

Direzione Generale Ospedali

CIRCOLARE 20 febbraio 1986, n. 10

Centri per il trapianto di midollo

Il trapianto di midollo, sia allogenico che autologo, consente attualmente possibilità terapeutica in un ampio raggruppamento di malattia, neoplastiche e non per le quali non esistevano in passato terapie risolutive.

La legislazione vigente in materia non prevede per l'attività di trapianto di midollo il rilascio di autorizzazione ministeriale.

Tale autorizzazione è prevista attualmente soltanto per i prelievi di parti di cadavere a scopo di trapianto terapeutico (legge 2 dicembre 1975, n. 344 - D.P.R. 18 giugno 1977, n. 409) e per il trapianto del rene tra persone viventi. (legge 26 giugno 1967, n. 453).

Considerata, peraltro, l'estrema importanza di detta procedura terapeutica, si è ritenuto opportuno fornire delle linee guida per i centri che svolgono tale attività:

Caratteristiche del centro trapianti

Il trapianto di midollo richiede la creazione ed il funzionamento di una struttura polidisciplinare con caratteristiche di una unità di terapia intensiva circondata da svariati servizi e laboratori. E' assolutamente necessario che tali servizi e laboratori garantiscano un'assistenza qualificata, ed è auspicabile che in molti di essi venga svolta ricerca clinica e biologica.

Un centro trapianto allogenico di midollo deve essere strutturato nell'ambito di un Istituto Universitario o di una Divisione Ospedaliera di Ematologia.

Un centro di trapianto autologo di midollo deve essere strutturato nell'ambito di una delle strutture sopra indicate o anche in un Istituto Universitario o Scientifico di Oncologia, o in una Divisione Ospedaliera di Oncologia.

Il centro deve poter contare su:

Servizio trasfusionale, capace di fornire:

- concentrati di globuli rossi, freschi o congelati filtrati o no;
- concentrati di piastrine da donatore singolo HLA tipizzato o no;
- concentrati di granulociti da donatore singolo;
- servizio di plasmaferesi per trapianti ABO incompatibili;
- la criopreservazione in azoto liquido (facoltativo).

Un servizio di questo tipo richiede almeno 2 separatori cellulari e due assistenti a tempo pieno.

Tutti gli emoderivati vanno irradiati con 1500-5000 rads. Tale operazione può essere eseguita dal servizio di radioterapia, ma è meglio possedere un gammacell 1000 al cesio nell'unità, in modo da potere irradiare in sede tutti i giorni e a tutte le ore.

Servizio radioterapia.

Per l'irrigazione totale corporea (TBI) o parziale (TLI, TAI) del paziente leucemico o non prima del trapianto. A disposizione deve essere una sorgente al cobalto, o un acceleratore lineare con una distanza sorgente/paziente di oltre 200 cm. Deve essere disponibile un servizio di fisica sanitaria per le rilevazioni in corso di TBI, ed un servizio di radiodiagnostica. La TBI può essere eseguita anche in una città diversa da quella dove risiede l'unità trapianti.

Servizio dietetica.

Per monitorare la nutrizione parenterale totale, per stabilire le diete appropriate in caso di malattia trapianto verso ospite per il paziente ambulatoriale post-trapianto.

È necessario che un medico dietologo ed una dietista si occupino di questo problema particolare.

Servizio di chirurgia.

È indispensabile che vi sia un chirurgo o anestesista (meglio il primo) responsabile dell'accesso vascolare. Questo aspetto viene sottovalutato spesso, ma è la premessa ad un corretto trapianto di midollo osseo. Bisogna quindi che venga designata una persona e che la stessa si impratichisca con i cateteri atriali (Hickman, Broviac, altri) e con i vari accessi (cefalica, giugulare esterna, giugulare

interna). Si tratta di un intervento breve e semplice, che può però essere complesso e pericoloso (vedi bambini piccoli, vedi pazienti dopo trapianto che richiedono la rimozione di un catetere ed un nuovo accesso vascolare).

Laboratori afferenti all'unità trapiantologica.

Un centro trapianti deve disporre dei seguenti indispensabili servizi di laboratorio:

tipizzazione HLA e DR per la selezione dei candidati (con due persone a tempo pieno);

laboratorio di culture miste linfocitarie: si tratta di un test delicato che richiede una considerevole quantità di tempo. Per eseguire 40-60 culture miste all'anno occorre almeno una persona a tempo pieno;

batteriologia: monitoraggio dei tamponi e delle culture dei pazienti. Per una unità di 4 letti trapianto, vi sono sempre 6-7 pazienti contemporaneamente ricoverati (inclusi quelli pre e post-trapianto). Con un monitoraggio batteriologico bisettimanale e con 7 culture/paziente (x 2) il laboratorio di batteriologia deve controllare un centinaio di culture/settimana (7 x 2 x 7 pazienti). Se si considera che tutti i germi patogeni vanno identificati ed analizzati per antibiogramma e per concentrazioni minime inibenti di antibiotici (MIC), e che tutti i germi anche non patogeni isolati dal sangue vanno trattati allo stesso modo, ne deriva che per questo lavoro occorrono almeno due-tre persone a tempo pieno.

Virologia: per il monitoraggio settimanale delle infezioni virali e dei livelli sierici di anticorpi specifici. Occorre una persona a tempo pieno, che si deve occupare dell'identificazione rapida di eventuali virus presenti nel sedimento urinario o nel concentrato di granulociti (buff coat) da sangue, mediante immunofluorescenza con antisieri-specifici, dell'identificazione mediante punture in monostrati cellulari del virus, e dell'eventuale sensibilità dei ceppi ad agenti antivirali (acicloguanosina o altri).

Immuematologia: per controllo diversità gruppi sanguigni maggiori fra donatore e ricevente, controllo dei titoli di isoagglutinine in caso di incompatibilità ABO; controllo delle isoagglutinine prima e dopo plasmateresi pre-trapianto e dopo trapianto durante l'attecchimento eritroide.

Culture di cellule emopoietiche: per la valutazione del potenziale clonogeno di progenitori ematopoietici dopotripianto; per la valutazione della perdita di progenitori in caso di conservazione del midollo nell'autotripianto con o senza criopreservazione.

Laboratorio diagnostica-ematologica: emocromi, morfologia, citochimica, marcatori di superficie. Per la valutazione dei candidati al trapianto (stato di remissione o ricadute della malattia, tipizzazione delle varie leucemie), per il monitoraggio dei preparati midollari dopo trapianto, delle ricostruzioni immunologica con marcatori di superficie. Richiede due persone a tempo pieno.

Laboratorio per esami ematochimici: per esami quotidiani e non. È necessario un servizio di urgenza per avere alcuni parametri nella stessa mattinata

(glicemia, azotemia, creatininemia, sodio, potassio, osmolarità) e per avere questi ed altri parametri a qualsiasi ora durante il giorno anche 4-5 volte nella stessa giornata.

Laboratorio monitoraggio livelli ciclosporina: dosaggio in RIA dei livelli circolanti di ciclosporina A su sangue, siero o plasma. Richiede una persona a tempo 50%.

Citogenetica: identificazione alterazioni cromosomiche pre-trapianto; analisi cariotipo donatore e ricevente pre-trapianto, monitoraggio chimera post-trapianto, documentazione dell'attecchimento. Una persona a tempo pieno.

Oltre ai suddetti laboratori indispensabili altri laboratori dovrebbero collaborare con un centro trapianti, con prevalente funzione di ricerca:

anticorpi monoclonali: produzione ed analisi di vari anticorpi. Per il monitoraggio dei pazienti pre e post-trapianto. Per il frazionamento di popolazioni cellulari in sottopopolazioni con attività specifiche diverse. Per la rimozione di cellule immunocompetenti del midollo osseo. Per la terapia della malattia trapianto verso ospite.

laboratori immunologia: per lo studio di aspetti particolari del trapianto di midollo quali: produzione di interleukine, produzione e livelli di ormoni timici, interferone, citotossicità, attività HK, immunocomplessi;

laboratori immunopatologia: analisi delle biopsie cutanee, intestinali per deposizione di immunocomplessi, anticorpi e per analisi linfociti tissutali;

laboratori culture cellulari: ricerche sulla emato e linfopoiesi, interazioni cellulari, clonilinfocitari, effetto di farmaci (ciclosporina, altri) e interleukine sulla ematopoiesi, studio citostatici potenziamente utili per la rimozione di cellule leucemiche dal midollo.

Camera di degenza.

I pazienti possono essere tenuti in camere a flusso laminare, in camere singole con protezione di mascherina, in altri sistemi (isolatori TREXLER, ecc.).

L'ambientazione della unità trapianti è importante, perché una buona pulizia dell'ambiente offre migliori garanzie di decontaminazione. L'aria condizionata filtrata dovrebbe essere fra i requisiti importanti (temperatura costante, umidità costante, filtro per eventuale contaminazione, condizionamento).

Per una unità composta da 4 letti-trapianto, occorrono almeno 8 letti afferenti alla stessa. Questi servono per la degenza pre e post-trapianto e per i rientri di pazienti che spesso occorrono in modo urgente. Questi 6 posti letto dovrebbero essere vicini quanto possibile all'unità trapianti ed i malati ivi ricoverati seguiti dagli stessi medici dell'unità trapianti.

Personale di un centro trapianti.

Esso deve essere composto da:

Medici: le cure vengono assicurate da un gruppo di medici specializzati nel

settore, impiegati a pieno impegno in questa attività. Occorrono per 4 letti-trapianto (e relativi 8 letti afferenti a questi malati in attesa e per i malati dopo trapianto), un dirigente e tre assistenti. È auspicabile che vi siano inoltre giovani medici anche non strutturati (contratti, borse di studio, ecc.) impiegati anch'essi a tempo pieno nell'unità. Il dirigente deve dimostrare di avere effettuato un tirocinio in un centro trapianti italiano e all'estero. È questa una condizione irrinunciabile per dare l'avvio ad una attività trapiantologica.

Infermieri: il rapporto necessario è di 2 infermieri/4 pazienti/turno. Con un turno in quarta gli infermieri saranno $4 \times 2 = 8 + 1$ cambio ferie = 9, per turno in quinta $5 \times 2 = 10 + 1$ cambio ferie = 11. Inoltre necessaria una caposala. Anche questa deve avere effettuato un tirocinio di almeno un mese in un centro trapianti italiano o all'estero.

Auxiliarie: per le pulizie, la cucina, la sterilizzazione del materiale con un minimo di 3 ausiliarie.

Assistente sociale: è importante fare riferimento ad una persona per tutti i problemi relativi ai familiari del paziente che si sottopone ad un trapianto di midollo osseo. Il trapianto di midollo osseo richiede la permanenza nel centro o nelle immediate vicinanze del centro, del paziente ed in molti casi di un familiare almeno, per la durata almeno di 60 giorni, ma si può arrivare anche a degenze molto lunghe (5-6 mesi). È evidente il disagio per le famiglie ed anche il costo effettivo di una così lunga permanenza fuori casa. Vi sono, oltre all'assistente sociale (solitamente strutturata nell'ospedale), altre organizzazioni (vedo A.V.O., Associazione Volontari Ospedalieri, e A.I.L. Associazione Italiana per le Leucemie) che devono essere contattate per questi problemi di ordine organizzativo.

Il Consiglio Superiore di Sanità ha espresso parere che ogni centro trapianti debba lavorare al massimo delle sue potenzialità, in quanto l'esperienza internazionale ha dimostrato che i risultati migliori sono stati e sono tuttora conseguiti in quei centri che hanno accumulato maggiore esperienza. Pertanto si deve prevedere che un centro trapianti abbia un bacino di utenza di 5-6 milioni di abitanti;

che periodicamente, attraverso l'emissione di un bollettino, venga resa nota l'attività dei vari centri;

che il Ministero della Sanità operi una verifica quinquennale dei risultati dei singoli centri.

Si prega di voler informare di quanto sopra riportato gli Istituti Universitari e le Divisioni ospedaliere di ematologia e di oncologia che possono essere interessati a svolgere attività di trapianti di midollo.

Si resta in attesa di conoscere i dati relativi ai centri che praticano tale procedura terapeutica.

Il Ministro: DEGAN