

## Il trapianto di cellule staminali emopoietiche in Italia

Letizia Lombardini

Area Medica Centro Nazionale Trapianti.

*Pervenuto l'8 luglio 2021.*

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) rappresenta da vari decenni la terapia di elezione di molte malattie onco-ematologiche, grazie all'affinarsi delle procedure di selezione dei donatori, dei protocolli di immunosoppressione e delle tecniche di manipolazione cellulare. Grazie all'evoluzione scientifica e tecnologica, si è inoltre assistito all'ampliamento delle indicazioni terapeutiche, garantendo ad un numero sempre crescente di pazienti l'accesso ad una terapia salvavita, con un continuo e progressivo miglioramento dei risultati in termini di sopravvivenza post-trapianto. La condizione indispensabile per sottoporre un paziente al trapianto allogenico è l'identificazione di un donatore compatibile, che viene ricercato inizialmente all'interno dell'ambito familiare e successivamente nei Registri nazionali di Donatori volontari di midollo osseo, veri e propri archivi collegati tra di loro e nei quali sono riportate le caratteristiche genetiche dei potenziali donatori a disposizione dei centri trapianto di tutto il mondo. In Italia il Registro dei donatori di midollo osseo, denominato IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry), ha sede a Genova, presso l'Ospedale Galliera ed è stato istituito con la Legge n. 52 del 2001.

### La rete dei trapianti di CSE e il ruolo del CNT

In Italia l'attività di trapianto di CSE rappresenta, a partire dagli anni 80 del secolo scorso, una realtà terapeutica ben consolidata nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale, e come tale è considerata un livello essenziale di assistenza (LEA). Da un punto di vista organizzativo, l'attività di trapianto di CSE è definita e regolata all'interno di un Programma Trapianto (PT), organizzazione funzionale la cui attività dipende dall'azione coordinata di 4 unità operative, rappresentate da:

1. unità clinica;
2. unità di raccolta di CSE da sangue periferico;
3. unità di raccolta di CSE da sangue midollare;
4. unità di processazione.

Anche se quello descritto è il modello organizzativo più diffuso sul territorio italiano, vari sono i modelli che nel corso del tempo sono stati sviluppati e che prevedono la realizzazione di PT cosiddetti misti, congiunti o metropolitani, in base alla tipologia di pazienti trattati (adulti e pediatrici) o alla collaborazione di più Unità Cliniche che si appoggiano ad una stessa Unità di Rac-

colta (BM/PB) e/o alla stessa Unità di Processazione. Con il recente Accordo Stato-Regioni n.49 del 5 maggio 2021, che sostituisce il precedente Accordo n. 1770 del 2003, sono stati stabiliti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici, nonché le linee guida di accreditamento dei PT CSE, in accordo con standard nazionali ed internazionali, con lo scopo di ridefinire la rete trapiantologica a livello regionale e nazionale. Il compito della ridefinizione dell'assetto organizzativo dei PT, che tiene conto dei fabbisogni assistenziali specialistici-trapiantologici dell'utenza, nonché dei dati derivanti dalla mobilità sanitaria e dai percorsi assistenziali/diagnostici terapeutici, è attribuita alle Autorità Competenti Regionali e Nazionali, in stretta collaborazione con il GITMO (Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare), società scientifica di settore, per gli aspetti più prettamente scientifici e di registrazione dell'attività trapiantologica. Tre sono le reali novità introdotte: la prima è la garanzia dell'appropriatezza di cura, che si realizza anche attraverso accordi/convenzioni regionali o extra-regionali tra PT; la seconda è il passaggio diretto, da un punto di vista autorizzativo, dal trapianto autologo a quello allogenico, inteso come trapianto da donatore familiare e non familiare a fronte dell'evidenza della presenza di specifica expertise e di aderenza ai requisiti organizzativi e strutturali; la terza prevede l'introduzione di parametri non solo quantitativi, ma anche qualitativi, nel percorso di rinnovo dell'autorizzazione/accreditamento.

Attualmente, in Italia sono attivi 86 Programmi Trapianto di CSE, grazie alla cui attività il numero dei trapianti di CSE ha raggiunto da alcuni anni un plateau intorno i 4.500 trapianti all'anno, di cui circa 2/3 sono rappresentati da trapianti autologhi ed 1/3 da trapianti allogenici, da donatore familiare e non familiare, ponendo l'Italia tra i primi Paesi in Europa per quanto riguarda la numerosità della casistica e l'outcome dei pazienti.

Dal 2007, il Centro Nazionale Trapianti (CNT) insieme al Centro Nazionale Sangue (CNS), ha iniziato un percorso di verifica ai sensi del DLgs. 191/2007, che ha recepito la Direttiva Europea 23/2004, alle strutture deputate alla raccolta e alla manipolazione di CSE (tissue establishment, TE) afferenti ai Programmi Trapianti di CSE, autorizzati dalle Regioni ai sensi dell'Accordo Stato Regioni n.1770/2003. Allo scopo di garantire la conformità a requisiti di qualità e sicurezza del processo trapiantologico, fino al 2007, l'attività di monitoraggio del-

la rete trapiantologica veniva effettuata solo sulla base dei dati di attività (indicatore quantitativo), raccolti ed analizzati dal GITMO. A partire dal 2007, l'attività di verifica istituzionale CNT/CNS, che si è svolta ove possibile in collaborazione con il Jacie (Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT), ente di accreditamento volontario di eccellenza, ha previsto una verifica in sede ogni 4 anni ed una valutazione documentale biennale, in base ai requisiti previsti della normativa vigente applicabile a questo ambito (DLgs. 191/2007, Dlgs. 16/2010 e DM 2/11/2015). Per tali verifiche sono stati coinvolti ispettori adeguatamente formati ed iscritti nell'elenco dei valutatori nazionali CNT/CNS, per i quali sono previsti annualmente corsi di aggiornamento. Dal 2007 sono state effettuate 151 verifiche in sede (di cui 7 nel 2020) e 24 documentali, a cui si devono aggiungere 21 rivalutazioni, sempre documentali, effettuate da marzo a dicembre 2020 durante la pandemia Covid-19, per tutti i Centri la cui certificazione risultava scaduta o in prossimità di scadenza, permettendo comunque il monitoraggio e la sorveglianza sulle prestazioni erogate.

Il CNT in questi anni, in collaborazione con il GITMO, ha iniziato anche un'attività di verifica degli esiti dei trapianti di CSE, simile a quella condotta per i trapianti di organo solido, che ha portato alla pubblicazione dei risultati in termini di sopravvivenza di tutti i pazienti trapiantati in Italia e per singolo PT, a garanzia della massima trasparenza nei confronti del cittadino. Inoltre in collaborazione con l'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) ha iniziato un percorso per la definizione di un benchmarking europeo, che possa essere utilizzato come riferimento durante i percorsi di accreditamento ed autorizzazione.

### Reclutamento dei donatori

Dall'istituzione dell'IBMDR, il numero dei donatori iscritti nel Registro è andato progressivamente aumentando, fino ad arrivare a contare alla fine del 2020, circa 630.000 donatori, ponendo il Registro italiano tra i primi a livello internazionale sia per numero di nuovi iscritti, che per quanto riguarda la qualità delle prestazioni erogate. Tuttavia, a partire dal 2010, il sistema ha dovuto prendere atto della necessità di apportare alcune modifiche a fronte di un rallentamento nell'iscrizione di nuovi donatori e del conseguente "invecchiamento" dei donatori già iscritti, che inoltre mostravano livelli di tipizzazione non sempre allineati alle richieste dei PT nazionali ed internazionali, con conseguente riduzione dell'utilizzo di donatori italiani. Conseguentemente a tale situazione sono state introdotte misure correttive finalizzate sia a migliorare le caratteristiche del livello di tipizzazione dei donatori già inseriti nel registro, che a supportare la rete dei poli funzionali dell'IBMDR, in-

troducendo un rimborso forfettario delle prestazioni erogate. Pertanto, con l'Accordo Interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria n. 15 del 2 febbraio 2017, le Regioni hanno previsto di destinare una somma pari a 3.000.000 di euro, derivante dal fondo sanitario regionale, per il rimborso forfettario diretto delle attività relative all'iscrizione dei nuovi donatori (valutazione anamnestica, prelievo di campione biologico, attività svolta dalle Associazioni di volontariato e tipizzazione HLA) e questo ha permesso l'arruolamento di circa 25.000 nuovi donatori all'anno. Contestualmente è stato stipulato un accordo tra IBMDR ed il registro americano (NMDP - National Marrow Donor Program) che ha reso possibile la tipizzazione di 10.000 donatori all'anno, per 4 anni, a titolo gratuito, consentendo di superare le criticità legate all'accumulo di campioni di donatori che non erano stati tipizzati per mancanza di risorse e per problematiche di tipo organizzativo.

Quanto accaduto in questi ultimi anni, anche in relazione ad alcuni appelli per la ricerca di donatori per uno specifico paziente, ha evidenziato comunque la necessità di una profonda revisione del sistema sia per quanto riguarda le modalità di reclutamento dei donatori che le modalità di finanziamento. Per quanto riguarda le modalità di reclutamento è da segnalare l'emanazione del Decreto del 13 novembre 2018 relativo a "Criteri e schema tipo per la stipula di convenzioni tra le regioni e province autonome e le associazioni e federazioni di donatori adulti di cellule staminali emopoietiche", come previsto all'art. 8, comma 2 della Legge n. 52/2001, che prevede un ruolo sempre più importante delle Associazioni di volontariato di settore in questo ambito. Per quanto invece riguarda le modalità di finanziamento, nelle more della revisione dell'ASR del 5 ottobre 2006 (Repertorio atti n. 2637), dal 1° marzo 2021 è operativa una nuova modalità, che si affianca al rimborso sopra menzionato da parte delle Regioni, e che prevede una forma di "autofinanziamento" del sistema mediante trattenimento di una aliquota da quanto previsto per la cessione di un'unità di CSE per un paziente italiano o estero, da reinvestire nell'ambito del reclutamento.

### L'impatto della pandemia Covid-19 sulla donazione e il trapianto di CSE

La pandemia da coronavirus ha avuto conseguenze pesantissime sul Sistema Sanitario Nazionale mettendo a rischio la capacità di fornire i trattamenti adeguati a molte patologie, spesso gravissime.

In particolare l'impatto della pandemia ha avuto ripercussioni importanti sull'attività di donazione e trapianto di CSE da donatore non familiare. Fin dall'esordio della pandemia, il CNT ha attivato una task force, in collaborazione con IBMDR, GITMO e Ministero della

Salute, finalizzata ad adattare rapidamente le procedure esistenti e crearne di nuove per la gestione in sicurezza dei donatori e dei riceventi. Il lockdown dichiarato in tutta Italia a marzo 2020 e la successiva evoluzione della pandemia in tutto il mondo, hanno determinato l'introduzione di misure restrittive finalizzate alla riduzione della circolazione del virus, con importanti limitazioni negli spostamenti (chiusura delle frontiere, divieti di spostamento, quarantena per i viaggiatori, cancellazione dei voli passeggeri). Con tale scenario, il trasporto delle CSE ha immediatamente rappresentato uno dei problemi più complessi da affrontare.

In risposta a queste sfide logistiche sono state attivate modalità di trasporto non convenzionali in ambito CSE (attivazione di "staffette", scambi delle CSE presso gli uffici di sanità aerea degli aeroporti o sulle linee di confine a frontiere chiuse, uso di voli cargo, trasporto nella cabina di pilotaggio, attivazione di voli di stato, trasporto delle CSE congelate in dry shipper). Questi correttivi, uniti alla grande collaborazione e disponibilità dei corrieri e degli operatori nazionali e internazionali, hanno permesso di portare a termine tutti i trasporti programmati e di continuare ad eseguire ininterrottamente donazioni e trapianti, come dimostrato dai dati di attività del trapianto di CSE del 2020 che mostrano addirittura un aumento rispetto al 2019 (875 trapianti nel 2020 vs 859 nel 2019) e delle donazioni gestite dal Registro IBMDR (288 vs 284 del 2019). Anche se da aprile a giugno 2020 vi è stata una selezione preferenziale dei donatori IBMDR per uso nazionale (35% rispetto al 20% del 2019) per i vantaggi legati alla logistica, lo scorso anno sono stati comunque importati da tutto il mondo oltre 650 prodotti.

Come già sopra riportato, diverse sono state le misure adottate per garantire la sicurezza del donatore e del ricevente nel periodo pandemico, tra le quali:

1. l'introduzione della ricerca del virus SARS-CoV-2 sulle secrezioni respiratorie (tampone oro o rino-faringeo) del donatore nelle fasi immediatamente precedenti la donazione, al fine di scongiurare che una positività a ridosso della raccolta, potesse determinare la cancellazione della donazione già programmata;
2. la forte raccomandazione di non iniziare il regime di condizionamento del ricevente se non a prodotto arrivato presso il PT richiedente, con la conseguente necessità di criopreservare le CSE, al fine di ovviare alle possibili drammatiche conseguenze in caso di ineleggibilità del donatore o criticità nel trasporto. Ove fosse stato impossibile o inderogabile l'utilizzo del prodotto a fresco, i PT sono stati sollecitati ad identificare un donatore di back up, familiare o da registro. In tutto il periodo pandemico sono state pertanto criopreservate oltre 500 donazioni (il 65% del totale), sia nazionali che internazionali.

Anche se l'attività di donazione e trapianto in generale ha subito un rallentamento, ma non si è mai interrot-

ta, altrettanto non si può dire dell'attività di reclutamento di nuovi donatori. La pandemia ha infatti comportato la sospensione di tutti gli eventi di reclutamento outdoor, anche se si è cercato di mantenere aperta la possibilità di iscrizione di nuovi donatori presso i Servizi Trasfusionali, predisponendo percorsi Covid-free e inserendo una pre-valutazione anamnestica (HAC, *Health & Availability Check*) attraverso un contatto in remoto (videochiamata), per valutare -oltre alla disponibilità ed eleggibilità del donatore- la sua possibile esposizione al SARS-CoV-2 prima di convocarlo fisicamente presso il Centro Donatori (CD). Malgrado le misure intraprese, purtroppo abbiamo assistito, nel 2020, ad una drastica riduzione, pari al 50% circa, dei nuovi iscritti all'IBMDR rispetto al 2019. Per tale ragione è stata ideata e resa operativa una possibilità di iscrizione innovativa per il nostro paese chiamata "Match at home": un sistema di reclutamento on line, attraverso piattaforma virtuale interattiva, con invio a casa del kit per l'autoprelievo salivare.

La rete del trapianto CSE ha inoltre risposto positivamente alla campagna vaccinale, prendendo in carico, da questo punto di vista, i pazienti sottoposti a trapianto, che come soggetti fragili sono stati inseriti nelle categorie con accesso prioritario alla somministrazione del vaccino anti-SARS-CoV-2.

### Considerazioni finali e prospettive future

La rete del trapianto CSE è ormai da decenni una realtà consolidata nel nostro paese, grazie anche all'elevata professionalità e alla collaborazione degli operatori sanitari coinvolti. Alcune criticità prevalentemente organizzative che sono emerse durante questi anni potranno essere facilmente superate grazie all'applicazione dell'ASR n. 49 del 5 maggio 2021 e alla ridefinizione dei percorsi relativi al reclutamento dei donatori non familiari. La solidità del sistema, malgrado le criticità descritte, ha permesso, durante i momenti più difficili della pandemia Covid-19, di garantire la continuità delle cure per molti pazienti. Addirittura, contrariamente a quanto ci si aspettava, la rete nazionale di donazione e trapianto da non familiare, nel 2020, ha eseguito un numero di donazioni da donatore IBMDR e di primi trapianti mai registrati in precedenza.

Uno degli effetti della pandemia è sicuramente stato quello di spingere la rete a rimodulare procedure e i percorsi, alcuni solo temporaneamente, altri da adottarsi come nuove procedure di riferimento (standard). Infatti, alcune nuove modalità di gestione del processo introdotte, come l'HAC, il reclutamento "Match at home" ed il rafforzamento della selezione del donatore di back up, hanno avuto un impatto migliorativo sull'organizzazione con misure che verranno mantenute e implementate anche dopo la crisi pandemica.