

**Raccomandazioni SIMTI - GITMO
per la gestione della donazione
di cellule staminali emopoietiche (CSE)
nel donatore familiare e non familiare
per trapianto allogenico**

Gruppo di Redazione

**Giuseppe Aprili, Alberto Bosi,
Letizia Lombardini, Simonetta Pupella, Aurora Vassanelli**

Edizione 2011

con il patrocinio di

Presentazione

Siamo lieti di presentare la nuova edizione delle "Raccomandazioni SIMTI - GITMO per la gestione della donazione di cellule staminali emopoietiche (CSE) nel donatore familiare e non familiare per trapianto allogenico", frutto di un lungo e attento lavoro di revisione e di riformulazione delle precedenti "Linee Guida per la raccolta delle cellule staminali emopoietiche (CSE) ai fini di trapianto allogenico di midollo osseo", pubblicate nel 2001.

La revisione del documento, a distanza di 10 anni dell'edizione precedente, si è resa necessaria per garantire l'applicazione delle norme presenti nei nuovi atti legislativi e normativi e negli standard sia nazionali che internazionali, emanati nel corso di questi anni, che definiscono e precisano alcuni aspetti fondamentali relativi alla gestione di questa importante e delicata attività.

Come nello spirito della precedente edizione, le raccomandazioni sono redatte e condivise in tutti i loro aspetti da rappresentanti delle Società Scientifiche coinvolte in modo diretto in questa attività (GITMO e SIMTI), approvati dai rispettivi Consigli Direttivi, dalle Istituzioni: Centro Nazionale Sangue e Centro Nazionale Trapianti, e dall'IBMDR.

Si auspica che ne venga data massima diffusione e che ci si attenga a quanto definito, ricordando che l'aderenza alle Raccomandazioni, pur non avendo la cogenza di una norma, rimane comunque un riferimento importante a tutela degli operatori e dell'utenza.



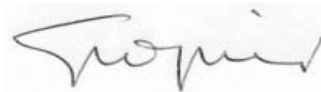
Prof. Alessandro Rambaldi
Presidente GITMO



Dott. Claudio Velati
Presidente SIMTI



Dott. Alessandro Nanni Costa
Direttore Centro Nazionale Trapianti



Dott. Giuliano Grazzini
Direttore Centro Nazionale Sangue



Dott.ssa Nicoletta Sacchi
Direttore IBMDR

Prefazione

La revisione delle “Linee Guida per la raccolta delle cellule staminali emopoietiche (CSE) ai fini di trapianto allogenico di midollo osseo”⁴¹, edizione 2001, si rende necessaria alla luce dell’emanazione di nuovi atti legislativi e normativi e di standard sia nazionali che internazionali, che definiscono alcuni aspetti fondamentali relativi alla gestione di questa importante e delicata attività.

Come nello spirito della precedente edizione delle linee guida, redatte e condivise in tutti i loro aspetti dai rappresentanti delle Società Scientifiche coinvolte in modo diretto in questa attività⁴¹, ogni momento relativo alla gestione del donatore, dalla selezione alla donazione, è gestito in totale armonia tra tutte le figure professionali coinvolte, in particolare tra il medico esperto in Medicina Trasfusionale ed il medico esperto di trapianti di CSE, ciascuno secondo la propria competenza professionale, con l’obiettivo comune di agire per il bene del paziente candidato al trapianto e nella massima tutela del donatore, familiare e non familiare⁴¹.

Quadro normativo e legislativo di riferimento

- Legge 6 marzo 2001, n. 52: “Riconoscimento del Registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo”.
- Accordo 10 luglio 2003: *Accordo tra il Ministero della Salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: “Linee-guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico cellule staminali emopoietiche (CSE)”*.
- 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.
- Decreto Ministeriale 03-03-2005: *Protocolli per l’accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti* e successive modifiche.
- Decreto Ministeriale 03-03-2005: *Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti* e successive modifiche.
- Direttiva 2005/61 della Commissione Europea del 30 settembre 2005 che attua la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi.
- Legge 21 ottobre 2005, n°219. *Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati*.
- 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.
- Accordo Stato Regioni del 5 ottobre 2006, n. 2637: Conferenza Permanente per i rapporti tra lo stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano: “Accordo tra lo stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano in materia di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso Registri e Banche Italiane ed estere”.
- 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.
- 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 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”.

- 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 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".
- 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".

Linee guida e standard

- JACIE – Joint accreditation committee–ISCT and EBMT. FACT-JACIE. International standard. *Standard for Haemopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation*. Fourth edition ottobre 2008.
- IBMDR. Italian Bone Marrow Donor Registry. *Standard di funzionamento*. Revisione 2011.

L'analisi del quadro normativo porta alle seguenti considerazioni:

- 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 circostanziato, comunque nel rispetto della tutela della salute del donatore stesso^{1,18,21,22,24,26,37,38,39};
- il giudizio di idoneità del donatore alla donazione di CSE periferiche e/o midollari viene espresso sulla base di una completa valutazione clinica, laboratoristica e strumentale, nonché, ove applicabile, anestesiological, da un team di esperti che comprenda almeno un medico trasfusionista responsabile della valutazione del donatore, un medico esperto in Trapianto di CSE e un medico responsabile del Centro Prelievi che effettua la raccolta di CSE.

Il Gruppo di Redazione

*Giuseppe Aprili, Alberto Bosi,
Letizia Lombardini, Simonetta Pupella, Aurora Vassanelli*

Agosto 2011

Indice

1. Introduzione	p.6
1.1 Definizioni	p.6
2. Scopo	p.6
3. Campo di applicazione	p.7
4. Selezione iniziale del donatore	p.7
5. Selezione clinica e valutazione dell'idoneità alla donazione	p.7
5.1 Criteri di idoneità alla donazione	p.7
5.2 Valutazione clinica del donatore	p.8
6. Consenso informato alla donazione	p.9
7. Giudizio di idoneità del donatore	p.10
8. Raccolta di CSE	p.10
8.1 Sede	p.10
8.2 Raccolta di CSE midollari	p.11
8.3 Predeposito per autotrasfusione	p.11
8.4 Raccolta di CSE periferiche	p.11
9. Gestione delle CSE donate	p.11
9.1 Identificazione	p.11
9.2 Processazione	p.11
9.3 Qualificazione biologica	p.11
9.4 Conservazione e trasporto	p.12
9.5 Tracciabilità e registrazione delle unità prelevate	p.12
10. Donazione di linfociti da donatore	p.12
11. Follow-up del donatore	p.13
12. Notifica e gestione delle reazioni avverse gravi e degli eventi avversi gravi	p.13
13. Modulistica e archiviazione della documentazione	p.13
14. Personale	p.14
15. Bibliografia	p.14

1. Introduzione

Il trapianto allogenico di CSE da donatore familiare¹⁰ o non familiare⁴⁸ è considerato un trattamento di elezione in numerose patologie^{8,10}. Evidenze ormai consolidate indicano che il trapianto da donatore non correlato ha una efficacia e una fattibilità paragonabile a quello effettuato da donatore familiare. Il midollo osseo è stato la principale fonte di CSE fino agli anni '90, e tutt'ora rappresenta la fonte di scelta nel 30% circa dei trapianti^{37,57}.

Dalla fine degli anni '90 le CSE sono state ottenute dal sangue periferico di donatori sani, a scopo di trapianto allogenico, e dal 2005 tale tipo di donazione è autorizzata in Italia anche come prima donazione per donatori volontari^{2,3,37,40}. Attualmente il 56% circa dei trapianti viene effettuato utilizzando come fonte di progenitori emopoietici il sangue periferico^{37,57}.

L'impiego clinico di CSE periferiche a scopo di trapianto risale alla fine degli anni '80 ed è stata inizialmente applicata al trapianto autologo^{33,58}, ottenendo la mobilitazione di CSE da midollo osseo, dove normalmente risiedono, nel sangue periferico¹⁰, mediante somministrazione di alte dosi di chemioterapici^{33,58} e/o di fattori di crescita^{9,23,58}. Le CSE, raccolte in quantità adeguata, assicurano un duraturo attecchimento e una ripresa stabile della funzione emopoietica del paziente^{9,11,33,62}.

Alcuni anni dopo le prime esperienze di trapianto autologo di CSE periferiche l'indicazione alla raccolta di CSE periferiche è stata estesa anche al trapianto allogenico^{10,28}, utilizzando come terapia di mobilitazione la sola somministrazione di fattore di crescita al donatore per 5 giorni consecutivi^{8,14,60,59,64}. Per quanto riguarda le modalità di somministrazione e gli effetti collaterali legati all'uso del G-CSF, il fattore di crescita più utilizzato attualmente nella pratica clinica, si rimanda alla letteratura scientifica specifica^{4,6,36,43}.

1.1 Definizioni

Il presente documento intende affrontare la gestione del donatore di CSE ponendo la centralità sulla tutela della salute del **donatore** e si propone di adottare le seguenti definizioni:

- **Centro Donatori (CD)** è, come definito negli standard del Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo – IBMDR³⁷, una struttura funzionale autorizzata che si occupa della gestione dei donatori non familiari;
- **Centro di Valutazione del Donatore Familiare (CVDF)**: è una struttura funzionale costituita da un team che comprende medici trasfusionisti esperti nella valutazione del donatore di CSE e medici esperti di trapianto di CSE. Tale struttura può coincidere con il CD. Il team che compone il CVDF può comprendere medici appartenenti al CP-p e al CP-m;
- **Centro Prelievi (CP)**: si intende la struttura, identificata e autorizzata dalle autorità competenti, preposta alla raccolta di CSE. In caso di CSE midollari, la struttura che ha la funzione di Centro Prelievi (CP-m) è di norma un Centro Trapianti di Midollo Osseo, mentre nel caso di CSE periferiche, la struttura che ha la funzione di Centro Prelievi (CP-p) è di norma una Struttura Trasfusionale che dispone di una Unità di Aferesi; tali strutture per svolgere attività di raccolta nei donatori non familiari devono essere riconosciute dal GITMO e dall'IBMDR³⁷.

2. Scopo

Scopo del presente documento è descrivere il processo di gestione del donatore di CSE midollari/periferiche e linfociti, per la definizione degli aspetti legati alla selezione del donatore, ai criteri di inclusione e di esclusione alla donazione stessa, al consenso informato, alle modalità di raccolta, ai possibili eventi/reazioni avverse, alla tracciabilità completa dell'unità donata e alla valutazione dello stato di salute del donatore dopo la donazione (follow-up).

3. Campo di applicazione

Il presente documento è applicato a tutti i donatori di CSE midollari o periferiche, sia familiari che non familiari.

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.

4. Selezione iniziale 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.

5. Selezione clinica e valutazione dell'idoneità alla donazione

Una volta identificato il donatore in base ai criteri sopra riportati, l'idoneità alla donazione viene stabilita mediante una valutazione clinica, l'anamnesi medica e comportamentale e i risultati di esami ematochimici e strumentali.

Il donatore una volta effettuati gli esami di seguito riportati 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.

5.1 Criteri di idoneità alla donazione

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^{7,12,16,18,21,22,24,26,32,34,37,38,39}, alle direttive europee e alle indicazioni del Registro Italiano Donatori di Midollo – IBMDR³⁷.

Nel donatore familiare il team medico responsabile dell'accertamento dell'idoneità alla donazione (CDVF) in accordo con il Centro Trapianti che ha in carico il paziente, può adottare dei criteri di idoneità diversi, nel rispetto comunque della massima tutela a protezione della salute del donatore stesso^{16,18,21,22,24,26,37,38,42,52,56}.

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^{1,21,22,38,39,53,55}.

Nel donatore familiare sono tuttavia da considerare:

1) criteri di esclusione assoluta e permanente alla donazione:

a) a protezione del ricevente^{7,16,21,22,24,26,30,32,34}

- positività per HIV del donatore;

b) a protezione del donatore stesso^{7,16,18, 21,22,24,26,30,32,34,38}

- patologia cardiovascolare, scompenso emodinamico o patologia respiratoria grave, non reversibili, che comportino nel donatore un rischio aggiuntivo al momento della donazione;

2) criteri di esclusione assoluti, ma transitori (a protezione del donatore)^{7,16,18,21,22,24,26,30,32, 34,38:}

- gravidanza in corso e allattamento al seno nella donatrice;
- trattamento con ACE-inibitore, se non sostituibile con altra terapia antiipertensiva in occasione della donazione;
- patologie cardiovascolari, scompenso emodinamico o patologie respiratorie reversibili e/o in compenso farmacologico al momento della donazione;
- trattamento in corso con antiaggreganti piastrinici, acido acetilsalicilico o litio^{21,22,30,37} se non sostituibili con altra terapia;

3) condizioni che possono aumentare il rischio di reazioni o complicanze gravi in corso di somministrazione del G-CSF, e che richiedono una valutazione specifica, anche se non ci sono ancora dati sufficienti per considerarle delle assolute controindicazioni:

- condizioni infiammatorie o disordini infiammatori e immunologici (segnalazione di episodi di irite ed episclerite durante il trattamento con G-CSF)^{29,49;}
- anamnesi positiva personale e/o familiare per trombosi arteriosa e trombosi venosa profonda o possibile predisposizione ad essa (es. per ipomobilità prolungata, paraplegia, assunzione di estro-progestinico...), in particolare se associata a dosaggio elevato di G-CSF^{13,31,45,63;}
- anamnesi positiva per patologia autoimmune: es. LES, mialgia, artrite reumatoide, sclerosi multipla, che possono essere esacerbate dalla somministrazione di G-CSF^{4,5;}
- anamnesi positiva per neoplasie pregresse, in particolare se trattate con chemioradioterapia, nell'ipotesi di un latente stato mielodisplastico secondario al trattamento, che non può essere escluso e di cui non è possibile prevedere l'evoluzione^{5;}
- epatopatia⁴⁵, in quanto è documentata una variabile alterazione degli indici di funzionalità epatica durante la somministrazione di G-CSF (aumento di alanina aminotransferasi, lattato deidrogenasi, fosfatasi alcalina, bilirubina)^{64;}
- splenomegalia, in relazione a segnalazioni di aumento delle dimensioni spleniche in corso di trattamento con G-CSF e di complicanze maggiori, come la rottura di milza^{6,35,36,37,51,61.}

È da considerarsi una controindicazione alla donazione di CSE a presenza di accessi vascolari periferici non adeguati (valutati da operatori esperti) tali da non consentire lo svolgimento della procedura aferetica.

In tale situazione, il posizionamento di un Catetere Venoso Centrale (CVC) non è consentito in un donatore di CSE periferiche, sia esso familiare che non familiare^{37,38}.

5.2 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^{16,18,24,26,30,37,38}.

Il potenziale donatore deve essere valutato in relazione allo stato di salute, alla presenza di criteri di esclusione alla donazione^{16,21,22,26,30,37} e alla presenza di fattori di rischio legati alla tipologia di donazione: in particolare valutazione del rischio anestesilogico^{7,32,34} 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^{21,22,30,37}

Il *work-up* pre-donazione deve essere effettuato entro i 30 giorni precedenti la donazione^{16,21,22, 24,26,37,38} 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 trombofilico 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 ricontrollare 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^{16,21,22,38,37}.

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.

6. 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^{16,18,21,22,24,26,37,38}:

- 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)^{4,5,6,8,15,35,36,43,52,53,57};
- la copertura assicurativa che tutela il donatore non familiare in caso di eventi avversi³⁷;
- 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)^{30,34,37,42};
- 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^{16,24,26,30,34,37,38} 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^{1,11, 21,38,39}.

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

7. 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 CD³⁷ 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^{7,16,21,22,24,26,30,32,34,37,38};
- una seconda fase di "idoneità finale alla specifica donazione", rilasciata dal CP (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^{15,21,22,38}.

La scelta di un donatore familiare che non risponde ai criteri di idoneità pre-definiti, richiede approfondimento clinico e una documentazione medica dettagliata in cui emerga il rationale che ha portato alla selezione; donatore e ricevente devono esprimere il consenso informato in merito^{21,22,30,34,37,38,41}

Il giudizio di idoneità "al dono" rilasciato dal CD o dal CVDF deve essere condiviso e confermato dal CP, che esprime il giudizio finale di idoneità per quella specifica modalità di donazione (fase 2 del giudizio di idoneità)

La documentazione completa della valutazione clinica del donatore e il modulo di idoneità compilato e firmato vanno opportunamente archiviati in originale.

8. Raccolta di CSE

Le modalità di raccolta di CSE devono corrispondere agli standard nazionali ed internazionali riconosciuti^{1,7,16,17,24,26,30,34,37,38,50,56,60}.

Il CP effettua la raccolta di CSE secondo le indicazioni concordate e definite per iscritto^{37,38} con il Centro Trapianti che ha in carico il ricevente.

Nel caso di donatore in età pediatrica, le modalità di raccolta delle CSE devono essere opportunamente adeguate, nella tutela della salute del donatore^{53,55}. In particolare la somministrazione di fattore di crescita G-CSF ai fini della donazione di CSE periferiche non è consentita per il donatore minore a meno di valutazioni specifiche da parte del CDVF e previo eventuale parere da parte delle società scientifiche di settore e della second opinion.

Al donatore considerato idoneo alla donazione di CSE circolanti, viene prescritto il programma di mobilitazione con fattori di crescita, secondo le modalità previste dagli standard nazionali ed internazionali di riferimento^{1,7,8,14,30,34,37,38,41,50,56,59,60,64}.

La prescrizione del fattore di crescita emopoietico è a carico di un medico esperto nella somministrazione di fattori di crescita che ha cura del controllo e della gestione dei possibili effetti collaterali e delle eventuali complicanze dovute a tale trattamento^{37,38}.

8.1 Sede

La raccolta di CSE midollari o periferiche avviene in aree identificate^{1,16,18,19,24,26,37,38,39} 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.

8.2 Raccolta di CSE midollari

La raccolta di CSE midollari viene gestita dal responsabile del CP-m ed è effettuata da personale esperto come previsto dagli standard nazionali e internazionali^{1,16,18,19,24,26,37,38,39}. Nel caso di donatore non familiare il prelievo avviene presso un Centro Prelievi di midollo osseo, riconosciuto dal GITMO e dall'IBMDR³⁷.

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

8.3 Predeposito per autotrasfusione

Ad un adeguato intervallo di tempo antecedente la donazione, il donatore viene avviato ad un programma di autodonazione mediante predeposito, secondo modalità concordate con il Servizio Trasfusionale di riferimento presso il quale si effettua il predeposito. Il numero delle unità di sangue autologo predepositato e il volume di sangue intero prelevato in occasione di ciascuna seduta deve tenere conto sia delle caratteristiche del donatore che di quelle del ricevente³⁷, in particolare:

- caratteristiche del donatore: peso, valore di emoglobina pre-procedura;
- caratteristiche del ricevente: peso, quantità di CSE midollari richieste.

Non è consentita la somministrazione di eritropoietina al fine di mantenere un adeguato ematocrito.

8.4 Raccolta di CSE periferiche

La raccolta di CSE viene gestita dal responsabile del CP-p. ed è effettuata da personale esperto come previsto dagli standard nazionali e internazionali^{1,16,18,19,21,22,24,26,37,38,39}.

Nel caso di donatore non familiare il prelievo avviene presso un CP-p riconosciuto dal GITMO e dall'IBMDR³⁷.

L'idoneità dovrà essere riconfermata prima della procedura aferetica dal medico che esegue la raccolta, previa esecuzione dell'emocromo (in particolare per valutare la conta leucocitaria e piastrinica) e valutazione clinica (in particolare per valutare la comparsa di eventuale splenomegalia).

Dopo ciascuna procedura deve essere ricontrollato almeno l'emocromo con particolare attenzione alla conta piastrinica.

9. Gestione delle CSE donate

9.1 Identificazione

Tutte le unità ottenute dalla raccolta di CSE midollari o periferiche devono essere identificate con un codice identificativo univoco attribuito dal CP che ha effettuato la raccolta, secondo le indicazioni della normativa in vigore e degli standard internazionali, a cui si rimanda^{1,16,18,20,21,22,24,26,27,37,38,39}.

9.2 Processazione

Nel caso di donatore non familiare ogni tipo di processazione è a carico del CT richiedente, salvo accordi specifici.

Nel caso di donatore familiare la processazione delle CSE avviene secondo procedure definite e concordate tra il Laboratorio di Processazione e il CT.

9.3 Qualificazione biologica

La qualificazione biologica dell'unità di CSE è a carico del CP/CD di provenienza, e viene effettuata su campioni di sangue periferico del donatore, ottenuti contestualmente alla donazione, secondo le indicazioni della normativa e degli standard vigenti^{1,16,18,21,22,24,26,37,38}.

Sull'unità donata deve essere effettuato il ricontrollo del gruppo sanguigno ai fini della gestione di eventuali reazioni trasfusionali e della programmazione della terapia di supporto trasfusionale, partendo da un'aliquota dell'unità prelevata, secondo procedure concordate tra il SIT e il Centro Trapianti o Laboratorio di Processazione.

Le unità di CSE sono rilasciabili dal CP anche prima dell'esito delle indagini di legge, a fronte dei test di qualificazione biologica (HCV-Ab, HBs-Ag, HIV1,2-Ab, LUE, TRI-NAT) effettuati al donatore entro i 30 giorni precedenti la raccolta^{16,21,22,24,26,37,38} ed eventualmente ricontrollati (almeno per la TRI-NAT) nei giorni immediatamente precedenti l'inizio del condizionamento del ricevente (vedi punto 2.2).

Gli esiti di tutti gli esami effettuati, compresi quelli effettuati in concomitanza con la donazione devono essere comunicati al Centro Trapianti e/o al Laboratorio di Processazione appena disponibili.

9.4 Conservazione e trasporto

Per tutte le fasi che vanno dalla raccolta, alla processazione, all'utilizzo clinico, l'unità di CSE midollari e periferiche deve essere conservata a temperatura adeguata e secondo modalità che ne garantiscano il mantenimento delle caratteristiche biologiche e ne prevengano la contaminazione o la perdita delle CSE stesse, nel rispetto della normativa vigente e degli standard nazionali ed internazionali^{1,16,18,21,22,24,26,37,38}.

9.5 Tracciabilità e registrazione delle unità prelevate

Tutte le fasi del processo che va dalla donazione di CSE all'infusione nel ricevente dell'unità donata devono essere adeguatamente tracciate per garantire il controllo dell'intero processo, dal donatore al ricevente e viceversa.

Ciascuna struttura è responsabile della registrazione dei dati analitici dettagliati della fase che le compete^{1,16,20,21,22,24,26,27,37,38,39,52}.

A donazione avvenuta, il CP ne dà comunicazione:

- al CD/CVDF per la programmazione del follow-up del donatore;
- al Servizio Trasfusionale di riferimento, al quale invia i campioni di sangue periferico del donatore per la qualificazione biologica dell'unità, e un'aliquota dell'unità stessa per il ricontrollo del gruppo sanguigno.

Il SIT identifica la coppia donatore/ricevente e programma il regime trasfusionale, in accordo con il Centro Trapianti; inoltre provvede alla registrazione dell'unità sul registro di carico degli emocomponenti¹, indicando la data, l'ora, la sede della donazione e il CP-m o CP-p che ha effettuato la raccolta.

La comunicazione dell'avvenuta infusione delle CSE, con indicazione della data e dell'ora di infusione al ricevente deve pervenire al Servizio Trasfusionale di riferimento da parte del Centro Trapianti, al fine di garantire un adeguato regime trasfusionale e una appropriata valutazione di eventuali reazioni trasfusionali (vedi oltre).

10. Donazione di linfociti da donatore

In caso di richiesta da parte del Centro Trapianti di donazione di linfociti, il donatore deve essere sottoposto ad indagini anamnestiche complete e clinico-laboratoristiche finalizzate alla valutazione del rischio legato alla procedura di linfocitoafèresi, effettuate entro i 30 giorni precedenti la donazione, secondo i termini di legge^{16,21,22,24,26,37,38}.

Il donatore deve esprimere per iscritto il proprio consenso informato alla donazione^{21,22,24,26,37,38}.

In analogia a quanto previsto per la donazione di CSE, deve essere accertata nella donatrice l'assenza di gravidanza in atto prima della donazione e in tutti i donatori devono essere acquisiti gli esiti degli esami previsti dalla legge per le malattie trasmissibili, effettuati al momento della donazione o nei giorni immediatamente precedenti.

Il giudizio di idoneità viene espresso dal CD o CVDF, congiuntamente al CP-p.

La donazione avviene presso il CP-p secondo modalità operative analoghe a quelle previste per la donazione di CSE periferiche. L'intervallo di tempo tra la donazione di CSE e quella di linfociti deve avvenire nel rispetto dei tempi definiti dalla normativa trasfusionale tra due procedure di citofèresi/leucocitofèresi successive^{21,22}.

La gestione delle unità di linfociti segue un percorso analogo a quello descritto per le unità di CSE, in particolare relativamente a:

- identificazione;
- processazione;
- qualificazione biologica;
- conservazione e trasporto;
- tracciabilità e registrazione;
- notifica degli eventi/reazioni avverse gravi;
- follow-up.

11. 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 mesi³⁷ 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 anni²³ 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 crescita³⁷;
- 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^{46,47,54}.

12. 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^{16,18,20,24,26,27,28,37}.

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.

13. 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/linfociti 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^{18,17}.

Per la gestione dei donatori non familiari, la modulistica di riferimento è quella indicata dagli standard IBMDR³⁷.

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

14. Personale

Il personale addetto alle attività connesse con la gestione del donatore di CSE o di linfociti deve avere una qualifica professionale appropriata al ruolo che svolge, deve essere identificato nell'ambito di un organigramma nominale e funzionale e deve essere formato con le finalità di acquisite conoscenze, competenze e abilità in merito a^{1,16,18,21,22,24,26,37,38,39}:

- caratteristiche e utilizzo clinico delle CSE;
- valutazione del potenziale donatore;
- consenso informato alla donazione;
- gestione delle modalità di donazione;
- gestione dell'unità donata;
- gestione della modulistica, della tracciabilità e dell'archiviazione dei dati;
- gestione del follow-up del donatore;
- gestione degli eventi/reazioni avverse gravi.

15. Bibliografia

- 1) Accordo Stato Regioni del 10 luglio 2003: *Accordo tra il Ministero della Salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Linee-guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico dei progenitori emopoietici (CSE)"*.
- 2) 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"*.
- 3) Accordo Stato Regioni del 5 ottobre 2006, n. 2637: Conferenza Permanente per i rapporti tra lo stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano: *"Accordo tra lo stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano in materia di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso Registri e Banche Italiane ed estere"*.
- 4) Anderlini P, Champlin RE. *Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy individuals: recent findings and current challenges*. Blood, **111**(4), 1767, 2008. Review.
- 5) Anderlini P, Przepiorka D, Korbling M, Champlin R: *Blood stem cell procurement: donor safety issues*. Bone Marrow Transplantation, **21**, 35, 1998.
- 6) Anderlini P. *Effect and safety of granulocyte colony-stimulating factor in healthy volunteers*. Current Opinion in Hematology, **16**(1), 35, 2009, Review.
- 7) BCSH Blood Transfusion Task Force: *Guidelines for the collection, processing and storage of human bone marrow and peripheral stem cells for transplantation*. Transfusion Medicine, **4**, 165, 1994.
- 8) Beelen DW, Ottinger H, Kolbe K, Ponisch W, Sayer HG, Knauf W, Stockschlader M, Scheid C, Schaefer UM. *Filgrastim mobilisation and collection of allogeneic blood progenitor cell from adult family donors: first interim report of a prospective German multicenter study*. Annals in Hematology, **81**(2), 701, 2002.
- 9) Bell AJ, Hamblin TJ, Oscier DG: *Peripheral blood stem cells autografting*. Hematology Oncology, **5**, 45, 1987.
- 10) Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum F et al.: *Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilised by recombinant human granulocyte colony stimulating factor*. Blood, **85**, 1655, 1995.
- 11) Berenson RJ, Andrews RG, Bensinger WI et al.: *Antigen CD34-positive marrow cells engraft lethally irradiated baboons*. Journal of Clinical Investigation, **81**, 951, 1988.
- 12) Boo M, van Walraven SM, Chapman J, Lindberg B, Schmidt AH, Shaw BE, Switzer GE, Yang E, Egeland T. *Remuneration of hematopoietic stem cell donors: principles and perspective of the World Marrow Donor Association*. Blood, Oct 4, 2010.
- 13) Canales MA, Arrieta R, Gomez-Rioja R, Diez J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F. *Induction of a hypercoagulability state and endothelial activation by granulocyte colony-stimulating factor in peripheral blood stem cell donors*. Journal of Hematotherapy and Stem Cell Reserch, **11**(4), 675, 2002.

- 14) Cesaro S, Marson P, Gazzola MV, De Silvestro G, Destro R, Pillon M, Calore E, Messina C, Zanesco L. *The use of cytokine-stimulated healthy donors in allogeneic stem cell transplantation*. Hematologica **87**(8), 35, 2002.
- 15) de la Rubia J, de Arriba F, Arbona C, Pascual MJ, Zamora C, Insunza A, Martínez D, Paniagua C, Díaz MA, Sanz MA. *Follow-up of healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection. Results of the Spanish Donor Registry*. Haematologica, **93**(5), 735, 2008.
- 16) 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".
- 17) Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n.196: "Codice in materia di trattamento dei dati personali".
- 18) 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".
- 19) 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".
- 20) 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".
- 21) Decreto Ministeriale 03-03-2005: *Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti e successive modifiche*.
- 22) Decreto Ministeriale 03-03-2005: *Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti e successive modifiche*.
- 23) Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI: *Optimization of peripheral blood stem cell mobilisation*. Stem Cells, **13**, 1, 1995.
- 24) 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*.
- 25) Direttiva 2005/61 della Commissione Europea del 30 settembre 2005 che attua la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda *le prescrizioni in tema di rintracciabilità e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi*.
- 26) Direttiva 2006/17/CE della Commissione 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*.
- 27) Direttiva 2006/86/CE della Commissione 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*.
- 28) Dreger P, Suttorp M, Haferlach T et al.: *Allogeneic granulocyte colony stimulating factor mobilised peripheral blood progenitor cells for treatment of engraftment failure after bone marrow transplantation*. Blood, **81**, 1404, 1993.
- 29) Esmaeli E, Ahmadi MA, Kim S, Onan H, Korbling M, Anderlini P. *Marginal keratitis associated with administration of filgrastim and sargramostim in a healthy peripheral blood progenitor cell donor*. Cornea, **21**(6), 621, 2002.
- 30) Executive Committee of the World Marrow Donor Association: *Bone marrow transplant using volunteer donors. Recommendations and requirements for a standardized practice throughout the world*. Bone Marrow Transplantation, **10**, 287, 1992.
- 31) Falanga A, Marchetti M, Oldani E et al.: *Changes of hemostatic parameters in healthy donors administered G-CSF for peripheral blood progenitor cell (PBSC) collection*. Bone Marrow Transplantation, **17**, 72, 1996
- 32) Franklin IM: *Consensus Conference on Unrelated Donor BMT, 29-30 October 1996: its use in leukaemias and allied disorders*. Transfusion Medicine, **7**, 63, 1997.
- 33) Gianni AM, Siena S, Bregni M et al.: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation*. Lancet, **ii**, 580, 1989, **11**:1738, 1993.
- 34) Goldman JM for the WMDA Executive Committee: *A special report: bone marrow transplantation using volunteer donors. Recommendations and requirements for a standardized practice throughout the world -1994 update*. Blood, **9**, 2833, 1994.
- 35) Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, Greinix HT, Schmitz N, Favre G, Baldomero H, Niederwieser D, Apperley JF, Gratwohl A. *Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation*. Haematologica. **94**(1), 94, 2009.
- 36) Hölig K, Kramer M, Kroschinsky F, Bornhäuser M, Mengling T, Schmidt AH, Rutt C, Ehninger G. *Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors*. Blood, **114**(18), 3757, 2009.
- 37) IBMDR. Italian Bone Marrow Donor Registry. *Standard di funzionamento*. Revisione 2011 e successive revisioni.

- 38) JACIE – Joint accreditation committee–ISCT and EBMT. FACT-JACIE. International standard. *Standard for Haemopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation*. Fourth edition October 2008 e successive revisioni.
- 39) Legge 21 ottobre 2005, n°219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati.
- 40) Legge 6 marzo 2001, n. 52: „Riconoscimento del Registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo“.
- 41) Linee Guida per la raccolta di cellule staminali ai fini trapianto allogenico di midollo osseo. 2001, SIMTI, SIE, GITMO, SidE. Edizioni SIMTI.
- 42) Martinez JA, Picòn I, Carral A et al.: *Allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by G-CSF (filgrastim) for a second transplant in a patient with acute myeloid leukemia in relapse*. Bone Marrow Transplantation, **15**, 149, 1995.
- 43) McCullough J, Kahn J, Adamson J, Anderlini P, Benjamin R, Confer D, Eapen M, Hirsch B, Kuter D, Lazarus E, Pamphilon D, Stroncek D, Sugarman J, Wilson R. *Hematopoietic growth factors-use in normal blood and stem cell donors: clinical and ethical issues*. Transfusion, **48**(9), 2008, 2008.
- 44) Miller JP, Perry EH, Price TH, Bolan CD Jr, Karanes C, Boyd TM, Chitphakdithai P, King RJ. *Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program*. Biology of Blood Marrow Transplantation, **14**(9S), 29, 2008, Review.
- 45) Morrison AE, Green RHA, Watson DM, Franklin IM: *Evaluation and eligibility of HLA-identical sibling donors for stem cell/bone marrow donation*. Transfusion Medicine, **8**, 215, 1998.
- 46) Nicolini FE, Wattel E, Michallet AS, Bourgeot JP, Tremisi JP, Hequet O, Michallet M. *Long term persistent lymphopenia in hematopoietic stem cell donors after donation for donor lymphocyte infusion*. Experimental Hematology, **32**(11), 1033, 2004.
- 47) Novotny J, Kadar J, Hertenstein B, Schröder D, Petersen D, Arseniev L, Stangel W, Ganser A. *Sustained decrease of peripheral lymphocytes after allogeneic blood stem cell aphereses*. British Journal of Haematology, **100**(4), 695, 1998.
- 48) Ordemann R, Holig K, Wagner K et al.: *Acceptance and feasibility of peripheral stem cell mobilisation compared to bone marrow collection from healthy unrelated donors*. Bone Marrow Transplantation, **21**, 25, 1998.
- 49) Parkkali T, Volin L, Sirén MK, Ruutu T: *Acute iritis induced by granulocyte colony stimulating factor used for mobilisation in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor*. Bone Marrow Transplantation, **17**, 433, 1996.
- 50) Petersdorf EW. *The world marrow donor association: 20 years of international collaboration for the support of unrelated donor and cord blood hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplantation, **45**(5), 807, 2010.
- 51) Platzbecker U, Prange-Krex G, Bornhauser M, Koch R, Soucek S, Aikele P, Haack A, Haag C, Schuler U, Berndt A, Rutt C, Ehninger G, Holig K. *Spleen enlargement in healthy donors during G-CSF mobilisation of PBSCs*. Transfusion, **41**(2), 184, 2001.
- 52) Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, Rizzo JD, Leitman SF, Anderlini P, Haagenson MD, Kurian S, Klein JP, Horowitz MM, Confer DL. *Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: result of a prospective trial from the National Marrow Donor Program*. Blood, **113**(15), 3604, 2009.
- 53) Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM. *Weighing the risks of G-CSF administration, leukopheresis and standard marrow harvest: ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors*. Pediatric Blood Cancer, **46**(4), 422, 2006, Review.
- 54) Sato H, Shiobara S, Yasue S, Chuhjo T, Nakao S. *Lymphocyte collection for donor leucocyte infusion from normal donors: estimation of the minimum processed blood volume and safety of the procedure*. Vox Sanguinis, **81**(2), 124, 2001.
- 55) Sevilla J, González-Vicent M, Lassaletta A, Ramírez M, Pérez-Martínez A, Madero L, Díaz MA. *Peripheral blood progenitor cell collection adverse events for childhood allogeneic donors: variables related to the collection and safety profile*. British Journal of Haematology, **144**(6), 909, 2009.
- 56) Shaw BE, Ball L, Beksac M, Bengtsson M, Confer D, Diler S, Fechter M, Greinix H, Koh M, Lee S, Nicoloso-De-Faveri G, Philippe J, Pollichieni S, Pulsipher M, Schmidt A, Yang E, van Walraven AM; Clinical Working Group; Ethics Working Group of the WMDA. *Donor safety: the role of the WMDA in ensuring the safety of volunteer unrelated donors: clinical and ethical considerations*. Bone Marrow Transplantation, **45**(5), 832, 2010.
- 57) Siddiq S, Pamphilon D, Brunskill S, Doree C, Hyde C, Stanworth S. *Bone marrow harvest versus peripheral stem cell collection for haematopoietic stem cell donation in healthy donors*. Cochrane Database System Review, **21**(1), CD006406, 2009, Review.
- 58) Siena S, Bregni M, Brando B et al.: *Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. Blood, **74**, 1905, 1989.
- 59) Stroncek D, Clay ME, Petzoldt ML et al.: *Treatment of normal individuals with granulocyte-colony-stimulating factor: donor experiences and effects on peripheral blood CD34+ cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells*. Transfusion, **36**, 601, 1996.
- 60) Stroncek D, McCullough J: *Policies and procedures for the establishment of an allogeneic blood stem cell collection programme*. Transfusion Medicine, **7**, 77, 1997.

- 61) Stroncek D, Shawker T, Follmann D, Leitman SG. *G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors*. Transfusion, **43**(5), 609, 2003.
- 62) To LB, Roberts MM, Haylock DN et al.: *Comparison of hematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants*. Bone Marrow Transplantation **9**, 277, 1992.
- 63) Topcuoglu P, Arat M, Dalva K, Ozcan M. Administration of granulocyte-colony-stimulating factor for allogeneic hematopoietic cell collection may induce the tissue factor-dependent pathway in healthy donors. Bone Marrow Transplantation, **33**(2), 171, 2004.
- 64) Wiesneth M, Schreiner T, Friedrich W et al.: *Mobilization and collection of allogeneic peripheral blood progenitor cells for transplantation*. Bone Marrow Transplantation, **21**, 21, 1998.

TESTO ONLINE