista la legge 6 marzo, 2001, n. 52, recante "Riconoscimento del registro italiano dei donatori di midollo osseo" che istituisce il registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo presso l'ente ospedaliero "Ospedale Galliera" di Genova - IBMDR - che, tra l'altro, promuove la ricerca del donatore compatibile e coordina le attività dei registri istituiti a livello regionale;

Considerato che il registro nazionale dei donatori di midollo osseo, istituito presso il predetto ente ospedaliero, svolge attività di coordinamento, ricerca e reperimento dei donatori di midollo osseo presso i registri nazionali ed esteri, su richiesta delle strutture sanitarie che effettuano

il trapianto di CSE, attività di gestione economica delle prestazioni erogate e richieste ai/dai registri esteri e si avvale oltre che dei registri regionali o interregionali, istituiti ai sensi dell'art. 3 della legge 6 marzo 2001, n. 52, anche di strutture quali i centri di donatori e i poli di reclutamento operanti sul territorio;

Vista la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati" che, all'art. 3, comma 1, consente il prelievo di cellule staminali emopoietiche periferiche, a scopo di infusione per l'allottrapianto e per autotrapianto, e di cellule emopoietiche da cordone ombelicale, all'interno delle strutture trasfusionali autorizzate dalle regioni, e all'art. 5 include la raccolta e la conservazione delle cellule staminali nei livelli essenziali di assistenza;

Visto il decreto ministeriale 3 marzo 2005, recante "Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti";

Visto il decreto ministeriale 3 marzo 2005, recante "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti";

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001 di "Definizione dei livelli essenziali di assistenza" e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto l'accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)", sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano il 10 luglio 2003;

Visto l'accordo 5 ottobre 2006, ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le regioni e le province autonome in materia di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane ed estere;

Visto l'accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Definizione dei poli di funzionamento del registro italiano donatori di midollo osseo, sportello unico per la ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche da donatore non consanguineo sancito il 29 aprile 2010;

Visto il D.A. n. 2719 del 10 novembre 2010 recante "Approvazione del nuovo modello organizzativo del centro regionale per i trapianti di organi e di tessuti";

Visto l'accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Definizione dei poli di funzionamento del registro italiano donatori di midollo osseo, sportello unico per la ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche da donatore non consanguineo sancito il 29 aprile 2010;

Visto il D.A. n. 1141/2010 recante "Piano regionale sangue e plasma - riassetto e rifunionalizzazione della rete trasfusionale";

Visto il D.A. n. 1224 del 30 giugno 2011 recante "Definizione del polo di funzionamento regionale del registro nazionale italiano donatori di midollo osseo per la ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche da donatori non consanguinei" che istituisce presso il centro regionale per trapianti il registro regionale dei donatori di midollo osseo;

Vista la nota prot. n. OUT.1147 del 15 luglio 2012 del direttore del centro regionale trapianti Sicilia che identifica il numero dei donatori già iscritti nel registro regionale dei donatori di midollo osseo (di seguito denominato

"registro regionale") alla data del 31 dicembre 2011 e il numero e le modalità di riqualificazione di alcuni di essi sulla scorta delle indicazioni fornite dall'IBMDR;

Considerato che il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE) rappresenta un'utile possibilità terapeutica nella lotta contro la leucemia ed altre malattie del sistema emopoietico e che la sua efficacia è fortemente condizionata dal grado di compatibilità tessutale tra ricevente e donatore;

Considerata l'esigenza regionale di dovere provvedere, sulla scorta delle indicazioni espresse dall'italian bone marrow donor registry (di seguito denominato IBMDR), alla riqualificazione dei donatori già iscritti nel registro regionale e di dovere incrementare il reclutamento di nuovi donatori di midollo osseo, assicurando in tal modo la disponibilità di una risorsa trapiantologica a favore dei pazienti eleggibili;

Ritenuto che gli oneri economici derivanti dalle prestazioni rese dai centri donatori, secondo quanto previsto dal tariffario IBMDR, sono posti a carico del CRT che provvederà alla remunerazione delle prestazioni alle singole aziende secondo le prestazioni effettivamente rese. A tal fine si provvederà con separato provvedimento ad integrare il fondo di dotazione del CRT previsto dal D.A. n. 2719/10;

Visto il rapporto trasmesso dal responsabile del registro regionale di donatori di midollo sugli standards di funzionamento della rete regionale per l'arruolamento dei donatori di midollo e il trapianto di cellule staminali emopoietiche che, allegato al presente decreto, ne costituisce parte integrante;

Ritenuto di dovere assicurare i profili di caratterizzazione, richiesti dagli standards IBMDR ai fini dell'inserimento dei donatori di midollo nel registro nazionale, attraverso la garanzia di funzionamento dei laboratori regionali di riferimento per la tipizzazione tissutale accreditati EFI (European Federation for Immunogenetics), attraverso il riconoscimento di una dotazione organica propria e la partecipazione a controlli di qualità esterni riconosciuti dagli enti preposti;

Ritenuto che le attività ivi espletate siano da intendersi a valenza sovra-aziendale, sovra-regionale ed inserite nell'ambito dei rapporti collaborativi internazionali e che uno specifico finanziamento regionale debba essere assicurato alle aziende sanitarie sedi dei centri EFI per garantire la riqualificazione dei donatori iscritti e la caratterizzazione dei nuovi donatori;

Ritenuto, a tal fine, di dovere assicurare al registro regionale un'attività di supporto attraverso l'identificazione di articolazioni organizzative territoriali per il reclutamento dei donatori di midollo che siano in possesso di specifici requisiti previsti dal citato accordo tra lo Stato, le Regioni e le province autonome del 29 aprile 2010 (rep. atti 57/CSR);

Ritenuto di dovere prevedere una rete organizzativa per l'attività di reclutamento di donatori e il trapianto di cellule staminali emopoietiche sia per gli adulti che per l'area pediatrica per crescenti livelli di complessità che comprende:

- al primo livello i poli di reclutamento dei donatori, che vengono identificati nei SIT di cui al D.A. n. 1141/10;
- al secondo livello 4 centri donatori che devono assicurare i profili di caratterizzazione, richiesti dagli standards IBMDR ai fini dell'inserimento dei nuovi donatori nel registro nazionale e la riqualificazione di quelli già inseriti nel registro, per come richiesto dagli standards

IBMDR, attraverso il funzionamento di laboratori regionali di riferimento per la tipizzazione tissutale accreditati EFI (European Federation for Immunogenetics) e sottoposti a periodici controlli di qualità esterna riconosciuti dagli enti preposti (Catania, Messina Palermo, Ragusa);

- al terzo livello 2 centri ospedalieri di trapianto di cellule staminali emopoietiche per adulti:

- AOUP di Catania;
- Villa Sofia-Cervello di Palermo;

e due centri ospedalieri di trapianto di cellule staminali emopoietiche pediatriche:

- AOUP di Catania;
- Arnas Civico di Palermo;

Ritenuto, stante la tipologia di attività svolta nei centri trapianti di terzo livello comprensivo del secondo livello, prevedere una struttura organizzativa che risponda alle caratteristiche di complessità che il centro richiede con dotazione organica di almeno 3 medici e personale sanitario non medico per l'attività assistenziale e personale tecnico e infermieristico adeguato al volume di attività svolto;

Ritenuto che i nodi della rete afferiscono al sistema della donazione e trapianto di midollo con specifico riferimento al registro regionale in collegamento con il registro nazionale di donatori e pertanto vanno funzionalmente collegate al CRT, attesa la natura regionale e sovraziendale delle funzioni che espleta;

Decreta:

Art. 1

Per le motivazioni di cui in premessa, viene definito il modello organizzativo gestionale, per l'esecuzione dei trapianti di cellule staminali emopoietiche nella rete ospedaliera pubblica, secondo l'allegato tecnico facente parte integrante del presente decreto.

Art. 2

Per le motivazioni di cui in premessa, vengono inoltre di seguito definiti il modello organizzativo gestionale per il reclutamento dei nuovi donatori di midollo sul territorio regionale attraverso l'identificazione dei poli di reclutamento, il numero, le caratteristiche e le modalità di riqualificazione dei donatori di midollo già inseriti nel registro regionale, il programma di reclutamento dei nuovi donatori di midollo e le modalità di funzionamento e finanziamento del sistema.

Art. 3

Centri di trapianto

Sono individuati, quali centri di trapianto della rete ospedaliera pubblica, le seguenti strutture di terzo livello:

- centri ospedalieri di trapianto di cellule staminali emopoietiche per adulti:

- AOUP di Catania;
- Villa Sofia-Cervello di Palermo;

- centri ospedalieri di trapianto di cellule staminali emopoietiche pediatriche:

- AOUP di Catania;
- Arnas Civico di Palermo.

Art. 4

Poli di reclutamento

I poli di reclutamento regionale, articolazioni funzionali del registro regionale, coinvolti nella ricerca dei potenziali donatori non consanguinei di cellule staminali emopoietiche, vengono identificati nelle strutture trasfu-

sionali della rete regionale previste dal vigente piano regionale sangue e plasma con riferimento alla loro provata esperienza nel reclutamento, selezione e gestione dei donatori volontari e alle attività di educazione al dono.

Competono ai poli di reclutamento le funzioni di reclutamento e identificazione dei donatori volontari, la valutazione della loro idoneità e l'esecuzione del prelievo ematico.

L'attività dei poli di reclutamento viene disciplinata dagli standards di funzionamento dell'IBMDR applicabili e a tal fine i poli di reclutamento devono assicurare ambienti idonei alla gestione del donatore che includano uno spazio riservato per la raccolta dell'anamnesi, per la visita e il colloquio.

Ai centri donatori regionali, di cui all'art. 6 del D.A. n. 1224/11, competono l'attività di reclutamento, selezione e gestione dei donatori, nonché la responsabilità della congruità e aggiornamento dei dati anagrafici degli stessi e la verifica della corrispondenza tra il codice del donatore assegnato dall'IBMDR e l'anagrafica e identità dello stesso.

L'elenco dei centri donatori operanti in regione di cui all'art. 6 del D.A. n. 1224/11 e riconosciuti dall'IBMDR viene riportato nella seguente tabella 1.

Tabella 1

CD	SEDE	CITTÀ
CD - CT01	Ospedale Garibaldi	Catania
CD - CT02	Ospedale Ferrarotto	Catania
CD - PA02	Ospedale V. Cervello	Palermo
CD - RG01	Ospedale M.P. Arezzo	Ragusa
CD - ME01	Ospedale Papardo	Messina

Art. 5

Riconosciuta l'esigenza regionale di dovere provvedere alla riqualificazione del registro regionale mediante un innalzamento del livello di caratterizzazione delle tipizzazioni tessutali, viene prevista, dal presente decreto, la riqualificazione genetica dei donatori già iscritti mediante tipizzazione del locus DRB1 in alta risoluzione e la caratterizzazione per I classe A-B-C a bassa risoluzione.

A tal fine, ritenuto che:

a) il numero dei donatori iscritti nel registro regionale e censiti dai centri donatori ammonta, alla data del 31 dicembre 2011, a 11.633 e che nella raccomandazione della consulta nazionale dei registri regionali, viene prevista la riqualificazione genetica mediante tipizzazione del locus di DRB1 in alta risoluzione nei donatori:

- tipizzati per HLA A, B, DR low resolution;
- con almeno un allele DR polimorfico oppure con un fenotipo A-B-DR (non polimorfico), che nel pool dei donatori totali presenta una percentuale di tipizzazione in HR per DRB1 inferiore al 10%;

- di età inferiore ai 35 anni tale da rendere disponibile il dato genetico per un tempo adeguatamente lungo;

b) il numero dei donatori da riqualificare per II classe DR ad alta risoluzione ammonta a 822;

c) il numero dei donatori da riqualificare per I classe A-B-C a bassa risoluzione risulta essere pari a 947 donatori,

il presente decreto autorizza e finanzia, al costo previsto dal tariffario IBMDR, la riqualificazione dei donatori aventi le caratteristiche suddette da effettuarsi presso i laboratori accreditati EFI, operanti in ambito regionale ed indicati nella sottostante tabella 2.

Tabella 2

CD-Lab HLA	SEDE	CITTÀ
CT02	Laboratorio di tipizzazione tissutale ed immunogenetica operativo presso l'U.O. di ematologia dell'Ospedale Ferrarotto	Catania
PA02	Laboratorio di tipizzazione tissutale ed immunogenetica operativo presso il servizio di medicina trasfusionale del P.O. Cervello di Palermo dell'A.O. O.R. Villa Sofia-Cervello	Palermo
ME01	Laboratorio di tipizzazione tissutale ed immunogenetica operativo presso l'U.O. di ematologia dell'Ospedale Papardo di Messina	Messina
RG01	Laboratorio di tipizzazione tissutale ed immunogenetica operativo presso il servizio di medicina trasfusionale di ematologia dell'Ospedale M.P. Arezzo	Ragusa

Art. 6

Al fine di ampliare il patrimonio dei donatori volontari non consanguinei di cellule staminali emopoietiche, il presente decreto autorizza e finanzia, al costo previsto dal tariffario IBMDR, con le modalità previste all'art. 5, il reclutamento di 1.000 nuovi donatori nel biennio 2013/2014 e la successiva caratterizzazione mediante tipizzazione per le caratteristiche HLA-A, B, C e DRB1 con metodiche di biologia molecolare ad alta risoluzione come prevista dagli standards di funzionamento del programma nazionale italiano di donazione di cellule staminali emopoietiche da non consanguineo (versione XVI - gennaio 2012).

Art. 7

Si riconosce l'esigenza di dovere garantire ai centri di tipizzazione tessutale accreditati EFI operanti in regione, un'adeguata dotazione organica utile ad assicurarne il funzionamento in ragione dell'incremento dei prevedibili volumi di attività previsti dal presente decreto e sulla scorta di quanto richiesto dagli standard EFI (versione 5.6.1).

Art. 8

Gli oneri economici derivanti dalle prestazioni rese dai centri donatori, secondo quanto previsto dal tariffario IBMDR, sono posti a carico del CRT che provvederà alla remunerazione delle prestazioni alle singole aziende secondo le prestazioni effettivamente rese. A tal fine si provvederà con separato provvedimento ad integrare il fondo di dotazione dl CRT previsto dal D.A. n. 2719/10.

Art. 9

Il presente decreto sarà pubblicato, per esteso, nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana.

Palermo, 26 ottobre 2012.

RUSSO

Allegato tecnico

STANDARDS DI FUNZIONAMENTO TRAPIANTO DI MIDOLLO

A) Introduzione

L'attività trapiantologica viene svolta all'interno di strutture - centri trapianto - identificate ed accreditate dalle autorità competenti regionali. Tutto l'intero programma trapianti, costituito da un'unità clinica, da un'unità di processazione e da una di raccolta, deve rispondere a determinati requisiti tecnico-organizzativi e di qualità, al fine di garantire la massima sicurezza al donatore ed al paziente.

Data la complessità dell'attività trapiantologica è evidente che questa debba essere definita e regolata all'interno di un programma

terapeutico, che prevede l'azione coordinata di più strutture e/o figure professionali, che collaborano a stretto contatto.

Da un punto di vista organizzativo, la rete trapiantologica italiana fa riferimento a tutta una serie di società clinico-scientifiche nazionali ed internazionali che a vario titolo sono coinvolte nell'attività legata al trapianto di midollo osseo. In particolare i centri trapianto fanno riferimento al GITMO (Gruppo italiano per il trapianto di midollo osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare) società clinico-scientifica, che ha come scopo lo sviluppo ed il progresso tecnologico dei trapianti di staminali emopoietiche, attraverso la gestione di aspetti educazionali, la standardizzazione delle procedure, il controllo di qualità verso l'attività medica ed infermieristica.

La ricerca di donatori non familiari è gestita da un registro nazionale, l'IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry), che ha sede presso l'ospedale Galliera di Genova, istituito 1989. Nel 2001 con la legge del 6 marzo, n. 52, l'IBMDR e le sue attività hanno trovato riconoscimento istituzionale e dal febbraio 2007 gestisce la ricerca dei donatori adulti e da sangue cordonale.

Indipendentemente dalla fonte delle cellule staminali emopoietiche, esistono delle normative di riferimento nazionali ed europee, che hanno lo scopo di regolamentare l'attività dei Centri che conservano, manipolano e distribuiscono queste cellule (Conferenza Stato - Regioni 10 luglio 2003, DE 2004/23/CE, DE 2006/17/CE, DE 2006/86/CE, Conferenza Stato-Regioni 23 settembre 2004, legge 21 ottobre 2005 n. 219, Accordo Stato-Regioni 5 ottobre 2006, decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191).

Nell'ambito di questa complessa organizzazione ed in base alla normativa vigente, si inserisce il Centro nazionale trapianti (CNT), costituito con la legge n. 91 dell'1 aprile 1999, svolge un ruolo importante nella gestione della rete con funzioni di raccolta dei dati relativi alle attività di trapianto e con il compito di fissare parametri relativi alla qualità del funzionamento delle strutture trapiantologiche. Il ruolo del CNT nell'ambito del trapianto di cellule staminali emopoietiche è meglio definito nel decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, nel quale (capo III), vengono stabiliti i compiti che le autorità competenti (Ministero della salute, Regioni e province autonome con il supporto del CNT e del Centro nazionale sangue per gli specifici ambiti di competenza) sono chiamati a svolgere.

Il CNT, in collaborazione con il CNS, ha effettuato delle ispezioni ai centri che raccolgono, processano, conservano e distribuiscono cellule staminali emopoietiche (CSE) per verificarne la conformità ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dalle direttive europee. Le ispezioni sono state condotte in collaborazione con il Jacie (accredитamento di eccellenza, volontario per i programmi di trapianto di CSE). Il programma è iniziato nel 2006, con la richiesta di compilazione da parte dei centri di un questionario di autovalutazione e dal 2007 sono iniziate le verifiche ispettive ai singoli centri.

La riorganizzazione della rete trapiantologica da CSE familiare o da MUD nasce dall'esigenza di assicurare un buon livello di qualità del servizio offerto al paziente e al suo donatore in un percorso in tutto il territorio siciliano. Migliorare l'efficienza organizzativa l'attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche ha come presupposto necessario ed indispensabile la ricerca del donatore idoneo per il paziente affetto da patologia del sistema emopoietico in ambito familiare e/o nell'ambito dei registri donatori.

Dall'analisi del quadro normativo si evince che:

— al donatore di CSE familiare e non familiare, da sangue periferico e midollare si applicano i criteri di idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti nonché quelli di cellule e tessuti previsti dalla normativa italiana;

— il donatore familiare di CSE corrisponde al profilo definito dalle normative vigenti per i donatori di sangue ed emocomponenti, fatte salve alcune condizioni particolari, nelle quali è possibile adottare criteri di idoneità ed eleggibilità diversi, da definirsi in modo cir-

costanziato, comunque nel rispetto della tutela della salute del donatore stesso;

La rete dei centri di trapianto di midollo osseo non può oggi prescindere dall'ottenimento dell'accreditamento secondo lo standard internazionale JACIE/FACT - GITMO (rappresentano le linee guida di riferimento per chi svolge attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche e/o attività di supporto, che il Centro nazionale trapianti ha fissato come standard ineludibile per l'esecuzione di trapianti nel prossimo futuro, prevedendo anche l'accesso ai trapianti da donatore volontario (cordone e/o banca). Questo elemento rappresenta una priorità assoluta anche in relazione agli alti costi relativi alla migrazione sanitaria che essa comporta. Per i centri che eseguono trapianti pediatrici occorrerebbe la creazione di programmi misti adulti-bambini che consentirebbe di superare l'ostacolo dei requisiti numerici, pur consentendo il mantenimento delle specifiche peculiarità assistenziali.

Il trapianto allogenico di CSE da donatore familiare o non familiare è considerato un trattamento di elezione in numerose patologie.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta oggi la terapia di molte neoplasie oncoematologiche ma viene anche applicato anche in altri ambiti (immunodeficienze, emoglobinopatie, malattie da accumulo, malattie autoimmuni).

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) può essere effettuato utilizzando cellule autologhe, il donatore delle CSE è lo stesso paziente al quale viene somministrata una terapia mobilizzante seguita dalla raccolta aferetica di CSE, dalla loro eventuale manipolazione in vitro e dalla loro criopreservazione.

Il trapianto autologo è una procedura che viene sempre di più applicata al trattamento del mieloma multiplo e dei linfomi, sempre comunque nell'ambito di protocolli clinici codificati.

Il trapianto allogenico di CSE richiede invece la presenza di un donatore compatibile con il ricevente oppure di cellule emopoietiche ottenute da cordone ombelicale e ha indubbiamente maggiore complessità e rischi per il ricevente ma anche maggiore effetto antineoplastico.

L'attuazione di un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche consiste in una sequenza di atti clinici e biologici, che sono peculiari di tale terapia, che si svolgono nell'arco anche di molti anni e che devono interessare in maniera strettamente coordinata, anche da un punto di vista temporale, sia il donatore che il ricevente. La sicurezza nella donazione di CSE da parte del donatore familiare o non consanguineo deve rappresentare un obiettivo primario imprescindibile nella strategia trapiantologica complessiva attraverso la messa in opera di procedure ben codificate. Solo per il 30% circa dei pazienti candidati al trapianto è possibile identificare, nell'ambito familiare, un soggetto compatibile e per gli altri pazienti l'unica alternativa possibile è rappresentata dalla disponibilità di donatori volontari non consanguinei o di unità di sangue cordonale donate a scopo solidaristico. Il donatore oggi è rappresentato in più del 50% dei casi da volontari non apparentati che sono identificati nel registro nazionale e nei registri internazionali di donatori di midollo osseo, quindi residenti in altre parti del paese o in nazioni straniere. Tali donatori sono sottoposti a valutazione clinica e donazione anche in centri fisicamente lontani dal centro trapianto di utilizzo delle CSE donate. Ciò aumenta la complessità organizzativa del trapianto emopoietico. Le CSE per il trapianto devono, quindi, essere trasportate dal luogo di raccolta al centro di trapianto dove vengono variamente manipolate in un laboratorio clinico specializzato, laboratorio clinico di manipolazione cellulare per trapianto emopoietico, prima della loro infusione.

Il trapianto di CSE produce sostituzione non solo dell'emopoiesi ma anche del sistema immunitario, creando nel paziente un chimerismo tra il sistema immunitario preesistente e quello del donatore derivato dal trapianto. Tale situazione da un lato può indurre effetti terapeutici e dall'altro può condurre a tutta una serie di nuove patologie, come la graft versus host disease, che sono tipiche del trapianto emopoietico e che richiedono competenze mediche molto specifiche.

Il trapianto allogenico di CSE può essere visto come una forma di immunoterapia adottiva in grado di produrre effetti terapeutici efficaci verso neoplasie sensibili a tale effetto immunologico. Tuttavia può determinare anche effetti tossici verso i parenchimi del ricevente, anche tali effetti tossici essendo in parte mediati dalla allorattività, sono peculiari del trapianto allogenico di CSE (malattie occlusive veno-epatiche, pneumopatie idiopatiche, bronchiolite obliterante).

Per tali motivi l'organizzazione che effettua trapianti deve essere non solo allocata in una struttura ospedaliera completa dal punto di vista dei servizi ma anche strutturata in maniera da rendere quanto più appropriata possibile all'impiego di questa tecnica altamente complessa, costosa e potenzialmente tossica.

L'attività di trapianto deve essere integrata in un sistema di controllo che partendo dai dati generati e dalla loro analisi possa condur-

re alla assicurazione della qualità delle cure. Il sistema di qualità cui deve essere fatto riferimento è quello previsto dagli standard internazionali JACIE-FACT.

Le società scientifiche Gruppo italiano trapianti di midollo (GITMO) ed il European bone marrow transplantation group (EBMT) coordinano l'attività a livello nazionale ed europeo e svolgono il ruolo ufficiale nella registrazione della attività di trapianto.

L'attività annuale registrata costituisce la base minima per accedere alla richiesta dell'accreditamento e il volume annuale minimo per l'accreditamento è di 10 nuovi trapianti autologhi e di 10 nuovi trapianti allogenici all'anno.

B) Normative di riferimento

Gli standard JACIE nella versione 5th edition costituiscono le norme di riferimento attuali per la definizione dettagliata delle norme internazionali di funzionamento dei Programmi di trapianto emopoietico: - JACIE - Joint accreditation committee - ISCT and EBMT. FACT-JACIE. INTERNATIONAL STANDARDS FOR CELLULAR THERAPY PRODUCT COLLECTION, PROCESSING, AND ADMINISTRATION. Fifth Edition March 2012.

Gli Standard IBMDR - IBMDR. Italian Bone Marrow Donor Registr. Standard di funzionamento. Revisione 2012 regolano tutti le caratteristiche che la donazione da donatore volontario di CSE deve avere nel nostro Paese.

Le caratteristiche di funzionamento dei centri coinvolti nei programmi di trapianto e il loro accreditamento sono descritti in due documenti:

— GITMO-CNT-IBMDR. "Procedura operativa accreditamento GITMO centri trapianto" Edizione 9 gennaio 2012;

— accordo 10 luglio 2003: accordo tra il Ministero della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano: "Linee-guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico cellule staminali emopoietiche (CSE)".

Direttive europee rilevanti per l'argomento sono:

— direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani;

— direttiva 2006/17/CE della Commissione europea dell'8 febbraio 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani;

— direttiva 2006/86/CE della Commissione europea del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.

Fanno inoltre riferimento alle cellule staminali emopoietiche da sangue periferico e al reclutamento dei donatori di cellule emopoietiche:

— decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191: "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani";

— decreto ministeriale 3 marzo 2005: Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti e successive modifiche;

— decreto ministeriale 3 marzo 2005: Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti e successive modifiche;

— decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16: "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani";

— decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207: "Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi";

— decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 208: "Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative a un sistema di qualità per i servizi trasfusionali";

— accordo Stato-Regioni del 29 aprile 2010, n. 57: Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano: "Definizione dei poli di funzionamento del Registro nazionale italiano donatori di midollo osseo, sportello unico per la ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche da donatore non consanguineo";

— decreto 30 giugno 2011, *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana n. 32 del 29 luglio 2011: Definizione del polo di funzionamento regionale del registro nazionale italiano donatori di midollo osseo per la ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche da donatori non consanguinei;

— raccomandazioni SIMTI-GITMO per la gestione della donazione di cellule staminali ematopoietiche (CSE) nel donatore familiare e non familiare per trapianto allogenico. Edizione 2011;

— circolare 20 febbraio 1986 n. 10 "Centri per i trapianti di midollo";

— legge 6 marzo 2001, n. 52: "Riconoscimento del Registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo";

— decreto 28 aprile 2010, *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana n. 23 del 14 maggio 2010 "Piano regionale sangue e plasma per il triennio 2010/2012 - riassetto e rifunzionalizzazione della rete trasfusionale".

C) Configurazione dei programmi di trapianto emopoietico

Il complesso del personale, delle procedure e delle strutture coinvolte nella attuazione di un trapianto di midollo costituisce il programma di trapianto.

Con tale termine si intende più precisamente l'insieme di:

— unità clinica di trapianto emopoietico (degenza e day hospital);

— centro prelievo di CSE da aferesi;

— centro prelievo di CSE da midollo;

— laboratorio clinico di manipolazione cellulare e criopreservazione.

Tali strutture, secondo lo standard JACIE, devono essere coordinate da un direttore di programma di trapianto (JACIE STANDARD: B3.1.4: The clinical program director shall be responsible for all elements of the design of the clinical program including quality management, the selection and care of patients and donors, cell collection, and processing, whether internal or contracted services).

L'attività di trapianto deve strettamente integrare nel suo disegno complessivo con il reclutamento dei donatori, la tipizzazione HLA e la donazione di CSE.

I programmi di trapianto hanno il compito di ricercare la presenza di un donatore compatibile nel registro nazionale di donatori IBMDR e per suo tramite anche nei registri internazionali e attraverso il registro regionale IBMDR necessitano di essere coordinati con centri donatori (CD) e poli di reclutamento coinvolti nella gestione del donatore volontario e con i centri di tipizzazione HLA accre-

ditati EFI (European federation of immunogenetics) coinvolti nel settore trapianto di CSE.

Centri di trapianto emopoietico misti e metropolitani

Nella stessa area metropolitana più unità cliniche possono fondersi in un unico programma di trapianto. Si possono così creare programmi misti (che comprendono unità cliniche di trapianto di adulto ed unità cliniche di trapianto pediatrico) o programmi metropolitani (più unità cliniche, anche appartenenti a strutture differenti che condividano lo stesso laboratorio clinico di manipolazione e la stessa unità di raccolta). Tale condivisione implica la reale condivisione anche di:

— protocolli di gestione clinica e organizzativa;

— di programmi formativi;

— di aspetti di gestione della qualità.

La creazione di programmi di trapianto misti o metropolitani, prevista dalle procedure operative GITMO e anche dagli standard JACIE che regolano il settore, implica la formalizzazione dell'esistenza di un unico programma di trapianto ed un unico direttore di programma, pur mantenendo un responsabile per ciascuna unità clinica.

La costituzione di tali programmi misti o metropolitani può essere messa in atto anche tra centri pubblici e centri privati accreditati ma necessitano dell'approvazione dei direttori generali delle strutture di appartenenza e del Centro regionale trapianti (CRT).

I vantaggi della costituzione dei programmi di trapianto emopoietico misti e metropolitani discendono dalla ottimizzazione delle risorse possibili e dalla condivisione di esperienza e protocolli.

Requisiti generali per le strutture ospedaliere che ospitano programmi di trapianto

Le strutture ospedaliere che ospitano programmi di trapianto o unità cliniche di CSE, devono possedere una tipologia di servizi diagnostici e clinici sufficientemente ampia in modo da poter attuare tutti i percorsi diagnostici e terapeutici necessari per la tipologia di trapianto praticato (vedi punto H).

D1) Il processo del trapianto emopoietico allogenico

I candidati a trapianto sono in genere inviati al Centro di trapianto dalle unità cliniche di ematologia del territorio.

Il paziente deve ricevere una relazione scritta esauriente e copia delle cartelle dei precedenti ricoveri. La diagnosi di base deve essere verificata e va inoltre effettuata la verifica della indicazione al trapianto.

A tal proposito ciascun centro di trapianto di CSE deve codificare le proprie indicazioni al trapianto che devono essere compatibili con quelle stilate dal GITMO (tabella con indicazioni al trapianto di CSE del 2010 allegata agli standard IBMDR).

Nella tabella seguente sono riportate le indicazioni trapiantologiche:

	Trapianto emopoietico autologo	Trapianto emopoietico allogenico da donatore familiare HLA identico	Trapianto emopoietico da donatore alternativo (donatore MUD, cordone ombelicale)
Leucemia acuta mieloide a buona prognosi citogenetica. In remissione	Indicato in fase precoce (1 ^a remissione completa)	Indicato in fase di 2 ^a remissione completa	Indicato in fase di 2 ^a remissione completa
Leucemia acuta mieloide a prognosi citogenetica intermedia. In 1 ^a o 2 ^a remissione	Indicato in fase precoce (1 ^a remissione completa)	Indicato in fase precoce (1 ^a remissione completa) o in 2 ^a remissione	Indicato in fase precoce (1 ^a remissione completa) o in 2 ^a remissione
Leucemia acuta mieloide a cattiva prognosi citogenetica. In 1 ^a o 2 ^a remissione	Non indicato	Indicato in fase precoce (1 ^a remissione completa) o in 2 ^a remissione	Indicato in fase precoce (1 ^a remissione completa) o in 2 ^a remissione
Leucemia acuta mieloide non in remissione completa	Non indicato	Indicato solo nell'ambito di trials clinici	Indicato solo nell'ambito di trials clinici
Leucemia acuta linfoblastica in 1 ^a remissione (buona prognosi)	Indicato	Non indicato	Non indicato
Leucemia acuta linfoblastica (cattiva prognosi)	Non indicato	Indicato in 1 ^a RC	Indicato in 1 ^a
Leucemia acuta linfoblastica. In 2 ^a remissione	Non indicato	Indicato	Indicato
Sindromi mieloproliferative croniche non responsive alla terapia standard	Non indicato	Indicato	Indicato

	Trapianto emopoietico autologo	Trapianto emopoietico allogenico da donatore familiare HLA identico	Trapianto emopoietico da donatore alternativo (donatore MUD, cordone ombelicale)
Mieloma multiplo in risposta dopo terapia di prima linea	Indicato	Indicato	Non indicato
Mieloma multiplo in fase avanzata di malattia	Indicato	Indicato	Indicato
Linfoma recidivato dopo chemioterapia di prima linea	Indicato	Non indicato	Non indicato
Linfoma recidivato dopo autotrapianto e responsivo alla chemioterapia di salvataggio	Non indicato	Indicato	Indicato
Linfoma recidivato dopo autotrapianto e non responsivo al salvataggio	Non indicato	Non indicato	Non indicato
Anemia aplastica severa e non responsiva ad ATG	Non indicato	Indicato	Indicato
Leucemia mieloide cronica	Non indicato	Indicato in casi selezionati sulla base di risposta insufficiente alla terapia di 1ª linea	Indicato in casi selezionati sulla base di risposta insufficiente alla terapia di 1ª linea

2) Ricerca di disponibilità del donatore (all'interno della famiglia, nei registri di donatori, nelle banche cordonali).

I registri dei donatori e le banche cordonali rappresentano oggi la fonte più frequente di CSE per trapianto allogenico. La ricerca del donatore compatibile è una attività che è effettuata esclusivamente nei Centri di trapianto MUD accreditati GITMO. L'accertamento della compatibilità va posta sulla base degli standard EFL. L'utilizzo di donatori per trapianto di CSE (familiari non HLA identici, cordone ombelicale allogenico, donatori non apparentati) è riservato ai centri trapianto MUD con accreditamento IBMDR-GITMO. La procedura di selezione del donatore da registro IBMDR segue quanto previsto dagli STANDARD IBMDR.

3) Conferma della compatibilità HLA donatore-ricevente.

Deve essere effettuata in laboratori accreditati EFI su due differenti campioni ematici del donatore e del ricevente eseguiti e processati in tempi differenti. Devono essere tipizzati con metodiche di biologia molecolare ad alta risoluzione per i geni di prima e di seconda classe HLA.

4) Screening del candidato ricevente sulla base di una procedura codificata.

Tale valutazione deve comprendere una anamnesi infettivologica, lo stato sierologico per epatite e altri virus riattivabili in condizioni di immunosoppressione (EBV, CMV, HSV, HZV), lo stato sierologico verso il toxoplasma, la TBC e la sifilide. La valutazione pre-trapianto deve inoltre comprendere la verifica della malattia oncematologica di base e la stadiazione della malattia stessa. La valutazione pre-trapianto comprende inoltre uno screening della funzione d'organo (ecocardiografia, spirometria con DLCO) e la ricerca di focolai infettivi quiescenti al polmone o in sede epato-splenica con TAC. Lo screening pretrapianto deve includere anche bonifica dei focolai infettivi dentari e la correzione di eventuali patologie anorettali.

Infine lo screening deve concludersi con l'elaborazione di uno score della morbilità coesistenti per la quantificazione dei rischi del trapianto.

6) Programmazione e scelte trapiantologiche.

Il direttore del programma o il delegato responsabile di ciascuna unità clinica facente parte del programma emette un documento che dettaglia le scelte trapianto logiche, la scelta sul donatore che è prescelto e sulla fonte di CSE da raccogliere.

7) Informazioni al ricevente e consenso.

Tale procedura deve concludersi con un atto scritto che testimoni le informazioni sui rischi e sui possibili benefici derivanti dal trapianto nella specifica fase di malattia in cui viene effettuato, in tale documento inoltre le scelte trapianto logiche riguardante donatore, fonte di donazione, terapie di profilassi ed eradicanti andrebbero succintamente esposte.

8) Preparazione della chemioterapia ad alte dosi.

Deve essere compiuta sulla base di ordini scritti dettagliati non solo del peso altezza e superficie corporea ma anche con la modalità di preparazione, tali ordini vanno approvati sia dal trapiantologo che dal farmacista ospedaliero, quindi i farmaci preparati ed etichettati

nell'ambito di un sistema provvisto di controllo. La gestione della preparazione della chemioterapia deve avvenire sotto controllo del farmacista ospedaliero in locali idonei e inoltre assicurare la tracciabilità dell'operato (1 addetto alla preparazione, 1 addetto al controllo e documentazione).

La preparazione, l'etichettatura e il trasporto dei chemioterapici deve avvenire assicurando la completa tracciabilità delle informazioni riguardanti lotti utilizzati, modalità e tempi di risospensione e diluizione, operatori coinvolti, modalità di eventuale conservazione e trasporto.

9) Raccolta di CSE da aferesi.

Il processo è descritto al punto reclutamento, valutazione e raccolta delle CSE periferiche

10) Raccolta di CSE midollari.

La responsabilità della procedura è del medico trapiantologo fornito di esperienza adeguata (i medici devono avere esperienza di almeno 1 procedura all'anno per 3 anni). Viene effettuato in sala operatoria assicurando valutazione anestesiológica al momento del giudizio di idoneità ed assistenza anestesiológica fino al risveglio e per le due ore successive.

11) Infusione delle CSE.

La tracciabilità dell'infusione delle CSE deve essere comunicata ai servizi trasfusionali. Gli eventi avversi all'infusione di tipo immediato e ritardato devono essere raccolti in schede specifiche e i dati relativi inviati al laboratorio di manipolazione.

Gli eventi avversi severi connessi alle CSE devono essere comunicati al CNT secondo la procedura emanata da CNT/GITMO (PO-AQ-002 del CNT)

12) Fase post trapianto.

Devono essere formalizzati, approvati dal direttore del programma di trapianto, protocolli per la valutazione dell'attecchimento, per il monitoraggio clinico e per la diagnostica delle complicanze infettive e della tossicità d'organo, con oggetto documentato di training da parte del personale e revisionati ogni 2 anni.

13) Follow-up del paziente

Deve essere attuato per i trapianti allogenici a breve termine (1-2 anni) con cadenza mensile-trimestrale e a lungo termine (dopo il secondo anno in poi) a cadenza annuale-biennale.

L'adeguatezza del follow-up post trapianto costituisce già attualmente criterio per l'accREDITAMENTO MUD al trapianto da donatore non consanguineo.

I dati relativi al follow-up sono archiviati presso il CT e comunicati via web da un data-manager al sistema europeo di raccolta dati dedicato al trapianto emopoietico (PROMISE) così come previsto dalle linee guida e dalle raccomandazioni GITMO/CNT.

Devono esistere procedure cliniche specifiche nei Centri di trapianto allogenico accreditati per:

- la diagnostica delle complicanze polmonari;
- la diagnostica della diarrea;
- la diagnostica della cistite emorragica;
- la diagnostica della tossicità epatica;

— la diagnostica infezioni virali per la diagnostica di infezioni virali da adenovirus, virus JK e parvovirus.

Devono essere formalizzati protocolli per la prevenzione e il trattamento della GVHD acuta e cronica:

- valutazione e screening del ricevente;
- scelta e valutazione del donatore;
- utilizzo di donatori non idonei;
- consenso informato al trapianto;
- consenso informato allo smaltimento delle CSE raccolte;
- privacy del donatore e del ricevente;
- prevenzione delle infezioni;
- prevenzione delle infezioni nosocomiali;
- somministrazione di regimi ad alte dosi;
- somministrazione di radioterapia ad alte dosi;
- infusione delle CSE;
- infusione di donor lymphocyte (DLI);
- trasfusione di prodotti ematici in riceventi di trapianto

ABO incompatibile;

- gestione della struttura fisica;
- monitoraggio ambientale;
- smaltimento dei rifiuti;
- piano dei disastri.

D2) Processo trapianto emopoietico autologo

Differisce dal precedente perché prevede la mobilitazione delle CSE da sangue periferico dopo terapie mobilizzanti oppure la raccolta di CSE da midollo osseo nello stesso paziente.

Prevede le seguenti fasi:

1) verifica della indicazione al trapianto autologo: ciascun programma di trapianto di CSE deve codificare le proprie indicazioni al trapianto. Tali indicazioni devono essere compatibili con quelle stilate dal GITMO. La diagnosi di base andrà verificata in tutti casi (vedi tabella al punto processo per il trapianto allogenico);

2) Screening del candidato ricevente sulla base di una procedura codificata.

Tale valutazione deve comprendere:

- una anamnesi infettivologica;
- lo stato sierologico per epatite e altri virus riattivabili in condizioni di immunosoppressione (EBV, CMV, HSV, HZV);
- lo stato sierologico verso il toxoplasma;
- la TBC e la sifilide.

La valutazione pre-trapianto deve inoltre comprendere:

- la verifica della malattia onco-ematologica di base e
- la stadiazione della malattia stessa.

La valutazione pre-trapianto comprende inoltre uno screening della funzione d'organo (ecocardiografia, spirometria con DLCO); la ricerca di focolai infettivi quiescenti al polmone o in sede epato-splenica con TAC.

Lo screening pretrapianto deve includere anche bonifica dei focolai infettivi dentari e la correzione di eventuali patologie anorettali.

Infine lo screening deve concludersi con la elaborazione di uno score delle morbidità coesistenti per la quantificazione dei rischi del trapianto;

3) scelta della modalità di mobilitazione delle CSE e attuazione e monitoraggio della stessa: viene effettuata dal medico trapiantologo con esperienza nel settore della mobilitazione di CSE;

- 4) raccolta delle CSE da aferesi o midollare;
- 5) manipolazione e criopreservazione delle CSE;
- 6) programmazione e scelta trapiantologiche.

Il direttore del programma o il medico trapiantologo di ciascuna unità clinica facente parte del programma emette un documento che dettaglia le scelte trapiantologiche effettuate;

7) informazioni al ricevente e consenso.

Tale procedura deve concludersi con un atto scritto che testimoni le informazioni sui rischi e sui possibili benefici derivanti dal trapianto, in tale documento inoltre le scelte trapiantologiche riguardanti donatore, fonte di donazione, terapie di profilassi ed eradicante andrebbero succintamente esposte;

8) preparazione della chemioterapia ad alte dosi.

Deve essere compiuta sulla base di ordini scritti dettagliati con peso altezza e superficie corporea ma anche con la modalità di preparazione, tali ordini vanno esaminati ed approvati sia dal medico trapiantologo che dal farmacista ospedaliero. I farmaci preparati ed etichettati nell'ambito di un sistema provvisto di controllo. La gestione della preparazione della chemioterapia deve avvenire sotto controllo del farmacista ospedaliero in locali idonei e inoltre assicurare la tracciabilità dell'operato (1 addetto alla preparazione, 1 addetto al controllo e documentazione).

La preparazione, l'etichettatura e il trasporto dei chemioterapici deve avvenire assicurando la completa tracciabilità delle informazioni riguardanti lotti utilizzati, modalità e tempi di risospensione e diluizione, operatori coinvolti, modalità di eventuale conservazione e trasporto;

9) infusione delle CSE.

La tracciabilità dell'infusione delle CSE deve essere comunicata ai servizi trasfusionali. Gli eventi avversi all'infusione di tipo immediato e ritardato devono essere raccolti in schede specifiche e i dati relativi inviati al laboratorio di manipolazione.

Gli eventi avversi severi connessi alle CSE devono essere comunicati al CNT secondo la procedura emanata da CNT/GITMO (PO-AQ-002 del CNT);

10) Fase post trapianto.

Devono essere formalizzati, approvati dal direttore del programma di trapianto, protocolli per la valutazione dell'attecchimento, per il monitoraggio clinico e per la diagnostica delle complicanze infettive e della tossicità d'organo, con oggetto documentato di training da parte del personale e revisionati ogni 2 anni.

Devono essere formalizzate procedure specifiche per la diagnostica delle complicanze polmonari, della diarrea, della cistite emorragica, della tossicità epatica;

11) follow-up del paziente.

Deve essere attuato per i trapianti allogenici a breve termine (1-2 anni) con cadenza mensile-trimestrale e a lungo termine (dopo il secondo anno in poi) a cadenza annuale-biennale.

L'adeguatezza del follow-up post trapianto costituisce già attualmente criterio per l'accreditamento MUD al trapianto da donatore non consanguineo.

I dati relativi al follow-up sono archiviati presso il CT e comunicati via web da un data-manager al sistema europeo di raccolta dati dedicato al trapianto emopoietico (PROMISE) così come previsto dalle linee guida e dalle raccomandazioni GITMO/CNT.

Devono esistere procedure cliniche specifiche elaborate all'interno della unità clinica:

- valutazione e screening del ricevente;
- scelta e valutazione della fonte di CSE;
- consenso informato al trapianto;
- consenso informato allo smaltimento delle CSE raccolte;
- privacy del ricevente;
- prevenzione delle infezioni;
- prevenzione delle infezioni nosocomiali;
- somministrazione di regimi ad alte dosi;
- somministrazione di radioterapia ad alte dosi;
- infusione delle CSE;
- gestione della struttura fisica;
- monitoraggio ambientale;
- smaltimento dei rifiuti;
- piano dei disastri.

D3) Processo di selezione e valutazione del donatore DICSE

La gestione del donatore prevede una serie di fasi che possono essere così elencate:

— selezione iniziale del donatore, selezione clinica e valutazione dell'idoneità alla donazione; consenso informato alla donazione; giudizio di idoneità del donatore; raccolta delle CSE; gestione delle CSE donate (identificazione, processazione, qualificazione biologica, conservazione, trasporto, tracciabilità, rilascio); donazione di linfociti da donatore, follow-up del donatore; notifica e gestione delle reazioni avverse gravi e degli eventi avversi gravi, modulistica e archiviazione della documentazione.

Le componenti attive in tali ambiti sono:

- a) registro regionale IBMDR;
- b) centri donatori (CD);
- c) poli di reclutamento;
- d) laboratori HLA accreditati EFI.

D3a) Registro regionali

Il RR contribuisce all'ampliamento del patrimonio dei potenziali donatori non consanguinei di CSE, e perseguendo le finalità del registro nazionale ne vicaria alcune funzioni sul territorio di competenza.

Possiede i requisiti richiesti dagli standard IBMDR e dagli standard World marrow donor association (WMDA) ed in particolare:

— è allocato presso laboratori regionali di riferimento per la tipizzazione tessutale accreditati sulla base di standard EFI (European federation for immunogenetics) e/o ASHI (American society for histocompatibility and immunogenetics) per la tipizzazione HLA (Human leucocyte antigen) o per gli altri test indicati nel trapianto di CSE; qualora non sussista questa condizione devono avvalersi di un

laboratorio di tipizzazione tessutale con le caratteristiche sopra indicate;

- deve superare i controlli di qualità nazionali, gestiti annualmente dal Centro nazionale trapianti;

- è dotato di una sede stabile con adeguate connessioni e collegamenti informatici; 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.

Il trattamento delle informazioni riguardanti i donatori deve avvenire con le modalità e la tempistica previste dal sistema informatico messo a disposizione dell'IBMDR.

Per ampliare e mantenere il numero degli iscritti (potenziali donatori) il RR può avvalersi di CD e/o PR. Ai soli CD, oltre ai compiti correlati all'iscrizione dei volontari, possono essere affidate le indagini genetiche pertinenti.

Qualora le tipizzazioni HLA siano affidate a CD il trattamento dei dati genetici e anagrafici deve avvenire con un sistema informatico, all'uopo identificato dall'IBMDR. 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.

Il RR ha un direttore in possesso di adeguata esperienza in ambito di tipizzazione tessutale e gestione donatori non consanguinei di CSE, responsabile della conformità delle procedure adottate dagli standard WMDA:

- ha almeno una persona di riferimento (contact person) che assicuri i rapporti con il registro nazionale;

- è dotato di un numero adeguato di personale qualificato in grado di garantire il carico di attività e le funzioni del registro stesso, come previsto dalla normativa vigente.

Il direttore è responsabile della supervisione, della capacità, dell'addestramento e dell'aggiornamento del personale.

Al registro regionale sono affidate le seguenti funzioni:

- trasferimento e aggiornamento delle informazioni genetiche al file nazionale;

- programmazione di attività per il reperimento di nuovi volontari al fine di mantenere e/o ampliare il patrimonio in donatori dell'area geografica di propria pertinenza, in particolare attraverso attività di sensibilizzazione e consulenza nei confronti degli operatori sanitari sulle problematiche relative alla donazione ed al trapianto di CSE;

- organizzazioni 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 (ADMO, AIL e associazione siciliana leucemia) e con i propri CD;

- coordinamento dei centri donatori e poli di reclutamento all'interno dell'area geografica di propria competenza mantenendo con essi il ruolo di interlocutore primario. I rapporti tra IBMDR e centri donatori e poli di reclutamento avvengono attraverso il registro regionale di riferimento;

- supervisione e controllo dei risultati dei test di tipizzazione tessutale relativi al donatore di CSE non consanguineo, qualora effettuati dai centri donatori;

- organizzazione di programmi di controllo di qualità regionali/interregionali;

- riceve dai CD, CP, CT e poli di reclutamento una relazione annuale dell'attività svolta al fine di una programmazione annuale.

D3b) Centri donatori

Fatte salve le situazioni preesistenti, il centro donatori di nuova istituzione è allocato presso un servizio di medicina trasfusionale, autorizzato e accreditato secondo la normativa vigente ISO, IBMDR, WMDA, EFI. È fortemente raccomandata l'istituzione di pochi CD da configurare come unità funzionali che concorrono alla formazione del RR; l'identificazione, il possesso ed il mantenimento dei requisiti fissati dall'autorità sanitaria regionale sono demandati al RR di competenza.

Il centro donatori possiede i requisiti richiesti dagli standard IBMDR e dagli standard World marrow donor association (WMDA) ed in particolare:

- ha una provata esperienza nel reclutamento, selezione e gestione di donatori volontari e nelle attività di educazione al dono;
- possiede un ambiente idoneo alla gestione del donatore, ivi compreso uno spazio riservato la raccolta dell'anamnesi, alle visite ed ai colloqui;

- dispone di un medico e di una persona di riferimento che svolgono le attività connesse al funzionamento del centro.

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.

Fatte salve le situazioni preesistenti, il centro donatori di nuova istituzione è allocato presso un servizio di medicina trasfusionale, autorizzato e accreditato secondo la normativa vigente ISO, IBMDR, WMDA, EFI.

Possono essere attivi in stretto coordinamento con le unità cliniche di trapianto anche nella valutazione del donatore familiare

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.

Il CD può avvalersi del supporto di un servizio di medicina trasfusionale per lo svolgimento delle attività connesse alla raccolta di sangue autologo e alla tipizzazione eritrocitaria, e di un laboratorio per l'esecuzione di markers infettivi autorizzato e accreditato secondo la normativa vigente;

Il centro donatori svolge le seguenti funzioni:

- ha la responsabilità della congruità ed aggiornamento dei dati anagrafici dei donatori della propria area geografica;

- stabilisce e adotta efficaci procedure operative che garantiscano la corrispondenza tra il codice donatore assegnato in maniera univoca dall'IBMDR e l'anagrafica del donatore stesso; il trattamento dei dati anagrafici ed eventualmente di quelli genetici deve avvenire con un sistema informatico;

- ha la responsabilità di coordinare e sovrintendere le procedure di iscrizione, selezione e valutazione dell'idoneità del donatore, in ogni fase della ricerca;

- qualora incaricato dal registro regionale, può eseguire la tipizzazione tessutale dei donatori avvalendosi, per lo svolgimento di tale funzione, di un laboratorio di tipizzazione tessutale in possesso dell'accreditamento EFI/ASHI, nonché effettuare i controlli di qualità predisposti dal competente registro regionale.

Tutte le iniziative volte al raggiungimento delle finalità (mantenimento e/o ampliamento del patrimonio di donatori regionali) sono concordate con il proprio RR. Tutte le comunicazioni tra il CD e l'IBMDR sono mediate dal RR.

Selezione del donatore

L'indicazione alla procedura trapiantologia, la selezione immunogenetica del donatore e l'indicazione della sorgente di CSE da utilizzare sono di pertinenza del centro trapianti.

Si raccomanda che per la selezione immunogenetica della coppia donatore/ricevente si faccia riferimento a laboratori di tipizzazione tissutale accreditati EFI o ASHI.

I criteri utilizzati per la selezione immunogenetica della coppia donatore/ricevente sono legati a:

- caratteristiche del paziente: patologia, fase di malattia, peso, età, presenza di comorbidità;

- caratteristiche del donatore;

- familiare: HLA-identico, mismatched, aploidentico, singenico;

- non familiare: HLA-compatibile, HLA-parzialmente compatibile;

- idoneità alla donazione;

- parametri fisiologici (sesso, età, gravidanze, eventi immunizzanti...);

- consenso alla donazione.

Selezione clinica e valutazione dell'idoneità alla donazione

Il donatore verrà valutato dal centro donatori/centro valutazione donatore familiare (CD/CVDF) e dal centro prelievi presso il quale verrà effettuata la procedura di raccolta, per l'idoneità finale alla donazione stessa. I criteri da utilizzare per la valutazione del donatore sono quelli previsti dagli standard JACIE, dalle linee guida delle società scientifiche del settore (GITMO).

I donatori di CSE midollari e periferiche sono valutati in base agli stessi criteri di selezione e di esclusione applicabili ai donatori di sangue e di emocomponenti, secondo i requisiti di legge alle direttive

europee e alle indicazioni degli standard del registro italiano donatori di midollo - IBMDR.

Nel donatore familiare il team medico responsabile dell'accertamento dell'idoneità alla donazione (CDVF) adotta i criteri stabiliti dal programma di trapianto che ha in carico il ricevente, nel rispetto comunque delle normative vigenti e della massima tutela a protezione della salute del donatore stesso.

In particolare il donatore familiare può essere considerato idoneo alla donazione anche se di età <18 anni con il consenso di entrambi i genitori o del tutore legale, tenendo conto anche della volontà del minore.

Valutazione clinica del donatore

La valutazione clinica del potenziale donatore precede l'inizio del trattamento di condizionamento del ricevente di un tempo adeguato ad effettuare tutti gli accertamenti necessari, come sotto riportato.

Il potenziale donatore deve essere valutato in relazione allo stato di salute, alla presenza di criteri di esclusione alla donazione e alla presenza di fattori di rischio legati alla tipologia di donazione: in particolare valutazione del rischio anestesiológico per la donazione di CSE midollari, del rischio legato alla somministrazione di fattore di crescita e alla procedura aferetica per la donazione di CSE periferiche.

Il work-up pre-donazione deve essere effettuato entro i 30 giorni precedenti la donazione e prevede:

- visita medica ed esame obiettivo;
- anamnesi personale dettagliata e anamnesi familiare;
- anamnesi per patologie autoimmuni (comprese irite/episclerite autoimmune), immunologiche,
- neoplastiche, genetiche, endocrino-metaboliche;
- anamnesi per patologie cardiovascolari e respiratorie;
- anamnesi per patologie neurologiche (in particolare epilessia);
- anamnesi per assunzione di estro-progestinici;
- anamnesi patologica e familiare per valutare un eventuale stato trombotico con esami di laboratorio mirati (ATIII, prot C, Prot S, omocisteina, LAC ed eventualmente mutazione del FV e della protrombina);
- esami ematochimici generali, esami ematologici, in particolare per valutare la conta piastrinica e la presenza del trait drepanocitico;
- esami sierologici e molecolari per le malattie trasmissibili con il sangue;
- test di gravidanza nelle donatrici, da effettuarsi preferibilmente con metodica sierologica, da ricontrrollare nei giorni immediatamente precedenti l'inizio del condizionamento del ricevente;
- esami strumentali (Rx torace, visita cardiologia con ECG ed ecocardiogramma, ecografia addome);
- valutazione degli accessi vascolari, adeguati per le procedure aferetiche.

Prima dell'inizio del regime di condizionamento del ricevente è fortemente raccomandata la ripetizione dei test per le malattie trasmissibili (almeno TRI-NAT) in tutti i donatori, e nelle donatrici la ripetizione del test di gravidanza.

Se il trapianto viene posticipato, gli esami effettuati nel work-up possono essere accettati se effettuati entro 90 giorni dalla nuova data prevista per il trapianto. Sono tuttavia da ripetere gli esami di legge (sierologici e molecolari per le malattie trasmissibili con il sangue) se vengono superati i 30 giorni dalla loro effettuazione.

Se il trapianto viene invece posticipato oltre i 90 giorni, devono essere ripetuti tutti gli esami previsti nel work-up.

Consenso informato alla donazione

Prima della donazione è necessario che al donatore vengano esaurientemente illustrati gli elementi che hanno portato alla scelta del trattamento e alla selezione del donatore stesso, riportando almeno i seguenti aspetti:

- la garanzia che lo stato di salute del donatore è sempre tutelato;
- i risultati clinici del trapianto allogenico in quella particolare condizione clinica;
- le possibili modalità di prelievo di CSE;
- i possibili effetti collaterali legati alle diverse procedure di prelievo (rischio anestesiológico, necessità di ricorrere al programma di autotrasfusione; caratteristiche delle procedure aferetiche, somministrazione di fattori di crescita, specificando nel dettaglio lo stato delle conoscenze attuali sugli effetti a breve, medio e lungo termine e sulla necessità di effettuare un follow-up prolungato nel tempo);

— la copertura assicurativa che tutela il donatore non familiare in caso di eventi avversi;

— l'eventualità di un secondo prelievo di CSE per effettuare un secondo trapianto in caso di fallimento del primo o di donazione di linfociti (DLI);

— le conseguenze cliniche della mancata donazione.

Il donatore che accetta di seguire il programma di donazione è invitato ad esprimere per iscritto il proprio consenso informato alla donazione che viene firmato su apposita modulistica contestualmente al team medico responsabile della valutazione del donatore e ad eventuali testimoni che accompagnano il donatore.

In caso di donatore di età inferiore ai 18 anni il consenso deve essere sottoscritto da entrambi i genitori o dal tutore legale, tenendo conto anche della volontà del minore.

La documentazione del consenso alla donazione firmato dal donatore va opportunamente archiviata in originale.

Giudizio di idoneità del donatore

Il giudizio di idoneità del potenziale donatore per la donazione di CSE viene articolato in due fasi successive:

— una prima fase di idoneità "al dono", rilasciato dal CD o dal CVDF, dopo la completa valutazione clinica, laboratoristica e strumentale, in modo del tutto autonomo e nella massima obiettività, evitando pressioni sulla decisione sia per il medico che per il donatore;

— una seconda fase di "idoneità finale alla specifica donazione", rilasciato dal CP afferente al programma di trapianto (CP-m o CP-p).

La concordanza delle due fasi del giudizio di idoneità è imprescindibile per procedere alla donazione di CSE.

In casi di particolare complessità nella valutazione dell'idoneità del donatore familiare, o per la soluzione di posizioni divergenti nell'ambito del team di valutazione può essere utile il riferimento a un gruppo tecnico di esperti riconosciuti che svolga la funzione di "Second Opinion" (analogamente alla commissione SIMTI-MUD riferita al donatore non familiare).

Una volta ottenuti gli esiti degli esami biochimici e strumentali programmati e della valutazione clinica, il donatore, in assenza di fattori di rischio o di criteri di esclusione, viene dichiarato idoneo "al dono" (fase 1 del giudizio di idoneità), nel rispetto della normativa vigente e degli standard nazionali ed internazionali.

Ogni elemento suggestivo per la presenza di stati patologici va documentato e ne va tenuto conto nella programmazione del follow-up del donatore.

Follow-up del donatore

Il donatore, familiare e non familiare, verrà seguito dal CD o CVDF per il follow-up a breve, medio e lungo termine secondo il modello e la tempistica previsti dagli standard IBMDR, in particolare:

— nel caso di donazione di CSE midollari verranno programmati controlli per i primi dodici mesi per valutare gli effetti indesiderati e il recupero ematologico dopo la donazione (nel caso in cui il prelievo delle CSE midollari venga effettuato dopo stimolazione con G-CSF, i controlli dovranno essere effettuati come descritto nel paragrafo sottostante per gli effetti legati alla somministrazione fattore di crescita);

— nel caso di donazione di CSE periferiche verranno programmati controlli per i primi dieci anni allo scopo di valutare gli effetti indesiderati e il recupero ematologico dopo la donazione, e gli eventuali effetti a breve, medio e lungo termine imputabili alla somministrazione del fattore di crescita;

— nel caso di donazione di linfociti si raccomanda di effettuare controlli dell'emocromo con formula leucocitaria a 1 settimana e a 1, 3, 6 mesi dalla donazione. Si raccomanda inoltre la valutazione dell'assetto linfocitario prima della donazione e almeno 1 volta dopo la donazione (preferibilmente entro il 3° mese). In caso di alterazioni della formula leucocitaria è consigliato ricontrollo dell'assetto linfocitario ad intervalli più stretti, fino a ripristino dei valori basali.

Notifica e gestione delle reazioni avverse gravi e degli eventi avversi gravi

Deve essere effettuata registrazione completa di ogni reazione avversa grave occorsa durante la donazione di CSE midollari/periferiche o linfociti, di ogni evento avverso grave a carico dell'unità donata (dalla raccolta, alla processazione e alla conservazione, se previsti, al rilascio e all'infusione al ricevente) e di ogni reazione avversa grave rilevata nel ricevente conseguente all'infusione dell'unità di CSE o di linfociti.

Gli eventi e le reazioni avverse gravi devono essere notificate all'autorità competente in base alla normativa vigente, secondo le modalità operative previste. In particolare in caso di donatore non familiare tale segnalazione avviene per tramite dell'IBMDR.

Deve essere effettuata inoltre registrazione completa di eventuali non conformità rilevate a carico di ciascuna delle fasi del processo di gestione del donatore e della relativa unità donata.

La documentazione relativa agli eventi/reazioni avverse gravi e alle non conformità deve essere conservata in apposito dossier e deve essere disponibile per ogni eventuale futura consultazione.

Modulistica e archiviazione della documentazione

Tutte le fasi relative alla gestione del donatore devono essere documentate con apposita modulistica.

La documentazione completa relativa a tutte le fasi del processo (valutazione del donatore, idoneità alla donazione, consenso informato, donazione di CSE/infociti e follow-up, compresi i referti in originale degli esami di laboratorio, degli esami strumentali e delle visite specialistiche effettuate) viene riportata su apposita modulistica, tracciata, disponibile alla consultazione, conservata in apposito dossier e archiviata secondo procedure condivise tra le unità operative coinvolte e la direzione sanitaria della struttura sanitaria di appartenenza. Tali procedure devono riportare nel dettaglio la sede di archiviazione, il personale autorizzato alla consultazione dei dati, la modalità di gestione dei dati sensibili per il rispetto della privacy e le responsabilità delle figure professionali coinvolte, in particolare in caso di gestione informatizzata dei dati, nel rispetto della normativa vigente.

Per la gestione dei donatori non familiari, la modulistica di riferimento è quella indicata dagli standard IBMDR.

Per la gestione dei donatori familiari, si propone di adottare una modulistica analoga a quella degli standard IBMDR.

D3c) Poli di reclutamento

Nel rispetto della propria autonomia organizzativa il RR può istituire e identificare nell'ambito dei singoli CD strutture pubbliche istituzionali, che svolgono funzioni di PR.

Il polo di reclutamento possiede i requisiti previsti dagli standard IBMDR applicabili. In particolare:

- ha una provata esperienza nel reclutamento, selezione e gestione di donatori volontari e nelle attività di educazione al dono;
- possiede un ambiente idoneo alla gestione del donatore, ivi compreso uno spazio riservato alla raccolta dell'anamnesi, alle visite ed ai colloqui;
- opera in conformità alle procedure tecniche e sotto la supervisione del centro donatori a cui afferisce.

Al polo di reclutamento possono essere affidate le seguenti funzioni:

- reclutamento e identificazione dei donatori volontari;
- valutazione dell'idoneità;
- prelievo ematico.

D3d) Laboratori HLA EFI accreditati

Devono essere in grado di soddisfare il carico di lavoro dei centri di trapianto emopoietico per quanto riguarda:

- la ricerca del donatore familiare HLA identico, tipizzazione per prima e seconda classe;
- l'assegnazione degli aplotipi HLA;
- la tipizzazione HLA deve essere eseguita con tecniche di biologia molecolare ad alta risoluzione;
- la esecuzione di test di conferma del fenotipo HLA sui donatori non consanguinei.

I programmi di trapianto di CSE da donatore allogenico devono avere una stretta collaborazione, o devono avere al proprio interno, un laboratorio per la tipizzazione HLA accreditamento EFI.

I laboratori per la tipizzazione HLA collegati ai CD devono eseguire le caratterizzazioni HLA ad alta risoluzione per I e II classe dei donatori volontari sia alla fase di iscrizione che ogni volta che l'IBMDR lo richieda, secondo quanto previsto dagli standard, sui donatori iscritti al CD.

Associazioni di volontariato

ADMO

L'Associazione donatori midollo osseo ha come scopo principale informare la popolazione italiana sulla possibilità di combattere le leucemie, i linfomi, il mieloma e altre neoplasie del sangue attraverso la donazione e il trapianto di midollo osseo. ADMO svolge un ruolo fondamentale di stimolo e coordinamento: fornisce agli interessati tutte le informazioni sulla donazione del midollo osseo e invia i

potenziali donatori ai poli di reclutamento e ai centri donatori presso i quali vengono sottoposti alla tipizzazione HLA. L'attività annuale delle iniziative verrà programmata con il RR Sicilia.

AIL

Associazione siciliana leucemia.

D4) Mobilitazione e raccolta delle CSE da aferesi

La mobilitazione delle CSE deve essere compiuta in stretta collaborazione fra le unità di aferesi, i laboratori di crioconservazione e i medici dell'unità clinica di trapianto. Tutto il processo deve essere coordinato dal direttore del programma di trapianto.

La creazione di un settore specifico per questa attività nell'unità clinica di trapianto contribuisce a rendere il processo efficace ed efficiente al fine di garantire la massima sicurezza al donatore e al paziente. La procedura aferetica comunque deve essere gestita nell'unità di aferesi accreditata JACIE o CNT/CNS afferente ad una medicina trasfusionale.

La necessità di un settore dedicato alla mobilitazione delle CSE presuppone un numero di procedure di raccolta di CSE per uso autologo superiore a 30 procedure da sangue periferico all'anno.

Nei centri di prelievo di CSE da midollo e da sangue periferico devono essere elaborate esistere le seguenti procedure specifiche previste dal sistema di gestione della qualità:

- privacy del paziente e del donatore;
- consensi alla donazione;
- valutazione del donatore allogenico;
- valutazione del donatore autologo;
- terapie per la mobilitazione e monitoraggio clinico relativo nel donatore allogenico;
- terapie per la mobilitazione e monitoraggio clinico nel donatore autologo;
- procedure per la raccolta da aferesi;
- procedure per la raccolta da midollo;
- modalità di conservazione del prodotto;
- procedure di emergenza;
- criteri di rilascio del prodotto;
- gestione dei donatori non idonei;
- monitoraggio dello strumentario;
- gestione delle pulizie;
- prevenzione della contaminazione del prodotto;
- trasporto del prodotto;
- piano dei disastri;
- gestione delle strutture fisiche;
- gestione dei materiali e procedure per l'acquisto;
- smaltimento dei rifiuti.

L'etichettatura deve essere conforme allo standard ISBT 128 o un piano per l'implementazione del sistema deve essere previsto.

D5) Raccolta di CSE midollari

La raccolta di CSE midollari viene gestita dal responsabile del centro prelievo delle CSE midollari ed è effettuata da personale esperto come previsto dagli standard nazionali e internazionali JACIE. Nel caso di donatore non familiare il prelievo avviene presso un centro prelievi di CSE da midollo osseo, riconosciuto dal GITMO e dall'IBMDR.

Centri prelievo di CSE da sangue midollare - CP-M italiani che possono eseguire prelievi di sangue midollare da un donatore non consanguineo iscritto all'IBMDR, sono allocati in ospedali pubblici autorizzati e accreditati dalla Regione rispondenti alla normativa vigente (decreto legislativo n. 191/2007 artt. 6 e 7) ad eseguire trapianti di CSE autologhi o allogenici.

Le infrastrutture, la qualificazione del personale e le procedure di raccolta delle CSE sono indicate al punto 2.B) dell'"Accordo fra Ministro della salute, le Regioni 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).

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 dal JACIE, ovvero, di almeno 1 raccolta di CSE da sangue midollare (autologo o allogenico) nell'ultimo anno. Per il mantenimento dell'accreditamento viene richiesta l'esecuzione di almeno una raccolta per anno negli ultimi tre anni. Il CP-M coadiuva il RR/CD 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".

Centri prelievo di CSE da sangue periferico, CP-P italiani che possono eseguire prelievi di CSE da sangue periferico e linfocitoaferesi

resi da donatore non consanguineo iscritto all'IBMDR sono strutture, allocate presso ospedali pubblici, autorizzate ad eseguire procedure aferetiche.

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

— nell' "Accordo fra Ministero della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle CSE" - *Gazzetta Ufficiale* n. 227 del 30 settembre 2003 (punti A, D dell'accordo e 2B, 3 dell'allegato A);

— nei D.M. 3 marzo 2005 "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti." "Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti";

— negli artt. 2 e 3 della legge n. 219, 21 ottobre 2005 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati";

— nel decreto legislativo 25 gennaio 2010 n. 16. "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani".

Oltre alla rispondenza ai sopra citati documenti, il CP-P deve ottemperare ai requisiti di minima previsti dagli standard JACIE (gli standard JACIE - Joint Accreditation Committee of the ISCTEBMT rappresentano le linee guida di riferimento per chi svolge attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche e/o attività di supporto. Come previsto decreto Regione Sicilia del 28 aprile 2010 "Piano regionale sangue e plasma per il triennio 2010/2012 - riassetto e rifunzionalizzazione della rete trasfusionale" *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana 14 maggio 2010 n. 23 pag. 29. Le strutture non ancora in possesso della certificazione JACIE dovranno acquisirla entro il 2010) e in particolare deve:

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

— operare nelle vicinanze del reparto di rianimazione e del servizio trasfusionale per garantire al donatore immediato supporto in caso di emergenza;

— 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.

L'iscrizione della struttura ai poli funzionali IBMDR avviene, in accordo con il RR di competenza.

La rispondenza alle prescrizioni e l'ottemperanza ai requisiti è rilevata tramite revisione periodica

L'idoneità dovrà essere riconfermata prima della procedura dal medico responsabile del prelievo, previa valutazione clinica ed esecuzione almeno dell'emocromo per valutare il valore di emoglobina.

Nei centri di prelievo di CSE da midollo e da sangue periferico devono esistere le seguenti procedure specifiche previste dal sistema di gestione della qualità:

— privacy del paziente e del donatore;

— consensi alla donazione;

— valutazione del donatore allogeneico;

— valutazione del donatore autologo;

— terapie per la mobilizzazione e monitoraggio clinico relativo nel donatore allogeneico;

— terapie per la mobilizzazione e monitoraggio clinico nel donatore autologo;

— procedure per la raccolta da aferesi;

— procedure per la raccolta da midollo;

— modalità di conservazione del prodotto;

— procedure di emergenza;

— criteri di rilascio del prodotto;

— gestione dei donatori non idonei;

— monitoraggio dello strumentario;

— gestione delle pulizie;

— prevenzione della contaminazione del prodotto;

— trasporto del prodotto;

— piano dei disastri;

— gestione delle strutture fisiche;

— gestione dei materiali e procedure per l'acquisto;

— smaltimento dei rifiuti.

L'etichettatura deve essere conforme allo standard ISBT 128 o un piano per l'implementazione del sistema deve essere previsto.

D6) *Processi per la valutazione la manipolazione e la criopreservazione delle CSE*

I prodotti contenenti cellule staminali per trapianto o terapia cellulare sono manipolati e criopreservati in laboratori clinici specializzati ove per laboratorio si deve intendere non una attività diagnostica bensì un'attività biologica di manipolazione cellulare con fini terapeutici.

Il tal senso il laboratorio in oggetto deve essere più vicino ad una struttura che allestisce e prepara i farmaci ed operare quindi secondo regola tipiche delle strutture di questo genere conosciute come regole "good manufacturing practice" (GMP) piuttosto che a un laboratorio diagnostico.

Il decreto legge n. 191 del 7 novembre 2007 definisce tale laboratorio all'interno degli istituti dei tessuti.

Tali laboratori debbono avere strutture fisiche del tutto separate da quelle di laboratori di altro genere anche per impedire il rischio di cross contaminazione dei prodotti cellulati che hanno poi un impiego clinico-terapeutico.

L'inventario dei prodotti esistenti deve comprendere accanto ai sistemi cartacei anche sistemi elettronici che assicurino il back up dei dati.

L'etichettatura deve essere conforme allo standard ISBT 128 o un piano per l'implementazione del sistema deve essere previsto.

L'attività del laboratorio di manipolazione e criopreservazione comprendono:

— registrazione dei prodotti;

— archiviazione dei dati di accompagnamento;

— valutazione citofluorimetrica delle CSE;

— valutazione microbiologica pre e post processing dei prodotti ad uso terapeutico;

— conta e valutazione delle sottopopolazioni di CSE;

— processing e selezione cellulare dei prodotti ad uso terapeutico;

— eritrodeplezione dei prodotti ad uso terapeutico;

— diluizione dei prodotti ad uso terapeutico;

— deplasmazione dei prodotti ad uso terapeutico;

— criopreservazione dei prodotti ad uso terapeutico;

— conservazione in azoto dei prodotti ad uso terapeutico;

— scongelamento dei prodotti ad uso terapeutico;

— trasporto dei prodotti ad uso terapeutico;

— spedizione dei prodotti ad uso terapeutico;

— etichettatura dei prodotti ad uso terapeutico;

— smaltimento dei prodotti ad uso terapeutico.

Per tutte queste attività su citate devono esistere procedure specifiche elaborate all'interno del laboratorio clinico.

Le attività del laboratorio di processazione cellulare e criopreservazione sono sottoposte al coordinamento del direttore di programma di trapianto emopoietico o di un suo delegato medico (direttore medico del laboratorio).

Nel laboratorio di manipolazione devono esistere protocolli interni che affrontino tutti i seguenti argomenti:

— tracciabilità del prodotto dal donatore al ricevente e dal ricevente al donatore;

— rispetto della privacy e archiviazione dei dati;

— criteri per l'accettazione in laboratorio clinico delle CSE o prodotti per terapie cellulari;

— prevenzione della cross contaminazione;

— gestione tecnica dei prodotti ABO incompatibili;

— tecnica di criopreservazione e scongelamento;

— etichettatura;

— scadenze prodotti;

— conservazione in azoto liquido o gassoso;

— piano di conservazione d'emergenza;

— richiamo del prodotto già ceduto;

— criteri di rilascio per uso terapeutico;

— trasporto con corriere dedicato;

— smaltimento del prodotto;

— acquisto e gestione del materiale necessario;

— mantenimento dello strumentario;

— controllo ambientale;

— modalità di gestione della pulizia;

— utilizzo di mezzi di protezione;

— controllo delle infezioni e dei rischi;

— gestione della struttura fisica;

— piano di disastri.

Il personale che opera deve aver avuto formazione specifica e dimostrare competenza, tutti i protocolli relativi a tutte le attività devono essere stati validati.

La responsabilità operativa del laboratorio clinico di manipolazione è affidata a un biologo o ad un medico con provata esperienza

nel settore della terapia cellulare e di manipolazione cellulare per trapianto di almeno due anni.

E) Procedure per l'assicurazione della qualità che devono essere messe in atto

Il sistema di qualità messo in atto è quello previsto dagli standard JACIE versione 5 ed.

Il sistema di qualità deve interessare in maniera integrata le tre componenti del programma (clinica, laboratorio clinico e raccolta) ed essere sotto il controllo dei direttori delle sezioni e di quello del direttore del programma.

Le caratteristiche minime richieste per la standardizzazione del sistema sono:

- presenza di protocolli e linee guida per tutte le procedure effettuate nella valutazione del donatore e nella raccolta delle CSE (specifici per la raccolta aferetica e la raccolta midollare da espian-to);

- presenza di protocolli per la valutazione, manipolazione, criopreservazione, trasporto, etichettatura, scongelamento delle CSE (effettuati nel laboratorio clinico di manipolazione cellulare);

- presenza di protocolli e linee guida per la valutazione del ricevente, le indicazioni trapianto logiche, la scelta del donatore, la scelta della fonte, la scelta del condizionamento;

- presenza di protocolli e linee guida per la diagnostica e il trattamento delle principali complicanze post trapianto;

- formalizzazione dei dati da raccogliere;

- formalizzazione dei moduli per la raccolta dati;

- completa tracciabilità di tutti i dati relativi ai prodotti cellulari generati ed utilizzati (donatori, riceventi, raccolte di CSE, valutazione del prodotto, manipolazione e stoccaggio, trasporto, infusioni ed eventuale smaltimento);

- Gestione dei documenti secondo regole di qualità, tutti documenti compresi i moduli le procedure e le linee guida cliniche utilizzate devono essere archiviati, ciascun documento deve essere portato a conoscenza degli operatori coinvolti, tutti i documenti vanno revisionati a cadenza di 2 anni;

- misurazione continua della competenza di tutti operatori;
- misurazione della formazione iniziale e continua di tutti operatori;

- validazione ed il monitoraggio dei risultati ottenuti in ciascuna procedura nei centri di raccolta (midollo e aferesi);

- validazione ed il monitoraggio dei risultati ottenuti in ciascuna procedura nel laboratorio clinico di manipolazione cellulare;

- raccolta, la misurazione ed il monitoraggio della incidenza delle complicanze, degli errori, degli incidenti e degli eventi avversi;

- valutazione degli indici di qualità;

- valutazione periodica degli esiti delle cure;

- audit interni ed esterni.

Gli indici di qualità minimi che devono essere prodotti annualmente nella unità clinica sono:

- percentuale di pazienti con attecchimento di neutrofili e piastrine entro 30 giorni dall'infusione;

- Mediana di attecchimento per neutrofili e piastrine (per PBSC autologhe, BM autologo, PBSC allogeniche, BM allogenico);

- incidenza di complicanze del tipo TRM a 100 giorni ed ad 1 anno;

- sopravvivenza globale e per pazienti con patologie in fase iniziale;

- aggiornamento annuale dei pazienti trattati;

- incidenza di isolamenti di batteri multi resistenti;

- batteriemie da gram negativi;

- batteriemie da gram positivi coagulasi negativi;

- eventi avversi all'uso e infusione di CSE.

Gli indici di qualità minimi che devono essere prodotti annualmente nei centri di raccolta aferetica e di raccolta di midollo osseo sono:

- collection efficiency aferetica;

- incidenza di pazienti non mobilizzanti le CD34+ nel SP suddivisi per patologia e trattamento mobilizzante;

- incidenza di prodotti microbiologicamente positivi alla fine della raccolta;

- complicanze all'introduzione dei CVC;

- caratteristiche delle cellule raccolte (HTC, CNT/ml, CD34 %, CD34/Kg peso ricevente) suddivisi per fonti di raccolta (PBSC e midollo);

- dati aggregati relativi agli indici precedentemente citati con media, mediana, deviazione standard e trend temporale;

- eventi avversi per ciascuna procedura di raccolta.

Gli indici di qualità minimi che devono essere prodotti annualmente nei laboratori di manipolazione e criopreservazione sono:

- recovery cellulari (CNT, CD34+) dopo ciascun tipo di manipolazione eseguita;

- dati aggregati relativi agli indici precedentemente citati con media, mediana, deviazione standard e trend temporale;

- incidenza di contaminazione batterica post processing;

- risultati delle carte di qualità di conta globuli;

- risultati delle carte di qualità della procedura di misurazione CD34+;

- risultati della partecipazione a controlli esterni di qualità per la conta di CD34+.

Il risultato degli indici di qualità viene correlato a quello ottenuto in precedenza ed un trend ottenuto. Il trend è utilizzato dal direttore del programma per la pianificazione delle azioni correttive e i piani di miglioramento.

I reports di qualità sono effettuati come previsto dalla normativa vigente JACIE ogni tre mesi ad opera di un responsabile di qualità non coinvolto nelle operazioni esaminate.

Audits e ispezioni interne

Il responsabile di qualità dei programmi di trapianto inoltre deve essere coinvolto attivamente in ispezioni periodiche interne. Sono d'obbligo oggetto di ispezioni interne sia aspetti clinici che della raccolta e del laboratorio. Il risultato di tali audit interni deve essere valutato dal direttore del programma ed utilizzato per piani di miglioramento. Gli audit interni come da standard JACIE devono comprendere al minimo:

- 1) grado di aggiornamento delle cartelle di screening pretrapianto del ricevente (fase di malattia, revisione diagnosi, comorbidità esistenti, completezza delle procedure di screening previste, siero virologia per virus e EBV, CMV, Toxo, sifilide, ecocardio, spirometria e DLCO);

- 2) grado di aggiornamento della cartella di degenza e follow-up post trapianto del ricevente allogeneico (stadio della malattia al trapianto, programmazione della chemio-radioterapia e della profilassi anti rigetto-anti GVHD previste per il trapianto tale programmazione deve essere firmata dal direttore di programma, dati relativi allo HLA eseguiti in doppio in un laboratorio EFI accreditato, presenza di valido consenso informato). Follow-up post dimissione con almeno 2 controlli settimanali per 4 settimane, 1 controllo settimanale per i successivi 2 mesi, 1 controllo ogni 15 giorni per i successivi due mesi, 1 controllo mensile successivamente fino al 2 anno, un controllo semestrale;

- 3) il grado di aggiornamento della cartella di degenza e follow-up nel caso di trapianto autologo (stadio della malattia al trapianto, programmazione della chemio-radioterapia e della profilassi antifettive per il trapianto tale programmazione deve essere firmata dal direttore di programma, presenza di valido consenso informato). Esecuzione di Follow-up post dimissione con almeno 1 controlli settimanali per i primi 3 mesi, 1 controllo mensile per i successivi 3 mesi, 1 controllo semestrale successivamente fino al 4 anno;

- 4) grado di aggiornamento della cartella del donatore allogeneico (siero virologia per virus trasmissibili non antecedenti a 30 giorni prima alla data prevista di infusione, parere di idoneità alla donazione firmato da medico della medicina trasfusionale in data antecedente quella dell'inizio della terapia di condizionamento nel ricevente, parere di idoneità alla donazione firmata da un medico della unità clinica di trapianto in data antecedente quella di inizio della terapia di condizionamento nel ricevente, consensi informati);

- 5) grado di aggiornamento della cartella del donatore autologo (siero virologia per virus trasmissibili non antecedenti a 30 giorni prima alla data prevista di infusione, parere di idoneità alla donazione firmato da medico della medicina trasfusionale in data antecedente quella dell'inizio della terapia di mobilizzazione, parere di idoneità alla donazione firmata da un medico della unità clinica di trapianto in data antecedente quella di inizio della terapia di mobilizzazione, complicanze e diario giornaliero delle conte ematologiche e di CD34 nel sangue periferico);

- 6) grado di effettuazione del piano annuale di manutenzione e calibrazione dello strumentario esistente.

F) Requisiti strutturali

Il programma di trapianto deve comprendere al suo interno come minimo le seguenti strutture fisiche:

- unità clinica degenza;

- unità clinica day hospital;

- ambulatori per lo screening dei candidati riceventi;

- ambulatorio per la mobilizzazione;

- laboratorio clinico di manipolazione e criopreservazione;

- centro di raccolta delle CSE da midollo.

F-1) Unità clinica degenza

L'attuazione del trapianto allogenico di cellule staminali deve essere attuato in strutture capaci di offrire non solo spazi dedicati sia in termini di posti letto che di spazi ambulatoriali e/o di assistenza ospedaliera diurna ma che sia adeguata anche in termini di operatori provvisti di capacità cliniche specifiche e di personale di supporto ma anche della strutturazione dell'organizzazione.

L'unità clinica di trapianto allogenico deve comprendere 9-10 posti letto in camere singole, e tutti i locali di servizio. La ventilazione dell'aria effettuata con aria filtrata ad alta efficienza e camere a pressione positiva deve essere disponibili. Tale unità deve essere in grado di offrire un monitoraggio dei segni vitali continuo tramite monitor multiparametrici e ventilazione respiratoria a pressione positiva.

F-2) Unità clinica day hospital

L'unità clinica deve quindi avere anche un day hospital dedicato ai trapiantati con spazi per la somministrazione di terapie sostitutive, antibiotici, emoderivati, immunosoppressori e chemioterapie. Sia la unità di degenza che il day hospital devono avere la capacità di accogliere pazienti affetti da malattie infettive potenzialmente contagiose. Il numero di posti letto day hospital per un programma di trapianto di medie dimensioni ed attivo nei trapianti da donatore allogenico familiare e non consanguineo è di 4. E necessaria la figura di un caposala dedicato e con esperienza nel settore dei trapianti di almeno un anno.

L'unità clinica deve essere in grado di assicurare spazi e personale per effettuare anche una valutazione clinica approfondita del ricevente completa sia dal punto di vista onco-ematologico che infettivologico e cardio-respiratorio.

F-3) Ambulatori per la mobilitazione delle CSE

Uno delle principali difficoltà organizzative del processo di raccolta delle CSE per uso autologo è rappresentato dalla mobilitazione delle CSE. La mobilitazione delle CSE manca infatti di una definizione delle responsabilità operazionali che lo renda coordinato ed efficiente. Ciò si tramuta in uno spreco di risorse in quanto molto spesso i pazienti vengono considerati poveri mobilitatori per un monitoraggio insufficientemente frequente delle conte nel sangue periferico o per un mancato coordinamento fra data di inizio della terapia mobilizzante e disponibilità delle macchine di aferesi. Il paziente considerato erroneamente povero mobilitatore diviene candidato alle nuove e costose terapie di mobilitazione. Centralizzare in un unico ambulatorio dedicato il processo di mobilitazione facilita l'attività dei centri di aferesi delle CSE e ottimizza la mobilitazione riducendo l'impiego di agenti mobilitanti di nuova generazione e ne assicura l'impiego in mani esperte.

F-4) Centri prelievo midollare e di aferesi

La raccolta aferetica sia da donatore sano che da paziente per uso autologo secondo la legge è affidata ai centri trasfusionali mentre quella da midollo osseo al personale delle unità cliniche dei centri di trapianto.

Precede la raccolta una fase di valutazione e di screening del donatore compiuta in maniera congiunta dal personale dei centri donatori e da quello dei unità cliniche dei centri di trapianto.

La mobilitazione delle CSE è seguita da personale della unità clinica dei centri di trapianto.

Il coordinamento di queste varie attività eseguite da tutte queste varie strutture è affidato secondo lo standard JACIE al direttore del programma di trapianto.

La raccolta di CSE midollari o periferiche avviene in aree identificate ed adeguate per dimensioni, caratteristiche strutturali e funzionali. In particolare tali aree devono garantire la prevenzione di errori, scambi di unità, contaminazioni, cross-contaminazioni a carico dell'unità donata e garantire le condizioni di sicurezza per il donatore, gli operatori e il ricevente come previsto dagli standard di riferimento.

Devono essere disposte procedure per prevenire il rischio di diffusione e di contagio di malattie infettive in caso di utilizzo delle medesime aree per procedure terapeutiche effettuate in altri soggetti con patologie infettive in atto.

Deve essere disponibile una procedura che assicuri il pronto intervento dell'unità di terapia intensiva in caso di necessità.

F-5) Laboratorio clinico di processazione e criopreservazione

Il laboratorio clinico di manipolazione cellulare non ha intento diagnostico e la sua attività è rivolta esclusivamente alla terapia cellulare e al trapianto emopoietico.

I prodotti cellulari che entrano nel laboratorio devono provenire esclusivamente da centri di raccolta delle CSE autorizzati da CNT/CNT ed essere riferiti esclusivamente a pazienti sottoposti a screening infettivologico secondo protocolli approvati dal direttore del programma di trapianto così come previsto dallo standard JACIE B3.1.4.

Il laboratorio clinico di processazione e criopreservazioni si configura secondo la legge n. 191 del novembre 2007 quale istituto dei tessuti. Deve essere autorizzato dal CNT/CNS che ha avviato un programma di visite ispettive e autorizzazioni all'attività di processazione oppure in alternativa deve possedere accreditamento JACIE, l'aver conseguito l'accREDITAMENTO JACIE ovvia a tale necessità autorizzativa.

Gli standard di funzionamento sono quelli previsti dal JACIE per la parte D.

Deve possedere locali e attrezzature per lo stoccaggio di ampiezza adeguata al numero di prodotti stoccati,

Il numero minimo di contenitori per la conservazione in azoto liquido è di 2 un contenitore infatti vuoto e devoluto allo stoccaggio in emergenza.

Il numero minimo di cappe a flusso in classe A è di 2.

Le cappe a flusso laminare devono essere adibite esclusivamente a prodotti clinici destinati alla terapia cellulare di cui si conosce lo stato virologico e infettivologico.

Tutte le apparecchiature devono essere sottoposte a manutenzione preventiva periodica ed a calibrazione periodica con standard di riferimento riconosciuti.

I locali contenenti azoto liquido devono essere forniti di: porte stagne ai vapori, pavimenti impermeabili alle eventuali infiltrazioni di azoto, allarme di desaturazione a segnalazione esterna, attrezzatura per la ventilazione nasale con ossigeno.

In osservanza alla EC 86 del 2006 gli ambienti del laboratorio dedicati al processing midollare devono avere qualità dell'aria controllata (classe D) con cadenza trimestrale.

G) Standard di personale nei programmi di trapianto emopoietico

Il trapianto emopoietico allogenico è una pratica di per sé fra le più complesse che esistano in clinica sia da un punto di vista clinico che organizzativo.

Tale complessità deriva dal fatto di coinvolgere strutture che pur appartenenti allo stesso programma possono essere dislocati differenti unità operative e sono intrinsecamente differenti (unità clinica di degenza, unità clinica day hospital, ambulatorio di screening, centro di aferesi trasfusionale, centro valutazione dei donatori, immunogenetica, laboratorio clinico di manipolazione, ambulatorio per la manipolazione).

Per tali motivi i programmi di trapianto emopoietico devono essere riconosciuti come strutture complesse quando il numero di personale sanitario laureato sia superiore a quello previsto dagli standard. In ogni caso gli standard di funzionamento (JACIE B.3.1.3) prevedono che il direttore del programma di trapianto sia pienamente responsabile anche dal punto di vista amministrativo del personale afferente, delle attività svolte e dei piani di miglioramento.

G1) Direzione del programma

Il trapianto emopoietico è una tecnica relativamente nuova entrata nella pratica clinica agli inizi degli anni '90 e per tale motivo manca ancora una definizione accademica del percorso formativo degli operatori.

Tuttavia gli standard del settore JACIE ma anche hanno espresso come l'esperienza specifica e una dimostrata formazione continua siano necessari sia nell'ambito della clinica che di quello della raccolta e del processing di laboratorio.

Il direttore del programma deve avere specializzazione in ematologia o oncologia o immunologia pediatrica o pediatria onco-ematologica ed il suo CV approvato quale direttore di programma dal JACIE o dal GITMO.

Il direttore del programma deve possedere almeno 10 anni di esperienza nel settore di trapianto che intende praticare.

Il direttore del programma deve avere l'autorità per gestire in maniera autonoma strutture e personale e budget in maniera da poter pianificare le azioni di miglioramento nel settore.

Il direttore del programma deve essere inoltre attivamente coinvolto nella gestione e nella analisi dei dati di qualità generati e nella formazione continua del personale.

Il direttore del programma deve elaborare annualmente una relazione che comprenda:

- i risultati degli indici di qualità descritti;
- i risultati degli audits eseguiti;

- il grado di soddisfazione dei pazienti;
- il volume di attività annuale;
- le azioni correttive poste in atto e il loro follow-up;
- la frequenza di eventi avversi collegati alla terapia cellulare nel ricevente come nei donatori.

G2) Medici della unità clinica

Devono essere provvisti di esperienza specifica nel settore trapianti di CSE di almeno 2 anni e di specializzazione in ematologia o oncologia.

Il numero di medici presenti quotidianamente varia con il numero e la tipologia di trapianti effettuati. La stima del personale necessario è di:

— un medico ogni 10 trapianti autologhi effettuati annualmente per le esigenze di fase pretrapianto, fase degenza e fase post trapianto autologo.

Per i centri che attuino anche il trapianto allogenico: 2 medici ogni 10 trapianti allogenici effettuati nell'anno. Così un centro con un volume di attività medio (20 trapianti allogenici e 40 autologhi) considerato i turni di guardia e di riposo deve avere per il personale della unità clinica (degenza e day hospital) un numero complessivo, compreso il direttore, di 8 medici (4 medici per l'attività allogenica + 4 medici per l'attività autologa = 8 medici presenti).

Lo standard JACIE inoltre prevede la presenza di un trapiantologo reperibile in caso di necessità nell'arco delle 24 ore (reperibilità specifica).

G3) Infermieri

Il personale infermieristico della degenza deve essere in quantità tale da soddisfare il carico di lavoro e il rapporto infermieri: pazienti intorno a 2 (1 infermiere per 2 pazienti ad ogni turno di lavoro), quantomeno per la gestione dei posti letto dedicati al ricovero per procedure di trapianto.

Nell'ambulatorio day hospital per lo screening del paziente pretrapianto deve essere assicurata la presenza di 1 infermiere ogni 30 candidati a trapianto che effettuano lo screening all'anno.

Mentre nel day hospital dedicato alla fase post trapianto deve essere assicurata la presenza quotidiana di 1 infermiere ogni 20 trapianti effettuati all'anno.

G4) Personale del laboratorio clinico di manipolazione e criopreservazione

Il personale che opera deve aver avuto formazione specifica e dimostrare competenza, tutti i protocolli devono essere stati validati. La responsabilità operativa del laboratorio clinico di manipolazione è affidata a un biologo o ad un medico con provata esperienza nel settore della terapia cellulare e di manipolazione cellulare per trapianto di almeno due anni.

Così come previsto dal decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191: "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani".

La attività del laboratorio di manipolazione e criopreservazione è sottoposta al coordinamento medico del direttore di programma di trapianto emopoietico o di un suo delegato medico.

Il numero di personale minimo adibito alle sue attività specifiche per il funzionamento a parte di direttore è di 1 biologo ogni 30 prodotti sottoposti a criopreservazione ciascun anno.

Ciascun prodotto deve essere lavorato assicurando la presenza contemporanea di due addetti uno dei quali con funzione di controllo. Per tale motivo il personale minimo è di due operatori biologici e di 1 responsabile.

G5) Data manager

I dati dei trapianti sono d'obbligo raccolti per ciascun trapianto e archiviati in maniera ordinata ed il follow-up di ciascun paziente è aggiornato periodicamente. Inoltre il monitoraggio tramite sistema PROMISE è espressamente richiesto per il mantenimento dell'accreditamento alla pratica del trapianto secondo gli standard internazionali e secondo i criteri stabiliti dal GITMO.

Tutto ciò assicura la possibilità di misurare l'esito delle cure.

Il tipo di dati da raccogliere è quella prevista dal MED A del sistema PROMISE.

Accanto a tale sistema integrato a livello europeo, anche un database interno al programma di trapianto che raccoglie i dati clinici essenziali dei pazienti, le complicanze e l'esito delle cure appare indispensabile per il calcolo dell'outcome e l'assicurazione della qualità delle cure.

La quantità di dati generati e l'obbligo del loro archivio cartaceo per 30 anni previsti dagli standard JACIE per i dati clinici genera la necessità di provvedere a un archiviazione specifica.

La figura di data-manager deve quindi essere riconosciuta come indispensabile per i programmi con accreditamento al trapianto emopoietico sia autologo come pure allogenico, i programmi misti o metropolitani possono condividere uno stesso data-manager.

G6) Responsabili di qualità

La qualità dei programmi di trapianto è basata sul disegno della organizzazione, sulla standardizzazione delle procedure, sulla corretta gestione dei documenti e delle istruzioni operative, sulla formazione degli operatori, sulla tenuta sotto controllo dello strumentario.

La presenza di un responsabile di qualità è prevista dagli standard JACIE che regolano il settore a livello internazionale.

G7) Personale amministrativo

La complessità delle procedure e la necessità di archiviazione di dati, la necessità di gestione delle istruzioni operative e l'elevato numero di prelievi diagnostici specialistici (che devono avere tempi brevi di invio dei campioni e recupero dei referti) è necessario poter disporre di almeno 1 unità di personale amministrativo dedicato con funzione di segreteria ogni 30 trapianti effettuati nell'anno.

G8) Personale di supporto (in ciascuna unità clinica)

Un psicologo con esperienza in psico-oncologia, un fisioterapista, un dietologo, un addetto ai problemi sociali del paziente.

Laboratori HLA

Un laboratorio HLA EFI accreditato per le esigenze del centro di trapianto di midollo dovrebbe avere il seguente personale: 2 biologi, 2 tecnici e 1 amministrativo.

Tavola sinottica del personale necessario al funzionamento di un centro di trapianto di midollo accreditato MUD

	Medici	Biologi	Amministrativi	Infermieri	Capo sala	Data manager e qualità	Tecnici
Unità clinica degenza	4			15		1	
Unità clinica Day hospital	2			4			
Centro raccolta midollo e ambulatorio mobilitazione CSE	1						
Laboratorio manipolazione		3					
Laboratorio HLA		2	1				2
Coordinamento e qualità	1 (direttore programma)		2		1	1	

H) Esigenze organizzative interdisciplinari dei programmi di trapianto emopoietico

Le esigenze interdisciplinari che coinvolgono altre strutture e che influenzano il funzionamento dei Centri di trapianto emopoietico, sono molteplici, specifiche e comprendono aspetti che coinvolgono quantomeno i seguenti settori:

- laboratori di diagnostica;
- laboratori di microbiologia e virologia;
- medicina trasfusionale;
- microbiologia e virologia;
- anatomia patologica;
- pneumologia con broncoscopia;
- endoscopia digestiva;
- pronto soccorso e medicina d'urgenza;
- cardiologia con UTIC;
- rianimazione;
- radiologia e diagnostica per immagini;
- radiologia interventistica;
- nefrologia.

1) I pazienti sottoposti a trapianti allogenici devono poter essere monitorati con test per la diagnostica precoce di infezioni (galattomannano serico e con il dosaggio degli immunosoppressori nel plasma (ciclosporinemia, tacrolimus) (solo per i programmi di trapianto attivi nel trapianto allogenico).

2) La ricezione di campioni per emocoltura devono essere disponibile 24 su 24 e condurre a identificazione rapida della positività mediante sepsi-fast o sistemi similari, l'identificazione batterica e l'antibiogramma deve essere disponibile entro 48 dalla ricezione del prodotto emoculturale.

3) Un laboratorio esperto in virologia deve essere disponibile per CMV-antigenemia, CMV-pcr, EBV-DNA quantitativo, ricerca di altri virus (adenovirus, JK, parvovirus) (solo per i programmi di trapianto attivi nel trapianto allogenico).

3) Terapia di supporto con piastrine deve essere disponibile e deve essere programmata con i centri trasfusionali assicurando una intensità che può essere anche molto elevata.

4) Le unità piastriniche trasfuse devono essere irradiate nei centri trasfusionali per prevenire la graft versus host post-trasfusionale.

5) Un registro di donatori CMV negativi disponibili a donare piastrine e/o sangue deve essere disponibile nei centri trasfusionali per i pazienti riceventi CMV negativi.

6) Percorsi diagnostici per l'accertamento dei quadri istopatologici di Graft versus host disease acuta e devono essere formalizzati con la partecipazione di consulenti endoscopisti e anatomo-patologi. Tali percorsi devono essere approvati dalla direzione sanitaria (solo per i programmi di trapianto attivi nel trapianto allogenico).

7) Percorsi diagnostici nel caso di polmoniti non responsive alla antibiotico-terapia devono essere formalizzati con la partecipazione di consulenti pneumologi, broncoscopisti, microbiologi e infettivologi. Tali percorsi devono comprendere algoritmi per l'applicazione della tecnica del bronco-lavaggio ed essere approvati dalla direzione sanitaria.

8) Percorsi terapeutici per gli stati di epilessia in corso di terapia ciclosporinica devono essere formalizzati con la partecipazione di consulenti neurologi e intensivisti (solo per i programmi di trapianto attivi nel trapianto allogenico).

9) Percorsi per l'apposizione di cateteri venosi centrali tunnelizzati devono essere formalizzati con la partecipazione di radiologi interventisti o chirurghi vascolari. Tali percorsi devono essere approvati dalla direzione sanitaria.

10) Deve essere assicurato un piano che impedisca la carenza dei farmaci necessari e la pronta reperibilità di quelli eventualmente resesi improvvisamente necessari.

11) La fototerapia extracorporea deve essere assicurata nei centri trasfusionali per il trattamento della graft versus host disease cronica refrattaria (solo per i programmi di trapianto attivi nel trapianto allogenico).

12) Un piano per ottenere la disponibilità della sala operatoria per la raccolta di midollo in elezione ed in urgenza nel donatore che fallisca la mobilitazione deve essere concordato con la direzione sanitaria e il dipartimento di chirurgia (solo per i programmi di trapianto attivi nel trapianto allogenico).

13) Le necessità di formazione continua dei medici e degli infermieri delle unità cliniche, dei medici e degli infermieri delle unità di raccolta e dei biologi dei laboratori di manipolazione come pure dei responsabili di qualità devono essere concordate con le strutture preposte.

14) Un piano approvato dal direttore del programma e dalle direzioni sanitarie coinvolte deve esistere per rendere attuabile:

- la valutazione in urgenza, da parte di personale medico facente parte della unità clinica, del paziente dimesso che presenti imprevise complicanze;
- il ricovero per complicanze imprevise, che siano di gravità tale da richiederlo, anche in medicina d'urgenza o in terapia intensiva;

— la consulenza specialistica da parte di personale medico dell'unità clinica di trapianto ai pazienti degenti per complicanze in tali unità operative.

15) Gli accordi con le strutture sanitarie con cui si collabora vanno rinnovati annualmente.

Consulenti

La presenza dei consulenti per i programmi di trapianto attivi nel trapianto allogenico deve essere approvata e incentivata dall'amministrazione dell'ospedale e provvista di un programma di lavoro su cui valutare i risultati.

Un budget annuale andrebbe affidato per lo svolgimento del programma di lavoro.

È obbligatorio secondo gli standard JACIE che il programma di trapianto abbia a disposizione i seguenti consulenti:

- un consulente pneumologo;
- un consulente di microbiologia;
- un consulente anatomo-patologo;
- un consulente endoscopista digestiva;
- un consulente di terapia intensiva;
- un consulente di nefrologia;
- un consulente radiologo;
- un consulente radioterapista;
- un consulente cardiologo;
- un consulente radioterapista;
- un consulente di malattie infettive.

Situazione attuale in Sicilia

Sono presenti:

Centri per la raccolta, la manipolazione e la conservazione delle cellule staminali emopoietiche (CSE), periferiche e midollari presso i seguenti SIMT e UUOO di ematologia con trapianto:

- 1) OVE-Policlinico (Catania)
 - certificazione Qualità ISO 9001/2008: acquisita dal 2002;
 - accreditamento programma clinico trapianti: JACIE (in corso di acquisizione giugno 2012);
 - riconoscimento IBMDR/GITMO: acquisito quale CPm e CPpCT01 (Ferraro);
- 2) Ospedali riuniti Villa Sofia-Cervello (Palermo)
 - certificazione qualità: ISO 9001/2000 (dal febbraio 2005);
 - accreditamento programma clinico trapianti: JACIE (in corso di acquisizione luglio 2012);
 - riconoscimento IBMDR/GITMO: acquisito per CP-p PA02 e CPmPA01 (Cervello);
 - certificazione qualità ISO 9001/2000;
- 4) Istituto La Maddalena;
 - accreditamento programma clinico trapianti (JACIE): dal 2009, Ist. La Maddalena;
 - riconoscimento IBMDR/GITMO: acquisito, CP-p PA01 e CPmPA02 Ist. La Maddalena;
 - certificazione qualità: ISO 9001/2000;
- 3) ARNAS Palermo
 - certificazione qualità: da acquisire;
 - accreditamento programma clinico trapianti: da acquisire;
 - riconoscimento IBMDR/GITMO: da acquisire;
- 4) Policlinico di Palermo
 - certificazione qualità: da acquisire;
 - accreditamento programma clinico trapianti: da acquisire;
 - riconoscimento IBMDR/GITMO: da acquisire.

Centri donatori presso SIMT:

PA02 Palermo

Laboratorio di tipizzazione tissutale ed immunogenetica operativo presso il servizio di medicina trasfusionale del P.O. Cervello di Palermo dell'A.O. O.R. Villa Sofia-Cervello:

- certificazione qualità ISO 9001/2000
- accreditamento EFI per donatori familiari, VUD e Cord Blood;
- riconoscimento IBMDR: CD-PA02;
- laboratorio di riferimento del CRT Sicilia atto convenzione dal 2006.

RG01 Ragusa

Laboratorio di tipizzazione tissutale ed immunogenetica operativo presso il servizio di medicina Ragusa trasfusionale di ematologia dell'Ospedale M.P. Arezzo:

- certificazione EFI;
- riconoscimento IBMDR: CD-RG01.

CT01 Catania (da convertire in polo di reclutamento)

Servizio di medicina trasfusionale dell'Ospedale Garibaldi di Catania:

- riconoscimento IBMDR: CD-CT01;
- laboratorio di riferimento EFI PA02.

Presso le ematologie

ME01 Messina

Laboratorio di tipizzazione tissutale ed immunogenetica operativo presso l'U.O. di ematologia dell'Ospedale Papardo di Messina:
— certificazione acquisita: EFI;
— riconoscimento IBMDR: CD-ME01.

CT02 Catania

Laboratorio di tipizzazione tissutale ed immunogenetica operativo presso l'U.O. di ematologia dell'Ospedale Ferrarotto:
— certificazione acquisita: EFI;
— riconoscimento IBMDR: CD-CT02.

Riassetto e rifunzionalizzazione della rete trapiantologica di CSE

Rete dei centri donatori midollo osseo, centri prelievo cellule staminali emopoietiche e centri trapianto da donatore familiare e non familiare collegata all'IBMDR.

Programmazione e ristrutturazione del sistema

Registro regionale IBMDR.

4 CD con relativo laboratorio accreditato EFI.

Poli di reclutamento: vecchi CD non operanti e trasfusionali della Regione individuati dal registro che faranno capo ai centri donatori.

Programmazione annuale ad esempio per nuovi iscritti: 1.000.

Trasporto dei prelievi dal polo di reclutamento al CD ad opera di

Per tale attività, se necessario, dovranno adeguatamente essere affrontati dall'A.O. competente gli aspetti connessi alla messa a norma dei locali, alla determinazione dell'organico minimo di base, sufficiente a garantire un'attività, nel rispetto di quanto previsto dalle linee guida CNT, agli standard IBMDR/GITMO e alle raccomandazioni EFI e JACIE-FACT.

Nei laboratori EFI vengono tipizzati donatori IBMDR, donatori familiari e riceventi pertanto il personale dovrà essere adeguato al numero di tipizzazioni annuali effettuate.

Centri trapianto Sicilia

Regione Sicilia	Programma trapianto						Accreditamento GITMO 2012
	Centro trapianti	Direttore programma trapianti	Responsabile unità clinica	Responsabile raccolta CSE	Responsabile manipolazione CSE	Responsabile data managing	
CATANIA (CIC 792) Cattedra di ematologia Ospedale Ferrarotto Università degli studi di Catania Via S. Citelli, n. 6 95124 Catania	Giuseppe Milone	Giuseppe Milone	Cataldo Paradiso	Salvatore Mercurio	Massimo Poidomani	Loredana Mascali	Autologo allogenico MUD
CATANIA (CIC 836) Centro di ematologia-oncologia pediatrico Università di Catania Via S. Sofia, n. 78, 95125 Catania	Luca Lo Nigro	Luca Lo Nigro	Cataldo Paradiso	Salvatore Mercurio	Luca Lo Nigro	Cirino Bosco	—
MESSINA (CIC 669) Centro trasfusionale Policlinico Universitario ASL 5 Via Consolare Valerla 98122 Messina	Vincenzo Pitini	Vincenzo Pitini	Paolo Sciarrone	Carmela Arrigo	Giovanni Picone	Letteria Broccio	Autologo
PALERMO (CIC 392) Centro trapianti di midollo osseo Ospedale V. Cervello - USL 60 Via Trabucco, n. 180 90146 Palermo	Rosanna Scimè	Rosanna Scimè	Renato Messina	Alessandra Santoro	Lucia Sbriglio	Rosalba Pitrone	Autologo allogenico MUD
PALERMO (CIC 692) U.O. di oncoematologia e TMO Dip. oncologico La Maddalena Via S. Lorenzo Colli, n. 312 90146 Palermo	Maurizio Musso	Maurizio Musso	Alessandra Crescimanno	Angela Di Caro	Ferdinando Porretto	Antonino Giambrone	Autologo allogenico MUD
PALERMO (CIC 814) Div. di ematologia Centro trapianti di midollo Università degli Studi di Palermo Via del Vespro, n. 129 90127 Palermo	Abbadessa	Abbadessa	Gerlando Quintini	Gerlando Quintini	—	Giorgio Romano	—
PALERMO (CIC 109) U.O. di oncoematologia pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" ARNAS Ospedali Civico, G. Di Cristina e M. Ascoli Via Benedettini, n. 1 90139 - Palermo	Ottavio Ziino	Ottavio Ziino	Giuseppe Nuara	Sonia Cannella	Serena Tropia	Leonardo Fonte	—
PALERMO (CIC 157) Ospedale ARNAS Civico - G. Di Cristina Piazza Leotta, n. 6 90139 - Palermo	Guido Pagnucco	—	—	—	—	—	—