



**XV CONGRESSO NAZIONALE DELLA
SOCIETA' ITALIANA DI EMAFERESI E
MANIPOLAZIONE CELLULARE**

**XVI CORSO DI AGGIORNAMENTO IN
EMAFERESI PER PERSONALE
INFERMIERISTICO E TECNICO**

**3° SIMPOSIO "CELLULE STAMINALI:
DALLA BIOLOGIA ALLA CLINICA"**

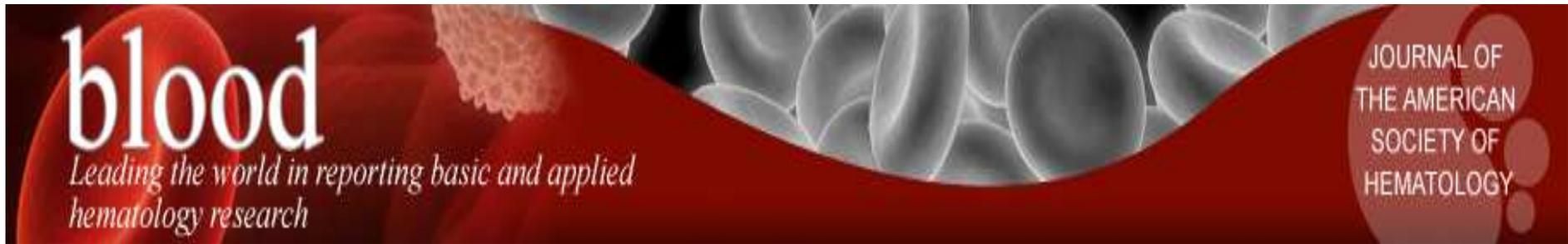
Torino, 9-12 novembre 2011
Centro Congressi Lingotto



Arruolamento del Donatore di Cellule Staminali Emopoietiche del sangue periferico (HPC-A)

C. Savignano, C. Rinaldi

*SOC Medicina Trasfusionale
Azienda Ospedaliero Universitaria
Udine*



25 years of peripheral blood stem cell transplantation

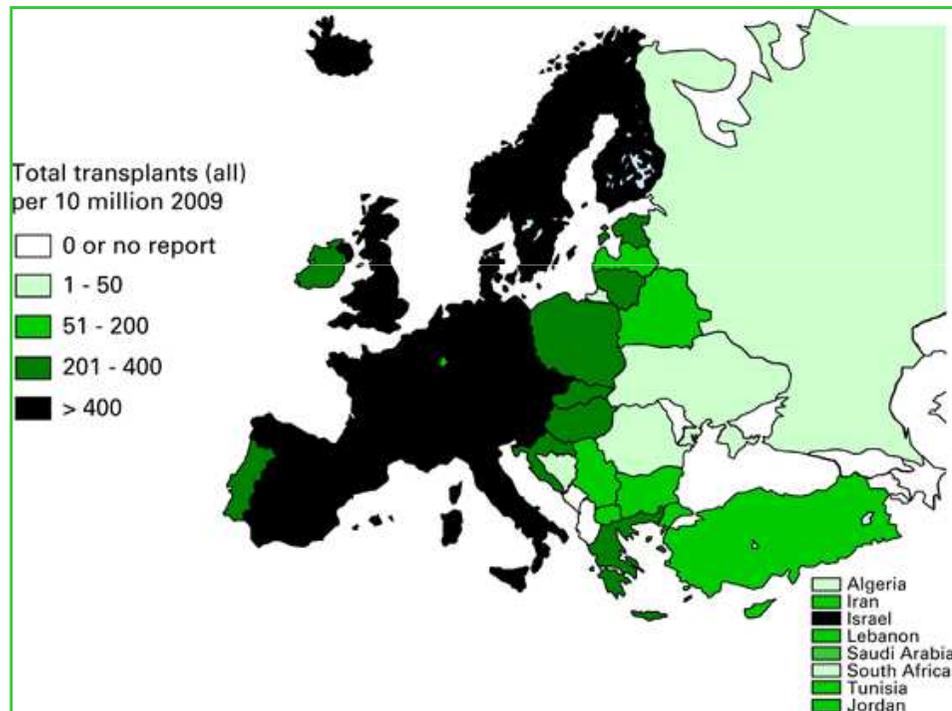
Martin Korbling and Emil J Freireich

Blood 2011, Published online before print April 1

SPECIAL REPORT

The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years

H Baldomero¹, M Gratwohl², A Gratwohl¹, A Tichelli¹, D Niederwieser³, A Madrigal⁴ and K Frauendorfer², for the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT



624 transplant centers

43 countries

31322 Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT)

28.033 first transplants

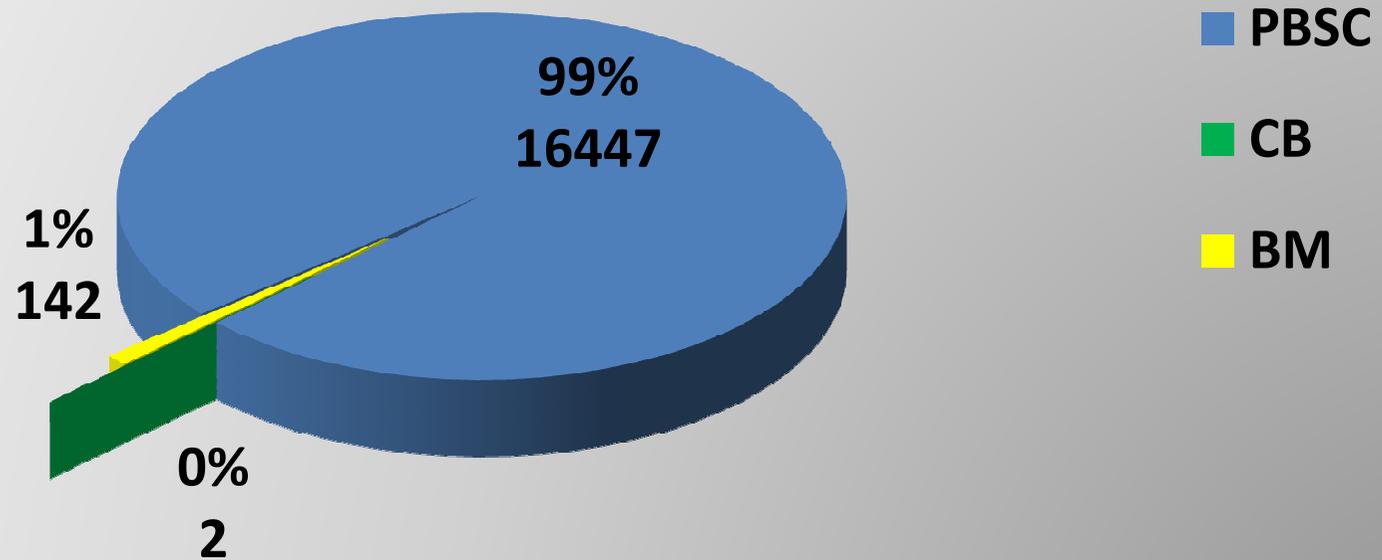
41% Allogeneic

59% Autologous

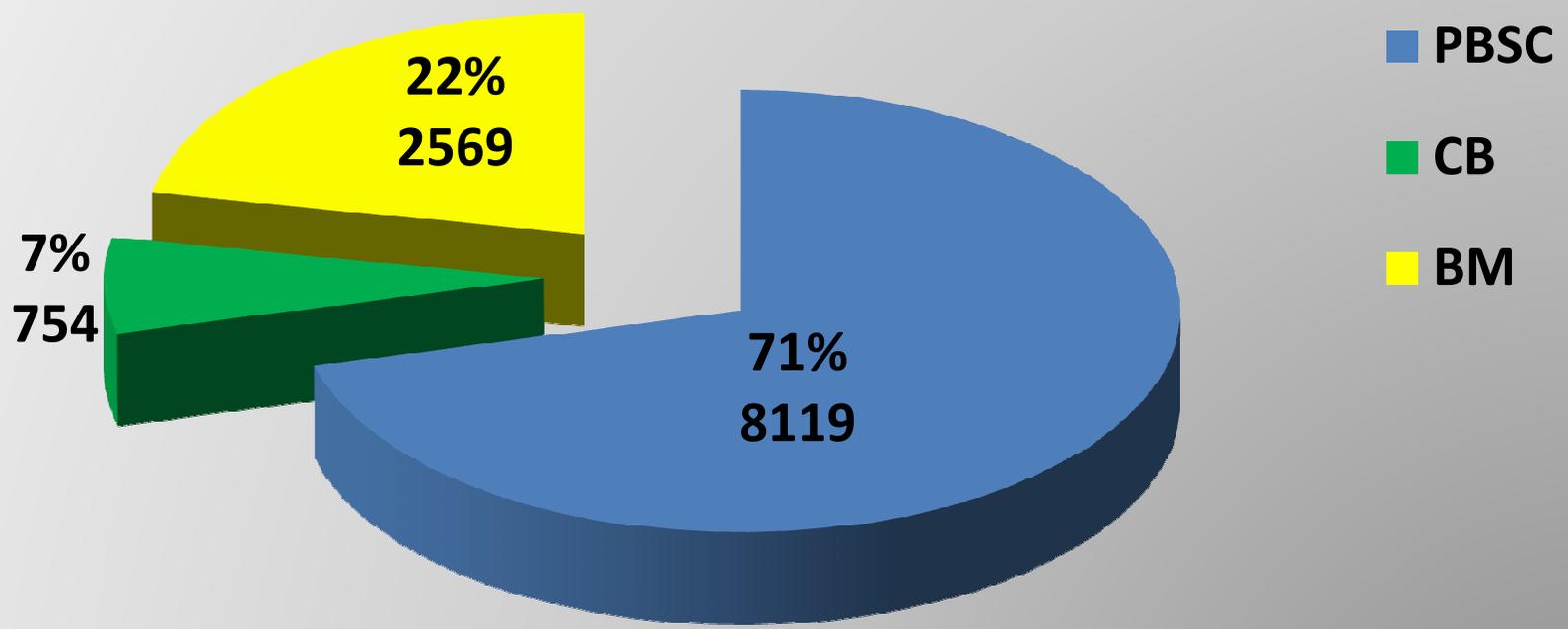
SPECIAL REPORT

The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years

H Baldomero¹, M Gratwohl², A Gratwohl¹, A Tichelli¹, D Niederwieser³, A Madrigal⁴ and K Frauendorfer², for the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT



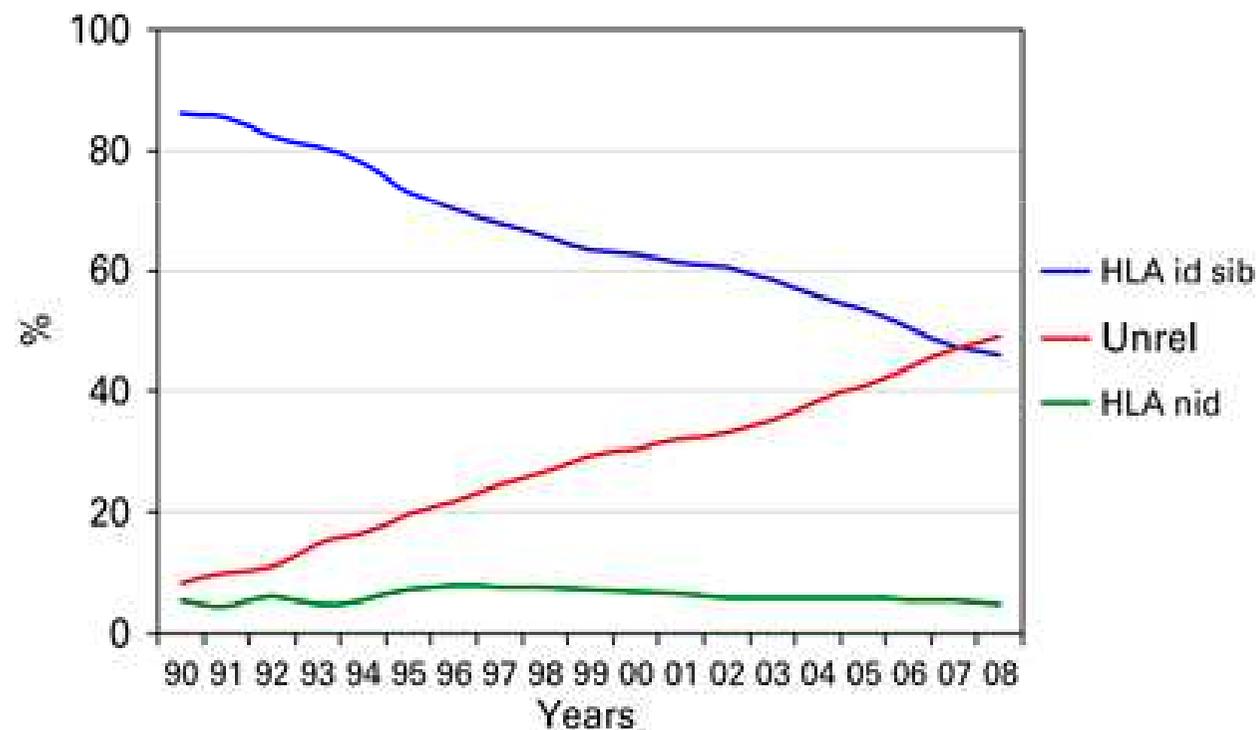
The EBMT activity survey 2009: proportion of stem cell source for allogeneic HSCT



Baldomero H et Al, BMT 2011

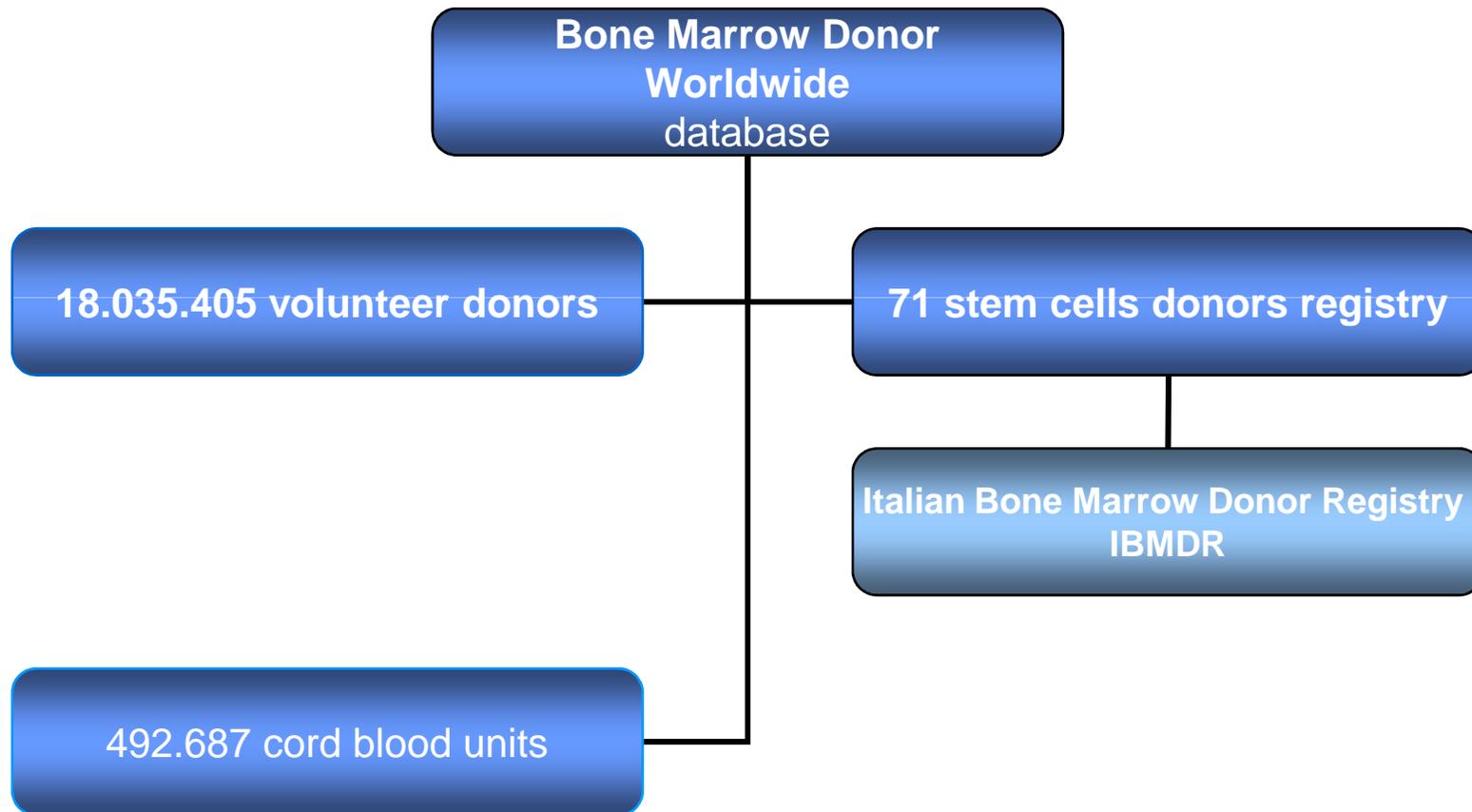
The EBMT activity survey 2009: Allogeneic HSCT

n° totale procedure 12.240: 49 % da donatore FAM
51% da donatore MUD



Relative proportion of donor type for allogeneic HSCT
from 1990 to 2008

Matched Unrelated Donor (MUD)



Gestione del donatore di CSE

Aspetti normativi e Standard di riferimento

LEGGI NAZIONALI	Legge 52/2001 (IBMDR) Accordo Stato Regioni Luglio 2003 Legge 210/2005 DM 3 marzo 2005 D Lgs 191/2007 D Lgs 16/2010
DIRETTIVE EUROPEE	Direttiva 2004/23/CE Direttiva 2006/17/CE e2006/86/CE
STANDARD NAZIONALI	IBMDR CNS/CNT
STANDARD INTERNAZIONALI	JACIE (4° Edition, October 2008) World Marrow Donor Association

L 219/05

Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati

art. 2: “...la presente legge disciplina (..) le attività riguardanti il dono del sangue, la **raccolta** di sangue intero, degli emocomponenti e delle **cellule staminali emopoietiche autologhe, omologhe e cordonali...**”

“...il frazionamento con mezzi fisici semplici; la **validazione**, la **conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti**”

DM

03-03-05

Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti

art 1, comma 2: “ ... la più elevata qualità possibile del sangue e dei suoi prodotti, ***in rapporto alla sicurezza del donatore e del ricevente.***”

art 4, comma 2

- ***accertamento dell'identità*** del candidato donatore e compilazione del questionario
- ***valutazione delle condizioni generali di salute*** del candidato donatore
- ***accertamento dei requisiti fisici*** per l'accettazione
- ***definizione del giudizio di idoneità*** alla donazione
- ***acquisizione del consenso informato*** alla donazione e ***trattamento dei dati personali***

Allegato 3: ***criteri di esclusione permanente e temporanea*** del candidato donatore ***ai fini della protezione della sua salute***

Allegato 4: ***criteri di esclusione permanente e temporanea*** del candidato donatore ***ai fini della protezione del ricevente***

Direttiva
2006/17/CE
08-02-2006

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

Allegato I: *criteri di selezione dei donatori* di tessuti e/o cellule (eccettuati i donatori di cellule riproduttive)..

Allegato II: *esami di laboratorio richiesti per i donatori* (eccettuati i donatori di cellule riproduttive..).

Allegato IV: procedure relative alla *donazione e all'approvvigionamento* di tessuti e/o cellule e *ricevimento* presso l'istituto dei tessuti

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.

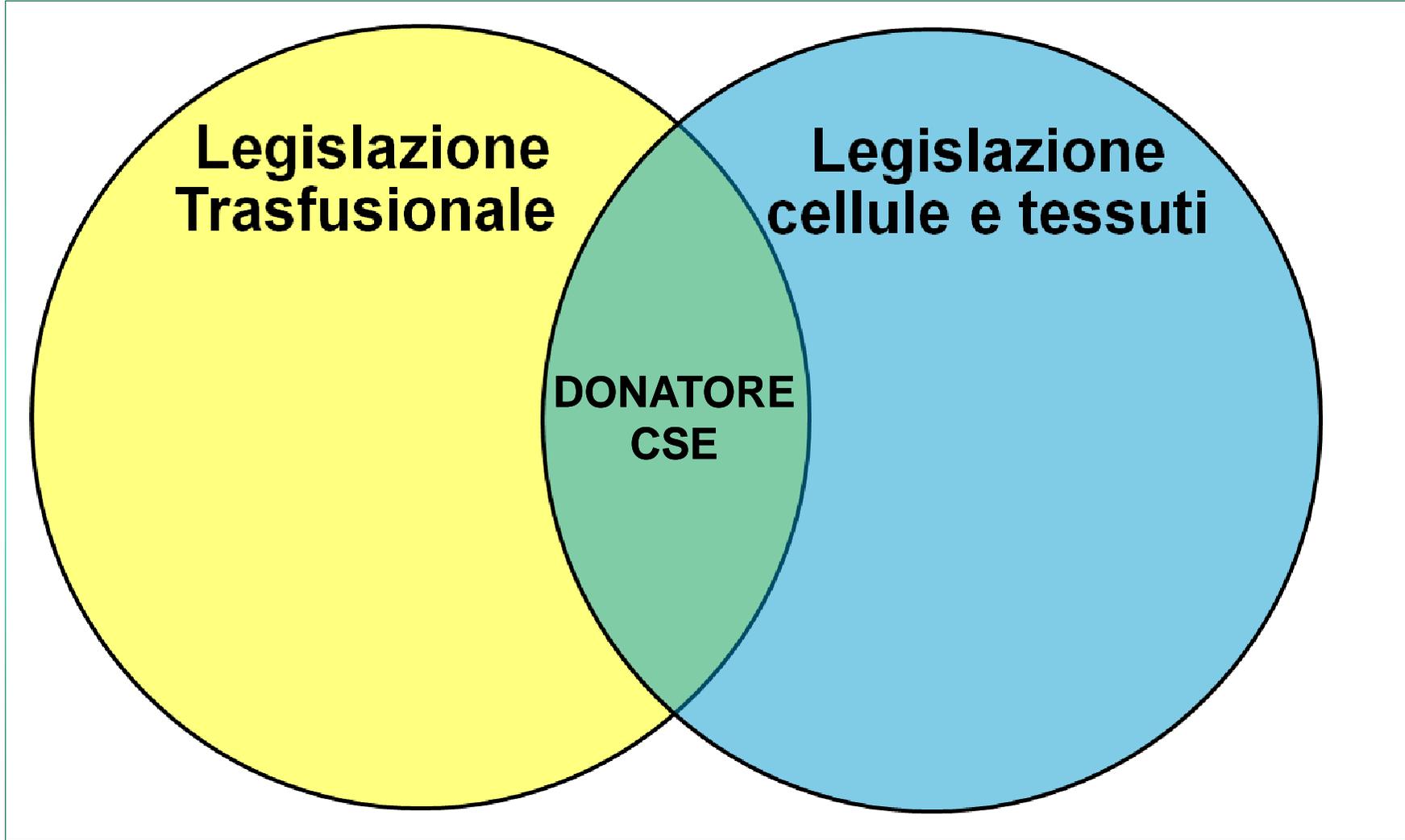
Art. 4

Criteri di selezione dei donatori

1. Il responsabile dell'organizzazione per l'approvvigionamento o dell'istituto dei tessuti garantisce che la selezione dei donatori sia effettuata in conformità ai criteri di selezione di cui:

- a) all'allegato I per i donatori di tessuti e cellule;
- b) all'allegato III per i donatori di cellule riproduttive.

2. **Per i donatori di cellule staminali emopoietiche midollari** e periferiche, ivi incluse quelle da sangue cordonale, si applicano anche le disposizioni previste dalla normativa vigente in materia di attività trasfusionali e di trapianto di midollo.



**Legislazione
Trasfusionale**

**Legislazione
cellule e tessuti**

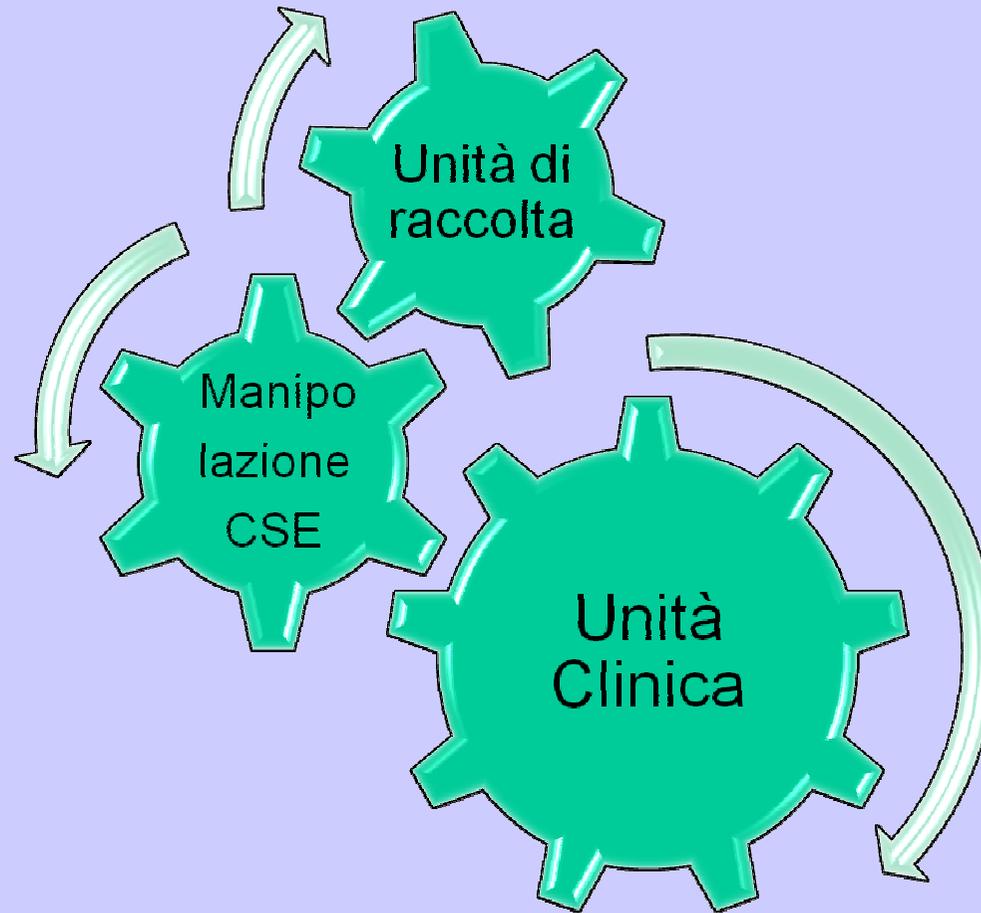
**DONATORE
CSE**

Gestione del donatore di CSE

Organismi autorizzativi

OBBLIGATORI	Regioni: Autorizzazione/Accreditamento dei Servizi trasfusionali
	CNT/CNS: Programma di Certificazione dei Centri di raccolta, processazione, conservazione e distribuzione, cellule staminali emopoietiche (CSE)
	IBMDR (Cp-p, CD) EFI (laboratori di tipizzazione tissutale)
FACOLTATIVI	JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT) , 4° Edition, October 2008
	ISO/JCI

Accreditamento Jacie Programma Trapianti CSE



INTERNATIONAL STANDARDS FOR CELLULAR
THERAPY PRODUCT COLLECTION,
PROCESSING, AND ADMINISTRATION



Fourth Edition
October 2008

Part B: CLINICAL PROGRAM STANDARDS

- B1 General
- B2 Clinical Unit
- B3 Personnel
- B4 Quality Management
- B5 Policies and Procedures
- B6 Donor Selection, Evaluation, and Management**
- B7 Therapy Administration
- B8 Clinical Research
- B9 Data Management

Part C: CELLULAR THERAPY PRODUCT COLLECTION STANDARDS

- C1 General
- C2 Collection Facility
- C3 Personnel
- C4 Quality Management
- C5 Policies and Procedures
- C6 Donor Evaluation and Management**
- C7 Labels
- C8 Process Controls
- C9 Cellular Therapy Product Storage
- C10 Cellular Therapy Product Transportation and Shipping
- C11 Records
- C12 Direct Distribution to Clinical Program

Donatore di HPC

Donatore Volontario (Standard IBMDR punto 11.1)

I donatori di CSE sono cittadini maggiorenni che, dichiarata la disponibilità alla donazione volontaria e gratuita di CSE a favore di qualsivoglia paziente del mondo, giudicati idonei e tipizzati per HLA, sono stati iscritti nel Registro Nazionale. Permangono nello stato di potenziali donatori sino alla donazione o al raggiungimento dell'età massima stabilita (55 anni) per la permanenza nel Registro.

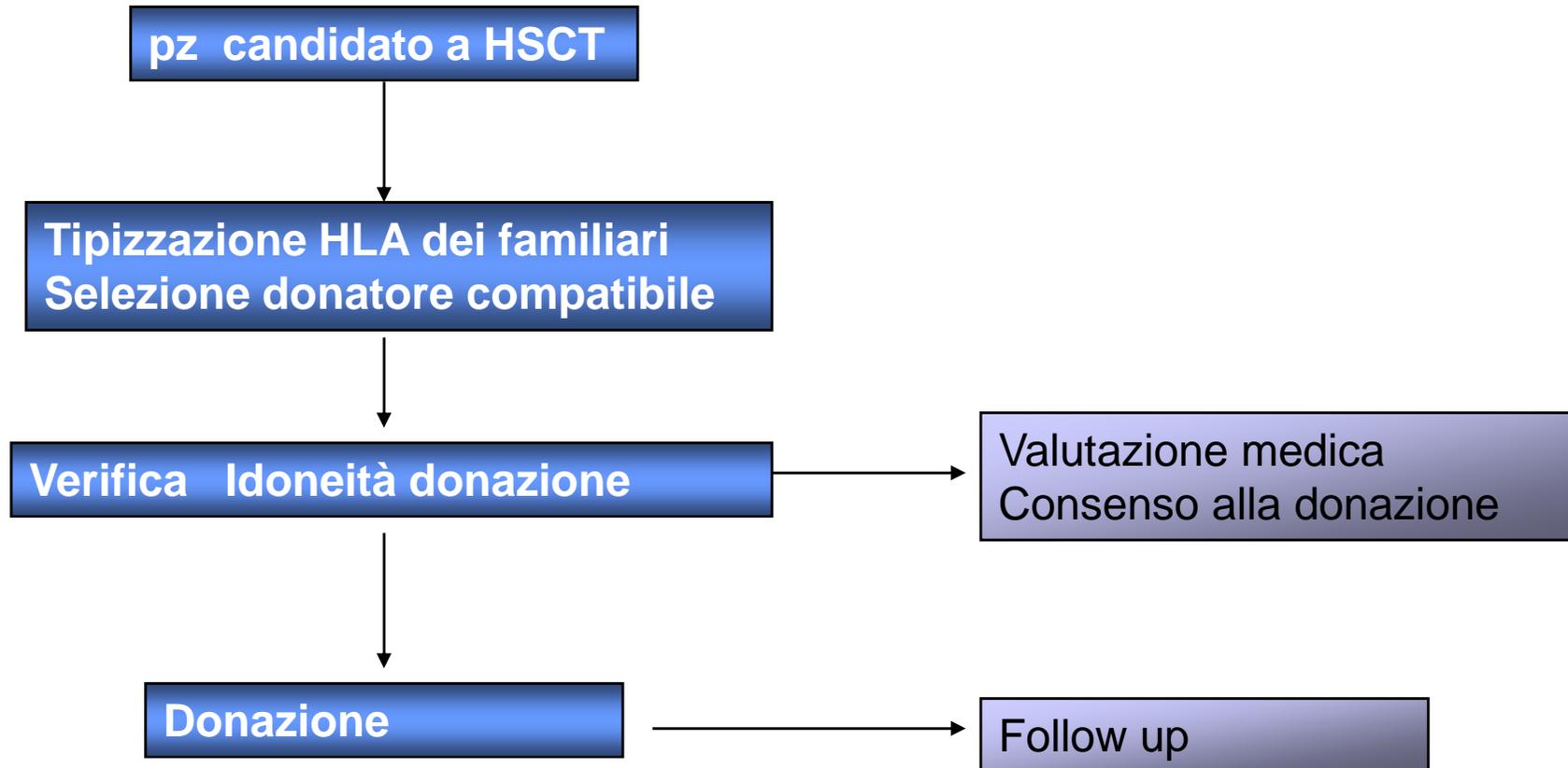
Donatore Familiare

familiare (fratello) HLA Identico/Compatibile, idoneo alla donazione
familiare (genitore) aplotipo identico, idoneo alla donazione

Il percorso del donatore volontario



Il percorso del donatore familiare



Il donatore di CSE da sangue periferico (HPC-A)

Passato

- Donatore esclusivamente allogenico familiare (fino al 2005)
- Donatore gestito totalmente dal CT (in alcuni casi anche la raccolta)
- Donatore familiare “subordinato” al ricevente
- Donazione “safe” .
Rischio accettabile per il donatore

Presente futuro

- Donatore di “emocomponenti” (autologo,allo familiare e volontario)
- Pari dignità e tutela della sicurezza di Donatore e Ricevente
- Valutazione dei Rischi del D
- Donazione: rischio piccolo ma definito di complicanze severe a breve e lungo termine
- Follow up a lungo termine

Valutazione idoneità del donatore:obiettivi

1. Garantire la sicurezza del Donatore prima, durante e dopo la donazione
2. Proteggere il ricevente da malattie trasmissibili con il graft (infettive, neoplastiche, autoimmuni, genetiche)
3. Assicurare la “qualità” del prodotto cellulare

Donatore di HPC-A

Verifica Idoneità alla donazione

- Valutazione clinica/laboratoristica e strumentale
- Valutazione dei rischi
- Consenso informato
- Giudizio di idoneità

Criteri di Idoneità del Donatore di CSE

Standard I.B.M.D.R (febb.2011)

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

11.3.7 Il volontarioper poter adire alla donazione di CSE da sangue periferico, deve:

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

Idoneità del Donatore di CSE

Standard I.B.M.D.R (febb.2011) 11.6.3.1 e 11.6.3.2

Indagini di laboratorio emocromo completo, VES, azotemia, glicemia, reatininemia, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, fosfatasi alcalina, gamma-GT, uricemia, sideremia, transferrina, ferritina, ferro capacità legante transferrina, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, Ca, Cl, Na, K, CPK, LDH, colinesterasi e numero di dibucaina, tempo di Quick, PTT, fibrinogeno, proteinemia totale ed elettroforesi delle proteine, complementemia: C3 - C4, esame urine completo,

Gruppo ABO e Rh

Marcatori di malattie infettive anti-HAV IgG e IgM, HBsAg*, anti-HBs, anti-HBcAg, anti-HBeAg, anti-HCV*, anti-HIV*, anti-CMV IgG e IgM, toxotest IgG e IgM, sierodiagnosi per la sifilide*, HCV NAT*, HIV NAT*, HBV NAT* e, solo in popolazione a rischio, HTLV 1 e 2 * *nei 30 gg precedenti la donazione*

Test di gravidanza (ripetuto nei 7gg precedenti la donazione)

Esami strumentali/visite: Ecg, Rx torace, Ecocardiogramma, Ecotomografia addome superiore (valutazione della milza); Visita cardiologia

Screening coagulativo per trombofilia: ATIII, proteina C, proteina S e omocisteina; indagini sulle mutanti Leiden del fattore V e 20210A della protrombina (in caso di anamnesi personale e/o familiare positiva)

Screening per HbS

DECRETO LEGISLATIVO 25 gennaio 2010 , n. 16

ALLEGATO II

ESAMI DI LABORATORIO RICHIESTI PER I DONATORI
(Articolo 5, comma 1)

1. Test di laboratorio

Esami entro 30 giorni dalla raccolta CSE

1.1. Il donatore di cellule e/o tessuti e' sottoposto almeno ai
seguenti test:

Anti-HIV-1,2

HBsAg

Anti-HBc

Anti-HCV Ab

Sifilide , come indicato al punto 1.4.

**I Laboratori che effettuano controlli devono
essere accreditati a tal fine ed i test validati**

1.2. L'esame degli anticorpi HTLV-I e' effettuato sui donatori
che vivono in aree ad alta incidenza del virus o ne sono originari o
i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i
genitori del donatore siano originari di tali aree.

1.3. Se il test degli anticorpi anti-HBc risulta positivo e
quello dell'HBsAg negativo, sono necessarie ulteriori indagini con
una valutazione dei rischi per decidere l'idoneita' per uso clinico.
Per le cellule staminali emopoietiche midollari e periferiche e
cordonali, la ricerca di anticorpi anti - HBc non e' indispensabile
nel caso in cui venga effettuato il test NAT per HIV, HBV e HCV, come
previsto dalla normativa vigente.

Idoneità

Responsabilità nella valutazione del donatore

Donatore volontario: medico del CD/CP-p (non coinvolto nella cura del ricevente) (*standard IBMDR/WMDA*)

11.6.3 Valutazione medica

Il CD ha la primaria responsabilità della tutela del donatore, della valutazione della sua idoneità e dell'individuazione di eventuali affezioni che potrebbero essere trasmesse con l'infusione di CSE. La valutazione medica deve essere eseguita da un medico che non è membro del team che ha in cura il paziente.

Donatore familiare: responsabilità non definita, spesso medico del team trapianti coinvolto nella cura del ricevente.

Rischi di tale gestione :

- valutazione del Donatore non obiettiva (Medico focalizzato sui bisogni del ricevente)
- riluttanza del D ad esprimere rifiuto alla donazione, timori, ansie
- omissione da parte del D di comportamenti a rischio/ condizioni cliniche causa di inidoneità (D fortemente motivato)

Management of related donor care: a European survey

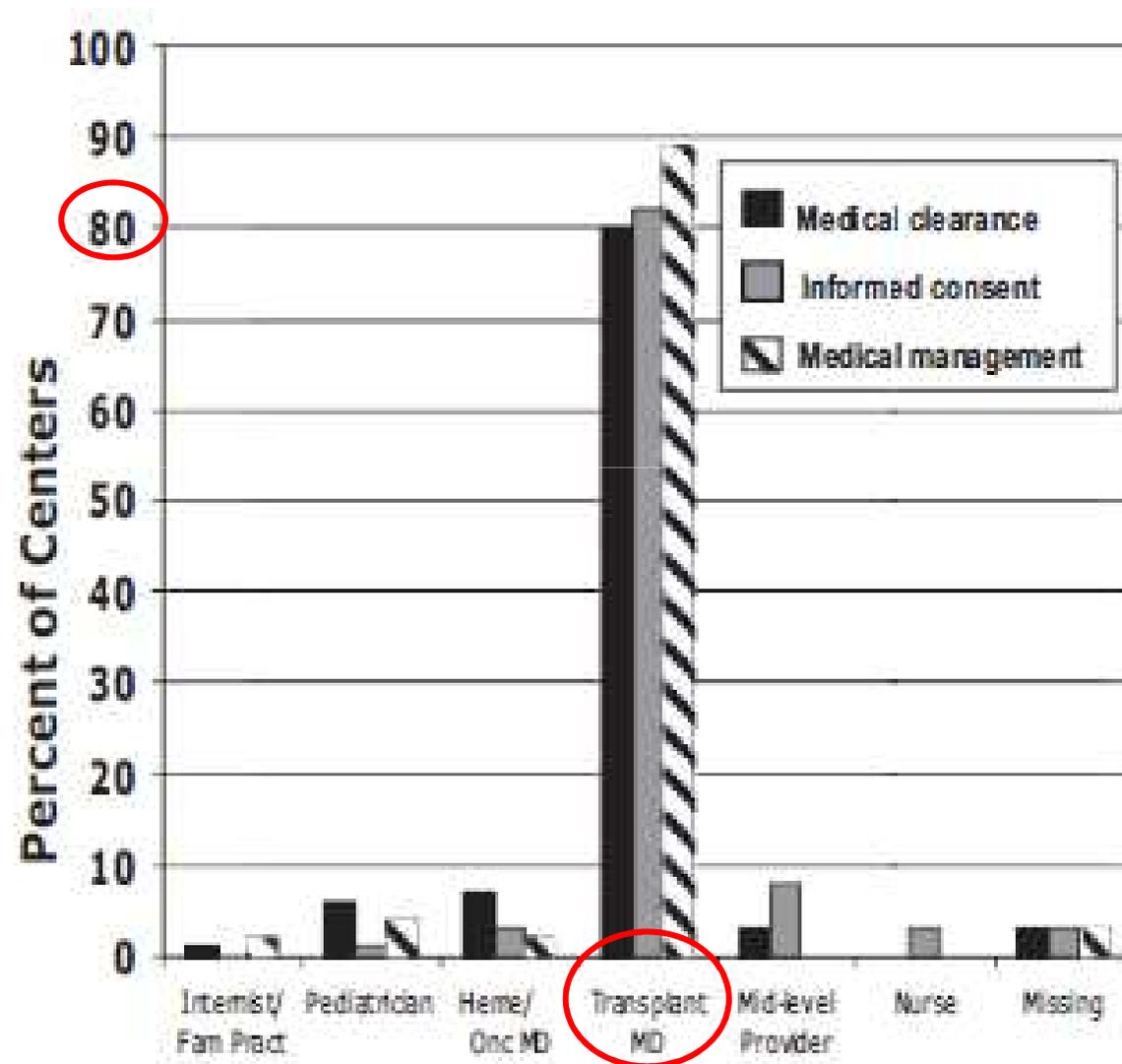
Clare S et Al, *BMT* (2010) 45, 97–101

on behalf of the Research Sub-committee of the EBMT Nurses Group

Related donor informed consent

Intervention/Action	Number	Percentage (%)
Transplant doctor	33	52
Doctor not involved in recipient care	16	25
Transplant team nurse/other	2	3
No respons	2	3
Doctor+nurse not involved in recipient care	2	3
Doctor+nurse from the transplant team	6	10
Transplant doctor+nurse not involved in recipient car	2	1
Doctor not involved in recipient care+ transplant nurse	2	1

Personale responsabile della gestione del donatore valutazione su 88 Programmi Trapianto adulti e pediatrici USA



O'Donnel V, Blood 2010, 115p.5097

Idoneità

Responsabilità nella valutazione del donatore

Standard JACIE 5th Edition (2012) (applicati ad entrambe le tipologie di D allogeneici):

D6.3.1.2 Allogeneic donor suitability should be evaluated by a physician who is not the physician of the recipient.

B6.2.4.1 e D6.2.4.1 Informed consent from allogeneic donors should be performed by licensed physicians or other healthcare providers other than the potential recipients' primary physician

Deroghe ai criteri di idoneità standard

Donatori IBMDR : non previste

Donatori familiari: attuabili nel rispetto e tutela della salute di donatore e ricevente allorchè si configurino le seguenti condizioni:

- documentata urgenza clinica di effettuazione del trapianto
- assenza di sorgenti alternative CSE reperibili con tempistica utile per il ricevente

C6.6.3 Collection of a cellular therapy product from an ineligible allogeneic donor shall require documentation of urgent medical need that includes the rationale for the selection and documentation of the informed consent of the donor and the recipient.

Standard Jacie 4th Ed.

Gestione del donatore “in deroga”

Deroghe più comuni nel D familiare

Età

Accessi vascolari periferici non idonei

Positività HBV, HCV

Patologie pregresse

Consenso alla donazione

Il D deve esprimere preventivo assenso alla comunicazione di dati clinici inerenti il suo stato di salute al ricevente.

Consenso alla donazione in cui si espliciti chiaramente :

1. documentata urgenza clinica di effettuazione del trapianto
2. assenza di sorgenti alternative di CSE reperibili con tempistica utile al ricevente
3. situazione di deroga ai requisiti di idoneità previsti dalla normativa vigente

Tale consenso va firmato dal D e anche dal ricevente qualora la condizione patologica del donatore possa essere trasmessa o influire sullo stato di salute del ricevente stesso (es.: Donatore HBsAg/HCV POS, Donatore con pregressa malattia neoplastica).

Related vs Unrelated Donor

	RELATED DONOR	UNRELATED DONOR
AGE LIMIT	Unlimited (0-... yrs)	Limited (18-55/60yrs)
DONOR ELIGIBILITY	Comorbidities accepted	Healthy donor
NUMBER OF DONATIONS	Unlimited	Limited
MAX.VOLUME/DONATION	Often Unlimited	Limited
CONFLICT of INTEREST	Possible	Absent
EVALUATION /FOLLOW UP	Lack of standardization Loss of follow up	Standardized Guidelines

I Rischi del Donatore di CSE

I Rischi del Donatore di CSE

Sono correlati:

- Impiego del fattore di crescita granulocitario per la mobilizzazione
(G-CSF 10µg/kg/die per 4-5 gg consecutivi)
- Complicanze della procedura aferetica

To understand RISKS – Sources of data

1. RCTs comparing adverse events for donors randomised to PBSC or BM
(Siddiq et al., Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009, Issue 1)
2. HSC donor Registries: essential source of donor outcome data (most concerning unrelated donors, a few both MUD and related donors)

Pulsipher MA et al., BLOOD 2009, 113(15):3604-11

Miller JP et al., BBMT 2008, 14:29-36

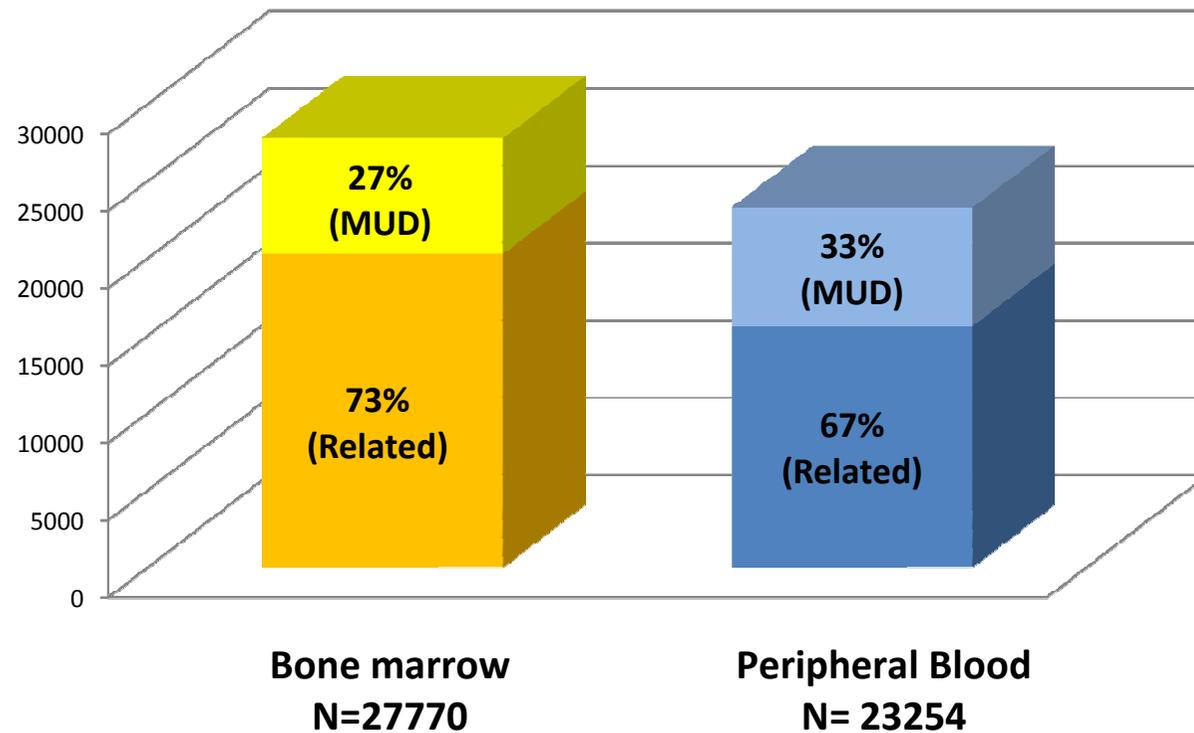
Halter J et al., HAEMATOLOGICA 2009, 94:94-101

Holig K., Blood 2009; 114: 3757-3763

Jan Styczynski, ESH Dec 2009

EBMT analysis : 51,024 first stem cell donations (1993 – 2005)

1. Serious Adverse Events (SAE) within 30 days of donation
2. Donor fatalities within 30 days of donation
3. Hematologic malignancies at any time post donation



Halter, J. et al. Haematologica 2009;94:94-101

Severe Adverse Events (SAE)

Cardiovascular event or splenic rupture within 30 days of donation and necessitating hospitalization.

	BM	PB	Total
SAE	12	25	37
Per 10.000 first transplants	4.32 (98%CI 2,24-7.55)	10.72 (95%CI 6.97-15.85)	7.25 (95% CI 5.11-9.99)

p < 0,05

Severe adverse events among 51,024 stem cell donations.

Stem cell source event	N.	Bone marrow Comment	N.	Peripheral blood Comment
<i>Cardiovascular</i>				
Myocardial infarction			2	
Cardiac arrest	4	All during or shortly after harvest		
Supraventricular arrhythmia			1	Probably related to catheter. Needed transesophageal stimulation
Severe hypertension	2	Former normotensive donors	1	Required treatment for 1 month post-donation in a former normotensive donor
<i>Thromboembolic</i>				
PE/DVT			7	Between day -2 and day 30 of harvest. Three events occurred before day 0
Stroke	1	Due to HIT antibodies		
<i>Pulmonary complications</i>				
TRALI			1	Due to priming the cell separator with erythrocyte concentrates (pediatric donor)
Lung edema	1	At the end of anesthesia after two donations within 1 month. Needed mechanical ventilation for 24h.		
<i>Hemorrhage</i>				
Subdural hematoma			1	Day 21 after donation
Unspecified	1	Recovered after transfusion of four units of red blood cells	1	Hemorrhage from femoral artery after insertion of central venous catheter
<i>Seizures</i>				
			1	Due to severe electrolyte disorder during apheresis
<i>Splenic rupture</i>				
			5	
Unspecified	3		5	
Total	12		25	

PE/DVT: pulmonary edema/deep vein thrombosis; HIT: heparin-induced thrombocytopenia; TRALI: transfusion-related acute lung injury.

EBMT analysis - Donor Fatalities

Any death within 30 days of donation

	BM	PB	Total
Death within 30 days	1	4	5
Per 10.000 first transplants	0.36 (95% CI 0.01-2.01)	1.72 (95% CI 0.05-4.40)	0.98 (95% CI 0.32-2.29)

n.s.

EBMT analysis : donor Fatalities

Characteristics of donors who died within 30 days after stem cell donation.

Donor number	Age (years)	Sex	Mode of harvest	Mobilization	Number of harvest days	Died on day	Donor-recipient relationship	Cause of death
1	38	Male	BM	n.a.	1	15	Related	Massive pulmonary embolism after diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism on day 7. Antithrombin III deficiency was later diagnosed in the family but was unknown at the time of donation
2	67	Male	PB	G-CSF	2	29	Related	Subarachnoid hematoma on day 1. Died on day 29.
3	43	Male	PB	G-CSF	2	15	Related	Cardiac arrest (no autopsy). Risk factors: arterial hypertension, heavy smoker
4	52	Male	PB	G-CSF	2	17	Related	Cardiac arrest Risk factor: smoker
5	27	Male	PB	G-CSF	1	0	Related	Cardiac arrest after human error (see text). Resuscitation unsuccessful

All fatalities in males, related, adult donors

EBMT analysis - Hematologic Malignancies

Any hematologic malignancy (myeloid or lymphoid) which occurred at any time post donation.

	BM	PB	Total
Hematologic Malignancies	8	12	20
Per 10.000 /person years	0.40	1.2	---

Observed incidence rates not significantly different from the expected ranges for an age and sex-adjusted general population.

Table 3. Hematologic malignancies observed in 51,024 stem cell donors.

Donor number	Age	Sex	Relationship	Mode of harvest	Mode of mobilization	Number of donations	Diagnosis	Interval between donation and diagnosis	Treatment	Outcome	Duration of follow-up
06	20	F	Unrelated	BM	–	1	AML M2	1y6m	Allogeneic HSCT	Alive in CR	2y
07	n.r.	F	Syngenic twin	BM	–	1	AML M1	12y	n.r.	n.r.	n.r.
08	n.r.	M	Sibling	BM	–	1	T-ALL	12y2m	n.r.	Died	n.a.
09	1	M	Sibling	BM	–	1	B-ALL	10m	Chemotherapy	Alive in CR	6y
10	n.r.	n.r.	Sibling	BM	–	1	NHL low grade (follicular)	6y	Radiotherapy	Alive in CR	n.r.
11	53	M	Sibling	BM	–	1	DLBCL	4m	Chemo/ radiotherapy	Died from lymphoma	8y
12	n.r.	n.r.	n.r.	BM	–	n.r.	Lymphoma	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
13	57	F	Sibling	BM	–	1	Nasopharyngeal plasmacytoma	7m	Radiation, surgical resection	Alive in CR	10y
14	34	F	Sibling	PB	G-CSF	1x2	AML	2y8m	Chemotherapy/ allogeneic HSCT	Alive in CR	1y
15	38	F	Sibling	PB	G-CSF	1x2	ALL	1y5m	Chemotherapy	Died in induction	na.
16	47	F	Sibling	PB	G-CSF	1	MPN	4y3m	n.r.	n.r.	n.r.
17	n.r.	n.r.	Sibling	PB	n.r.	n.r.	CLL (familial?)	several years	n.r.	n.r.	n.r.
18	25	n.r.	Sibling	PB	n.r.	1	NHL low grade	9m	Chlorambucil	Alive in CR	3y3m
19	45	F	Sibling	PB	G-CSF	1(BM)*	NHL low grade	7y3m	Chemotherapy	Alive in CR	9m
20	41	M	Sibling	PB	G-CSF	1x2	DLBCL	4y3m	Chemotherapy	Alive in CR	4y
21	28	M	Sibling	PB	G-CSF	1	HD	1y	Chemotherapy	Alive	2y
22	68	M	Sibling	PB	G-CSF	1	Splenic maginal zone lymphoma	7y	none	Alive	1y
23	n.r.	n.r.	n.r.	PB	n.r.	n.r.	Malignancy not specified	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
24	n.r.	n.r.	n.r.	PB	n.r.	n.r.	Malignancy not specified	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
25	n.r.	n.r.	n.r.	PB	n.r.	n.r.	Malignancy not specified	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

*No apheresis due to intolerance after completion of G-CSF mobilization, donor finally underwent BM harvest. AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; MPN: myelo-proliferative neoplasm; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HD: Hodgkin's disease; CR: complete remission.

EBMT analysis

Estimate RISKS for hematopoietic stem cell donors

Event	Risk = Incidence
Serious Adverse Event*	1 : 1500 1 : 1000 PB donation 1 : 2500 BM donation
Hematologic malignancy	1 : 3000
Fatal complications	1 : 10.000

** Underreporting is likely*

Neoplasie ematologiche nei donatori di PBSC

- *Makita K, BMT, 2004* : AML in a healthy sibling donor (female 61y) 14 months after G-CSF primed PB harvest for a sibling with multiple mieloma.
- *Bennet CL, BJH, 2006* RADAR project : 2 cases of AML in healthy sibling donors 4 and 5 years after PBSC donation.
- *Hsia CC, BMT, 2008*: AML in a healthy sibling donor (male, 39y) 4,6 y after G-CSF mobilization.

***Family members have an increased risk
of hematologic malignancies***

Studies in patients treated with G-CSF

- **Severe congenital neutropenia:** in patients with CSN who received G-CSF increased risk of MDS/AML. The risk increased with the cumulative dose of G-CSF received. Risk attributable to G is unknown, because CSN patients have a known predisposition to develop MDS/AML
(Rosemberg PS, *Blood* 2006)
- **Cyclical Neutropenia:** no increase in MDS/AML after G treatment.
(Dale DC, *Am J Hematol* 2003)
- **Breast cancer :** increased incidence of MDS/AML in patients who received G-CSF support compared to patients who did not (1,8% vs 0,7%).
(Hershman D, *J Natl Canc Inst* 2007)
- **Sepsis in neonates:** a two years follow up of 24 neonates treated with G-CSF for sepsis found no cases of leukemia.
(Rosenthal J, *J Pediatr* 1996)

G-CSF effects on chromosomal integrity Laboratory observations in healthy donors

Nagler et al., Exp Hematol, 2004 : peripheral blood lymphocytes in G-CSF mobilized donors: loss of synchrony in allelic replication (transient) and aneuploid cell clones (persistent for 9 months).

Kaplinsky et al., BMT, 2003 : tetraploidy in 0,6% differentiated myeloid cells in the peripheral blood of G-CSF treated donors (lasting less than 30 days). All CD 34+ cells normal.

Shapira et al., Am J Hematol, 2003 : increase in de novo DNA synthesis (as marker of DNA destabilization) at day 5 in healthy PBSC donors (normalized by 1 month)

Table 4 Number of hematologic malignancies reported in G-CSF-primed PBSC donors in major registries in the United States and Europe

<i>Registry</i>	<i>Number of PBSC donors</i>	<i>Number of hematologic malignancies reported</i>	<i>Data limitation</i>
EBMT (Europe)	23 000	2	Nonmandatory reporting, limited data elements
NMDP (United States) ⁴⁹	4015	0	Short-follow-up
German Donor Registry ¹	16 431	5	Short follow-up

Registry studies identified NO INCREASED RISKS of hematologic malignancies among healthy individuals who received G-CSF before PBSC harvesting.

Rischio leucemogeno - Conclusioni

Non emerge un aumentato rischio di neoplasie ematologiche, sia mieloidi che linfoide, tra i D sottoposti a mobilizzazione con G-CSF e donazione da sangue periferico, rispetto alla popolazione di pari sesso ed età, neppure nel setting familiare dove l'incidenza attesa potrebbe essere superiore.

Raccomandazioni (Goldman JM, Madrigall JA e Pamphilon D, 2006): :

- proseguire con il follow up a lungo termine, preferibilmente a vita, dei D volontari;
- avviare analoghi protocolli di sorveglianza per i D familiari, come suggerito da più Autori;
- proseguire con gli studi in vitro su cellule della linea linfoide e mieloide sottoposte all'azione del G-CSF.

More than 2000 donors have to be followed for 10 years to detect a 10-fold increase in leukemia risk following G-CSF administration (Hasenclever, BMT, 1996)

Consenso alla donazione di CSE

Informativa:

- precede la fase di acquisizione del consenso
- in presenza di persona di fiducia del donatore (curante/familiare)



Registro nazionale Italiano Donatori Midollo Osseo
Italian Bone Marrow Donor Registry

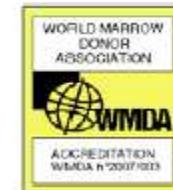


Allegato A (V6 1/7 feb. 2010)

LA DONAZIONE DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE



Registro nazionale Italiano Donatori Midollo Osseo
Italian Bone Marrow Donor Registry



Allegato H (V4 1/3 feb. 2010)

**POSSIBILI COMPLICANZE CORRELATE ALLA DONAZIONE DI CELLULE STAMINALI
EMOPOIETICHE (CSE)**

INTERNATIONAL STANDARDS FOR CELLULAR
THERAPY PRODUCT COLLECTION,
PROCESSING, AND ADMINISTRATION



Informativa e consenso

Fourth Edition
October 2008

C6.2 DONOR INFORMATION AND CONSENT FOR COLLECTION

C6.2.1 The collection procedure shall be explained in terms the donor can understand, and shall include the following information at a minimum:

C6.2.1.1 The risks and benefits of the procedure.

C6.2.1.2 Tests and procedures performed to protect the health of the donor and the recipient.

C6.2.1.3 The rights of the donor to review the results of such tests.

C6.2.1.4 Protection of donor medical information and confidentiality.

C6.2.2 The donor shall have an opportunity to ask questions.

C6.2.3 The donor shall have the right to refuse to donate and be informed of the potential consequences to recipient of such refusal.

INTERNATIONAL STANDARDS FOR CELLULAR
THERAPY PRODUCT COLLECTION,
PROCESSING, AND ADMINISTRATION



Informativa e consenso

Fourth Edition
October 2008

- C6.2.4 Informed consent from the donor shall be obtained and documented by a licensed physician or other health care provider familiar with the collection procedure.
- C6.2.5 In the case of a minor donor, informed consent shall be obtained from the donor's parents or legal guardian in accordance with applicable laws and regulations and shall be documented.
- C6.2.6 The allogeneic donor shall give informed consent and authorization in advance to release the donor's health information to the transplant physician and recipient as appropriate.
- C6.2.7 Documentation of consent shall be available to the Collection Facility staff prior to the collection procedure.

Italian Bone Marrow Donor Registry

Form CD103-p (V5 1/2 feb. 2010)

n° : _____ Data: ___/___/___



*Consenso finale
alla donazione di
CSE da sangue periferico*

A conoscenza di essere risultato compatibile con un paziente, in attesa di trapianto di cellule staminali emopoietiche, e giudicato idoneo alla donazione sono stato informato che tale procedura terapeutica è potenzialmente curativa per la malattia del ricevente. Dopo aver deciso volontariamente di donare CSE da sangue periferico invece di CSE da sangue midollare, dichiaro di essere stato esaurientemente informato circa la procedura, cui sarò sottoposto per la raccolta, previa mobilizzazione con fattore di crescita emopoietico (G-CSF). In particolare sono stato informato:

- che non è richiesto alcun tipo di anestesia;
- che mi verranno iniettate, per via sottocutanea, dosi giornaliere, non superiori a 10-12 µg/Kg di G-CSF (nome commerciale), per 5 giorni consecutivi, a partire dal quarto giorno prima della raccolta in aferesi;
- delle caratteristiche farmacodinamiche del fattore di crescita;
- dei rischi correlati alla procedura e sulla possibile insorgenza di disturbi a breve e a lungo termine; in particolare che il rischio di mortalità associato alla mobilizzazione di PBSC ed alla loro raccolta (incidenti cerebro-vascolari, rotture di milza, ischemia miocardica) in soggetti sani di età non avanzata è molto basso, seppur non nullo. Il rischio di eventuali eventi avversi gravi è pari allo 0,18 %*.
- che sono stati segnalati due casi di aumentato rischio di proliferazione di cellule leucemiche indotte dal G-CSF, collegandolo alle caratteristiche genetiche del donatore (familiare di I grado di paziente leucemico), ma che, di contro, uno studio del marzo 2007, condotto su oltre 23.000 donatori familiari sottoposti a donazione di PBSC, non ha evidenziato un'incidenza diversa dal normale di tali malattie. Sulla base dei dati ad oggi disponibili (dopo oltre 20 anni di studio) non sono stati riscontrati rischi a lungo termine dopo la somministrazione del G-CSF in soggetti sani;

Donatori di CSE in età pediatrica : consenso

*“Il parere del minore deve essere preso in considerazione come un fattore sempre più determinante, in funzione dell'età e del suo grado di maturità”
Convenzione di Oviedo sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina (1997)*

Fasce di età e criteri indicativi di riferimento in tema di consenso :

- **minore di anni 14** : si ritiene che, in generale, il soggetto non sia in grado di comprendere pienamente i significati e le problematiche sottese ad un delicato intervento medico;
- **età compresa tra i 14 e i 16 anni** : si ritiene che il soggetto avendo acquisito una individuale capacità di agire, sia in grado di esprimere una consapevole volontà;
- **età compresa tra i 16 e i 18 anni** : si ritiene che la volontà del minore, fondata sull'accentuato sviluppo delle capacità fisiche e psichiche, assuma una rilevanza quasi completa.

Qualora vi sia contrasto fra quanto asserito dal minore e quanto deciso dai genitori deve essere fatta prevalere la volontà del minore, previo parere del giudice tutelare.

“Children as hematopoietic stem cell donors”

American Academy of Pediatrics “policy statement”

Pediatrics 2010;125: 392

Donor Advocate:

- aiuta il donatore e i genitori nella comprensione del processo e delle procedure
- protegge e promuove l'interesse e il benessere del donatore
- non è coinvolto nella cura del paziente
- possiede abilità comunicative specifiche per l'età pediatrica
- Conosce gli aspetti relativi alla donazione e al trapianto

Jacie Standard 5th Edition

Donor Advocate

An individual distinct from the transplant recipient's primary treating physician who works to fully inform the donor of the collection procedure and promotes the interests, well-being, and safety of the donor.

Gestione del donatore di CSE

Conclusioni: percorso “Ideale”

- Unico per D familiari e da Registro
- Normato (Leggi e Standard nazionali ed internazionali)
- Accreditato (CNT/CNS + Jacie)

“ ... in each allogeneic hematopoietic cell transplantation there are 2 patients: one is the recipient for whom the procedure may be lifesaving and the other is **the donor , who may have nothing medically to gain from the donation procedure ...”**

V. O'Donnell et al. , Blood 2010