

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Standard internazionali
per raccolta, manipolazione, caratterizzazione,
conservazione, selezione e distribuzione
del sangue cordonale**

**Seconda edizione (2001) degli standard
elaborati e pubblicati congiuntamente da NETCORD e FACHT**

Traduzione italiana a cura di
Anna Rita Migliaccio (a), Silvana Campisi (b) e Lucilla Lecchi (c)

(a) Laboratorio di Biochimica Clinica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Laboratorio di Biologia Cellulare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*(c) Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti,
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

02/23

Istituto Superiore di Sanità

Standard internazionali per raccolta, manipolazione, caratterizzazione, conservazione, selezione e distribuzione del sangue cordonale. Seconda edizione (2001) degli standard elaborati e pubblicati congiuntamente da NETCORD e FACHT.

Traduzione italiana a cura di Anna Rita Migliaccio, Silvana Campisi e Lucilla Lecchi
2002, vi, 55 p. Rapporti ISTISAN 02/23

Il sangue contenuto nella placenta e nel cordone ombelicale alla nascita, se raccolto e conservato con criteri razionali, rappresenta una valida sorgente di cellule staminali disponibile, a richiesta, per trapianto. Per questo motivo sono state realizzate nel mondo banche cellulari con lo scopo preciso di conservare questo materiale prezioso e razionalizzarne l'uso clinico. Per garantire lo scambio internazionale dei campioni conservati, le banche di cordone si sono riunite in un'associazione scientifica (NETCORD) che ha collaborato con l'associazione per l'accreditamento del trattamento di cellule staminali (Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy, FAHCT) per elaborare criteri di conservazione che, pur nel rispetto delle regolamentazioni vigenti nei singoli Paesi, siano omogenei e funzionali.

Parole chiave: Linee guida internazionali, Banche di cellule per uso clinico, Sangue di Cordone, Trapianti di midollo, Cellule staminali

Istituto Superiore di Sanità

International standards for cord blood collection, processing, testing, banking, selection and release. Italian translation of the second edition (2001) of the standard jointly developed and published by NETCORD and FAHCT.

Translation edited by Anna Rita Migliaccio, Silvana Campisi and Lucilla Lecchi
2002, vi, 55 p. Rapporti ISTISAN 02/23 (in Italian)

The blood contained in the placenta and in the umbilical cord at birth, if harvested and stored with rational criteria, represents a suitable source of stem cells available for marrow transplantation on request. Therefore, many cord blood banks have been established worldwide with the purpose to store this precious specimen and to promote its clinical use. To maximise the international exchange of the stored samples, cord blood banks have associated themselves into a scientific organization, NETCORD, that has collaborated with the organization for the accreditation of cell manipulation (Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy, FAHCT) to elaborate storing criteria that, although respecting the internal rules of the individual countries, guarantee homogeneity and functionality.

Key words: International guidelines, Cell banking for clinical purposes, Cord blood, Bone marrow transplantation, Stem cells

Gli standard internazionali per la raccolta, la manipolazione, la caratterizzazione, la conservazione, la selezione e la distribuzione del sangue cordonale sono stati adottati da: ASBMT, American Society for Blood and Marrow Transplantation; ISHAGE- International Society for Hematotherapy and Graft Engineering; EURO-ISHAGE, European International Society for Hematotherapy and Graft Engineering; JACIE, Joint Accreditation Committee of ISHAGE-Europe and EBMT; EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation; CBMTG, Canadian Blood and Marrow Transplantation Group; ONT, Organización Nacional de Trasplantes of Spain; WIMDA, World Marrow Donor Association.

Si ringrazia Carla Faralli per aver revisionato la presente traduzione.

Per informazioni su questo documento scrivere a: migliar@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

Per la versione inglese: © Netcord 2001; © Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy 2001

Per la versione italiana: © Istituto Superiore di Sanità 2002

Titolo originale: *International standards for cord blood collection, processing, testing, banking, selection and release*

INDICE

Premessa.....	iii
Avvertenze alla traduzione italiana.....	vi
Introduzione alla versione inglese	1
 PARTE A: Terminologia, abbreviazioni e definizioni.....	 3
A1.000 Terminologia	5
A2.000 Abbreviazioni.....	5
A3.000 Definizioni.....	5
 PARTE B: Requisiti di una banca di sangue cordonale	 11
B1.000 Definizione di banca di sangue cordonale	13
B2.000 Requisiti della struttura della banca di sangue cordonale	13
B3.000 Requisiti per la sicurezza della banca di sangue cordonale	14
B4.000 Requisiti del personale della banca di sangue cordonale	14
B5.000 Requisiti per la gestione della qualità.....	15
B6.000 Requisiti del comitato istituzionale dei revisori.....	20
B7.000 Requisiti per l'identificazione e l'etichettatura.....	20
B8.000 Requisiti dei materiali, dei reagenti e delle attrezzature	22
B9.000 Requisiti per le registrazioni	23
 PARTE C: Standard relativi al donatore e alla raccolta di sangue cordonale	 27
C1.000 Valutazione del donatore	29
C2.000 Consenso informato.....	30
C3.000 Centri per la raccolta del sangue cordonale.....	31
C4.000 Procedure per la raccolta del sangue cordonale	32
C5.000 Trasporto delle unità di sangue cordonale non criopreservate dal sito/centro di raccolta al laboratorio di manipolazione del sangue cordonale	34
 PARTE D: Standard per la manipolazione del sangue cordonale.....	 37
D1.000 Requisiti generali.....	39
D2.000 Manipolazione del sangue cordonale.....	39
D3.000 Riesame della documentazione relativa alla manipolazione	40
D4.000 Campioni di riferimento.....	40
D5.000 Etichettatura al completamento della manipolazione	41
D6.000 Criopreservazione	42
D7.000 Condizioni di conservazione	42
D8.000 Eliminazione	44
D9.000 Gestione della qualità	45

PARTE E: Selezione, distribuzione e trasporto delle unità di sangue cordonale	47
E1.000 Requisiti generali per le unità di sangue cordonale allogeniche non consanguinee	49
E2.000 Requisiti generali per le unità di sangue cordonale allogeniche consanguinee e autologhe.....	49
E3.000 Selezione del sangue cordonale per i trapianti di sangue cordonale allogénico, consanguineo o non consanguineo.....	50
E4.000 Selezione del sangue cordonale per trapianto di sangue cordonale autologo.....	51
E5.000 Distribuzione delle unità di sangue cordonale	52
E6.000 Trasporto delle unità criopreservate dalla banca di sangue cordonale al Centro di Trapianto.....	52
E7.000 Registrazioni del trasporto.....	54
E8.000 Dati dei risultati clinici.....	54

PREMESSA

Durante l'ontogenesi di tutti i vertebrati, uomo incluso, diversi siti emopoietici (il sacco vitellino, il fegato e il midollo) vengono reclutati in successione nell'embrione, nel feto e nell'adulto (1). Quindi, durante tutto il periodo dello sviluppo e fino a qualche settimana dopo la nascita, le cellule staminali sono presenti in gran numero nel sangue circolante per migrare tra un sito emopoietico e l'altro. Il sangue contenuto nella placenta e nel cordone ombelicale, e che viene scartato subito dopo il travaglio, contiene, quindi, un alto numero di cellule staminali, numero che è stato calcolato corrispondere al 30% delle cellule staminali presenti nel bambino. Sulla base di questi calcoli, numerosi ricercatori hanno suggerito di utilizzare per uso clinico il sangue raccolto dal cordone ombelicale alla nascita (2).

L'uso clinico delle cellule staminali presenti in circolo alla nascita è cominciato nel 1989 con la pubblicazione del caso di un paziente affetto da anemia di Fanconi curato con successo con il trapianto di sangue prelevato dalla placenta e dal sangue di cordone dopo la nascita del fratellino istocompatibile (3). Il trapianto fu eseguito a Parigi, ma il sangue di cordone era stato prelevato e criopreservato in precedenza a New York. Tredici anni dopo questo primo intervento, possiamo ormai considerare il sangue di cordone una sorgente alternativa, se non superiore, al midollo per tutti quei trapianti in cui il paziente è in età pediatrica (4). È, invece, ancora in fase di sperimentazione il suo uso per il trapianto in soggetti adulti (5).

Fin dal primo trapianto effettuato fu ben chiaro che il sangue di cordone poteva essere criopreservato, caratterizzato e conservato indefinitivamente in apposite strutture, le banche di cordone. La creazione di tali banche avrebbe consentito di rendere disponibile a richiesta campioni di cellule staminali di gruppo di istocompatibilità noto, risolvendo il problema della scarsità di donatori di midollo osseo istocompatibile, il cui numero negli appositi registri è ancora decisamente inferiore a quello dei pazienti che potrebbero beneficiare dal trapianto. Inoltre, essendo i campioni criopreservati facilmente trasportabili, le sacche di cordone appositamente conservate in queste banche potrebbero risolvere il problema del reperimento dei donatori indipendentemente dai limiti geografici in cui le banche stesse operano, aumentando, così, il repertorio di gruppi istocompatibili disponibile per il trapianto. Il requisito principale per la realizzazione di questo progetto, però, è rappresentato dal fatto che banche operanti in Paesi diversi, pur rispettando le normative locali, siano gestite con criteri accettati a livello internazionale.

Il primo passo per la realizzazione di banche di sangue di cordone è stato rappresentato dalla formulazione di criteri scientifici oggettivi con cui esse debbono operare. Il primo studio di fattibilità di una banca di sangue di cordone per trapianto fu finanziato dai National Institutes for Health (NIH) nel settembre del 1992 al New York Blood Center, New York, USA. Per un anno e mezzo, la banca di New York raccolse campioni di cordone (più di 500) al solo fine di ottimizzare le procedure di raccolta. Queste procedure sono state discusse pubblicamente nel 1994 (6) e ottimizzate nel 1995 (7).

Il primo trapianto con sangue di cordone non consanguineo conservato dalla banca di New York fu effettuato nell'agosto del 1993. Durante il successivo anno e mezzo di attività, la banca di New York fornì campioni criopreservati per altri 100 trapianti, a fronte di 5.000 sacche di sangue criopreservate, e i risultati a lungo termine (tre anni di follow-up) dei primi 562 trapianti furono pubblicati nel novembre del 1998 (8). Anche se la pubblicazione definitiva dei risultati clinici è avvenuta nei tempi comprensibilmente lunghi per questo tipo di sperimentazione, risultati preliminari furono presentati a congressi internazionali man mano che si rendevano disponibili. Fu subito evidente, quindi, che il sangue di cordone rappresentava una sorgente

valida di cellule staminali per trapianti non consanguinei (9). Nella comunità scientifica si creò quindi un ragionevole entusiasmo e sorsero numerose iniziative per duplicare la banca di sangue di cordone del New York Blood Center in altre nazioni. Tra i centri che per primi si attivarono per conservare sangue di cordone per uso clinico ci furono il centro trasfusionale di Düsseldorf, in Germania, e l'Istituto di Immunologia dei Trapianti di Milano, in Italia. L'Italia, in particolare, si è distinta per aver individuato immediatamente l'esigenza di creare anche un centro di riferimento, GRACE (Gruppo di Raccolta ed Amplificazione di Cellule Emopoietiche), per coordinare l'attività di altre banche che volessero avviare questa attività nel Paese.

Nel 1998 erano stati eseguiti nel mondo poco più di 600 trapianti con sangue di cordone, in 562 dei quali il donatore è stato rappresentato da una sacca di sangue raccolto dal New York Blood Center. A tutto febbraio 2002, sono stati effettuati un totale di circa 2.000 trapianti con questo materiale, poco meno di 900 dei quali con sangue raccolto da banche al di fuori degli USA. Il numero di sacche raccolte ha raggiunto le 15.000 unità a New York e le 50.000 unità in tutto il mondo. Ciò è stato possibile grazie al fatto che, anche ispirati dall'esperienza italiana del GRACE, è sorta una organizzazione scientifica internazionale, il NETCORD, che ha coordinato la formulazione e la diffusione di criteri operativi razionali tra tutte le banche di cordone. La stesura di questi criteri ha rappresentato un processo lungo e accurato che è culminato nell'elaborazione degli Standard, la cui traduzione italiana viene qui di seguito riportata. Lo scopo principale di questa traduzione è di facilitare la consultazione di uno strumento indispensabile per i ricercatori italiani che vogliano occuparsi di banche di sangue di cordone e, più in genere, di banche di cellule staminali. Per questo motivo si è optato per una traduzione strettamente letterale degli Standard in lingua inglese, che non creasse ambiguità interpretative. Indirettamente, ci proponiamo anche di divulgare lo spirito di collaborazione che ha ispirato l'organizzazione del GRACE, prima, e il NETCORD, poi, e che ha consentito di ottenere, fino a ora, considerevoli progressi scientifici sull'uso clinico di questa sorgente alternativa di cellule staminali. Questo spirito di collaborazione, infatti, sarà necessario anche nel futuro, perché la ricerca clinica in questo settore non è ancora finita. Restano ancora numerose domande a cui rispondere e la più importante di queste è rappresentata dalla valutazione di quali di questi due parametri, dose di cellule da trapiantare e livello di istocompatibilità tra donatore/ricevente accettabile, è relativamente la più importante, soprattutto nel caso dei trapianti in cui il ricevente sia un adulto. Infatti, vale la pena di far notare che la sopravvivenza a un anno nel gruppo di pazienti trapiantati prima del 1998 o durante tutto il 1998 è rimasta a un livello costante del 40% (comunicazione personale di P. Rubinstein, presidente del Cord Blood Program del New York Blood Center). Anche se questa sopravvivenza è notevole per la prognosi dei pazienti trattati, è sconcertante che, nonostante l'esperienza accumulata, la probabilità di sopravvivenza non sia migliorata nel tempo. La ragione più probabile per questo fallimento va ricercata nel fatto che, dopo la scoperta dell'importanza della dose di cellule progenitrici trapiantate per la velocità di attecchimento (10), nel 1998 si è preferito trapiantare i pazienti con sacche di sangue con volume maggiore anche a scapito del livello di istocompatibilità tra donatore e ricevente che è stato, quindi, proporzionalmente inferiore rispetto ai trapianti effettuati nel periodo precedente. Per evitare che anche in futuro la quantità sia a scapito del livello di istocompatibilità, sarà necessario esplorare la possibilità di trapiantare campioni amplificati *in vitro* o combinazioni di campioni di sangue diversi.

Anna Rita Migliaccio

Bibliografia

1. Migliaccio G, Baiocchi M, Hamel N, Eddleman K, Migliaccio AR. Circulating progenitor cells in human ontogenesis: response to growth factors and replating potential. *J Hemotherapy* 1996;5:161-70.
2. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Arny M, Thomas L, Boyse EA. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3828-32.
3. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerback AD, Friedman H, Douglas GW, DeVerge A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, Cooper S, English B, Kurtzberg J, Bard J, Boyse EA. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-8.
4. Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA, Gluckman E. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 2000;342:1846-54.
5. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, Gerson SL, Lazarus HM, Cairo M, Stevens CE, Rubinstein P, Kurtzberg J. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1815-22.
6. Rubinstein P, Taylor PE, Scaradavou A, Adamson JW, Migliaccio G, Emanuel D, Berkowitz RL, Alvarez E, Stevens C. Unrelated placental blood for bone marrow reconstitution: organization of the placental blood program. *Blood Cells* 1994;20:587-600.
7. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, Taylor PE, Stevens CE. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10119-22.
8. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998;339:1565-77.
9. Rubinstein P, Carrier C, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz R, Kurtzberg J, Scardavou A, Stevens C. New York Blood Center's program for unrelated placental/umbilical cord blood transplantation: 243 transplants in the first 3 years. *Blood* 1996;88(suppl.1):1131.
10. Migliaccio AR, Adamson JW, Stevens CE, Dobrila NL, Carrier CM, Rubinstein P. Cell dose and speed of engraftment in placental/umbilical cord blood transplantation: graft progenitor cell content is a better predictor than nucleated cell dose. *Blood* 2000;96:2717-22.

AVVERTENZE ALLA TRADUZIONE ITALIANA

Scopo principale di questa traduzione è quello di favorire la conoscenza e la diffusione degli Standard, elaborati congiuntamente dal NETCORD-FAHCT, tra gli operatori italiani che si occupano di banche di sangue cordonale. La problematica è relativamente recente e in costante via di rielaborazione, cosicché sembrano di notevole interesse gli apporti che sulla materia forniscono organismi presenti nello specifico settore. Per facilitarne la consultazione si è optato per una traduzione “letterale” che non creasse ambiguità nell’interpretazione degli Standard in lingua inglese. Per qualsiasi dubbio interpretativo, comunque, si rimanda al testo originale che fa fede ai fini dell’applicazione di questi Standard. Si ricorda che gli Standard di massima, a cui dovranno uniformarsi le banche di sangue cordonale italiane, costituiscono materia su cui le competenti autorità italiane saranno chiamate a esprimersi con normazione specifica.

Per ulteriori informazioni:

FAHCT Accreditation Office

University of Nebraska Medical Center
986065 Nebraska Medical Center
Omaha, NE 68198-6065
tel: (402)595-1111; fax: (402)595-1144
e-mail: pwarkent@unmc.edu (Phyllis I. Warkentin); lmiller@unmc.edu (Linda Miller)
<http://www.fahct.org>

NETCORD

c/o Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutica, Heinrich Heine Universität
40225 Düsseldorf (Germania)
tel: +49 211 81 19545, + 49 211 81 18686; fax: +49 211 81 19147, + 49 211 93 48435
e-mail: peter.wernet@uniduesseldorf.de (Peter Wernet); cbb@kmsz.uni-duesseldorf.de

GRACE

c/o Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti
Ospedale Maggiore Policlinico
Via Francesco Sforza, 35
20122 Milano
tel: + 39 02 55034050 - + 39 02 55034021; fax: + 39 02 5458129
e-mail: prebulla@policlinico.mi.it (Paolo Rebulla); micb@polic.cilea.it

INTRODUZIONE ALLA VERSIONE INGLESE

Questi Standard sono stati sviluppati per consenso da rappresentanti del NETCORD, della Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy (FAHCT, Fondazione per l'Accreditamento della Terapia Cellulare Emopoietica), da singoli membri della International Society for Hematotherapy and Graft Engineering (ISHAGE, Società Internazionale per l'Ematoterapia e l'Ingegneria Tissutale), della American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT, Società Americana per il Trapianto di Sangue e di Midollo) e da altri professionisti attivi nella conservazione del sangue cordonale. Sono stati adottati dai comitati direttivi del NETCORD e del FAHCT dopo un periodo di commenti. Sono stati rivisti il 1° dicembre 2000 e sono operativi da agosto 2001. Questi Standard derivano da uno sforzo collaborativo tra NETCORD e FAHCT. Né il NETCORD né il FAHCT sono responsabili per azioni o per negligenze l'uno dell'altro.

Questi Standard sostituiscono tutte le sezioni corrispondenti relative al sangue cordonale, includendo ma non limitandosi alle sole definizioni, i donatori e la selezione, i requisiti della struttura e le procedure di manipolazione e di etichettatura descritte in precedenza negli standard FAHCT per la raccolta la manipolazione ed il trapianto delle cellule progenitrici emopoietiche, prima edizione, 1996. L'accREDITamento delle banche di sangue cordonale verrà effettuato secondo le politiche e le procedure del FAHCT.

Avviso

Questi Standard sono stati elaborati allo scopo di fornire una guida di minima per le strutture e gli operatori che si occupano della raccolta, della manipolazione, dell'analisi, della caratterizzazione, della conservazione, della selezione e della distribuzione del sangue cordonale o che offrono servizi di supporto per tali procedure. Questi Standard non intendono includere tutte le procedure e le modalità operative che una banca di sangue cordonale o i singoli soggetti dovrebbero adottare se gli standard operativi in uso nella comunità o leggi federali o statali o regolamenti stabiliscono ulteriori requisiti. Ciascuna banca di sangue cordonale e ogni individuo devono esaminare le proprie procedure e modalità operative per decidere se applicare ulteriori standard.

La Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy (FAHCT, Fondazione per l'AccREDITamento della Terapia Cellulare Emopoietica) e il NETCORD declinano ogni responsabilità per la preparazione di standard di massima e dichiarano espressamente di non rappresentare o essere responsabili che il rispetto di questi Standard significhi certezza di soddisfacimento degli standard di cura dell'industria o della comunità.

PARTE A
Terminologia, abbreviazioni e definizioni

PARTE A: TERMINOLOGIA, ABBREVIAZIONI E DEFINIZIONI

A1.000 TERMINOLOGIA

Ai fini di questi Standard i termini *deve*, *dovranno* e *devono* indicano che lo standard deve essere sempre soddisfatto. I termini *può*, *possono*, *potranno* e *potrebbero* indicano un'attività che è raccomandata o consigliata, ma per la quale potrebbero esistere valide alternative.

A2.000 ABBREVIAZIONI

In questi Standard sono usate le seguenti abbreviazioni e definizioni:

<i>ABO</i>	sistema maggiore dei gruppi sanguigni nell'uomo
<i>Ag</i>	antigene
<i>Anti-</i>	anticorpo diretto contro l'antigene specifico
<i>ASHI</i>	American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (Società Americana per l'Istocompatibilità e l'Immunogenetica)
<i>°C</i>	gradi centigradi
<i>CB</i>	Cord Blood (sangue cordonale)
<i>BSC</i>	Banca di Sangue Cordonale
<i>CMV</i>	citomegalovirus
<i>DNA</i>	acido deossiribonucleico
<i>EBV</i>	virus di Epstein-Barr
<i>FAHCT</i>	Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy (Fondazione per l'accreditamento della terapia emopoietica cellulare)
<i>GVHD</i>	malattia del trapianto verso l'ospite
<i>HLA</i>	antigeni leucocitari umani, il complesso maggiore di istocompatibilità nell'uomo
<i>HBbc</i>	antigene del core dell'epatite B
<i>HBsAg</i>	antigene di superficie dell'epatite B
<i>HBV</i>	virus dell'epatite B
<i>HCV</i>	virus dell'epatite C
<i>HIV</i>	virus dell'immunodeficienza umana
<i>TLV</i>	virus della leucemia umana a cellule T
<i>M</i>	gestione della qualità
<i>h</i>	Sistema Rhesus: sistema di antigeni dei globuli rossi umani.

A3.000 DEFINIZIONI

Acquisito è riferito ad un agente estraneo microbiologico, chimico o radiobiologico introdotto in un'unità di CB durante la raccolta, la manipolazione, o l'infusione.

Allogeneico è riferito a cellule di CB ottenute da un donatore per essere infuse in un altro individuo.

Allogeneico non consanguineo è riferito a cellule di CB raccolte e conservate per l'uso in soggetti biologicamente non consanguinei.

Allogeneico consanguineo è riferito a cellule di CB raccolte e conservate per l'uso in un individuo, identificato o un familiare che è biologicamente correlato al donatore di sangue cordonale.

Autologo è riferito a cellule di CB ottenute da un donatore per essere infuse nella stessa persona.

CD34 è riferito all'antigene glicoproteico di 115 kD espresso dall'1-2% delle cellule mononucleate normali del midollo osseo riconosciuto da uno specifico anticorpo monoclonale (anti-CD34), secondo la terminologia convenzionale dei gruppi di differenziazione (CD). La maggioranza dei progenitori del sangue cordonale, comprese quelle cellule che danno luogo a colonie emopoietiche *in vitro*, è contenuta nella popolazione di cellule che esprimono l'antigene CD34.

CFU si riferisce ad una unità capace di formare colonie, una cellula clonogenica in grado di produrre colonie *in vitro* in condizioni specifiche in presenza di appropriati fattori di crescita ed è definita in base al tipo di progenie cellulare matura a cui dà origine.

Centro di raccolta si riferisce al luogo dove il neonato viene partorito e l'unità di CB raccolta.

Componente si riferisce al CB in corso di manipolazione, a qualsiasi livello di manipolazione.

Sistema di computer si riferisce all'hardware, al software, alle postazioni periferiche, al personale e alle documentazioni implicate nella produzione di una registrazione elettronica.

Segmenti contigui sono pezzi di tubi sigillati attaccati integralmente all'unità di CB da utilizzare per l'esecuzione dei test.

Sangue cordonale si riferisce al sangue intero, comprese le cellule progenitrici emopoietiche, raccolto dai vasi sanguigni placentari e dal cordone ombelicale dopo che il cordone ombelicale è stato clampato.

Banca di sangue cordonale si riferisce a un programma integrato sotto la direzione di un unico Direttore responsabile per la raccolta, la manipolazione, la caratterizzazione, la conservazione, la selezione e la distribuzione del CB per uso clinico.

Raccolta di sangue cordonale si riferisce alla raccolta del CB per la conservazione e il trapianto, prima e/o dopo l'espulsione della placenta.

Ex utero si riferisce alla raccolta delle cellule di CB dai vasi placentari ombelicali dopo l'espulsione della placenta.

In utero si riferisce alle cellule di CB raccolte dai vasi placentari ombelicali dopo che il neonato è stato partorito e separato dal cordone ombelicale, ma prima dell'espulsione della placenta.

Sangue cordonale criopreservato è il CB congelato usando apparecchiature, materiali e tecniche validate a questo scopo.

Standard del sangue cordonale si riferisce al documento originale “International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release”.

Unità di sangue cordonale si riferisce alle cellule nucleate, comprese le cellule staminali e le cellule progenitrici emopoietiche, raccolte dai vasi sanguigni della placenta e dal cordone ombelicale, da una singola placenta, dopo che il cordone ombelicale è stato clampato. Se non altrimenti specificato, in questo documento il termine unità di sangue cordonale si riferisce alle unità di sangue cordonale, a prescindere dal metodo di raccolta o dall'utilizzo che se ne intende fare.

Unità di sangue cordonale allogenico non consanguineo si riferisce a un'unità di CB ottenuta da un donatore per essere infusa in un altro soggetto biologicamente non imparentato con il donatore.

Unità di sangue cordonale allogenico consanguineo si riferisce a un'unità di CB da infondere in un soggetto che è biologicamente imparentato con il donatore.

Unità di sangue cordonale autologa si riferisce a un'unità di CB ottenuta da un donatore per essere infusa nel donatore stesso.

Deplezione è la manipolazione del CB che porta alla perdita di specifiche popolazioni cellulari bersaglio utilizzando tecniche validate.

Direttore - Per gli scopi di questi Standard ci sono tre categorie di Direttori:

Direttore della BSC deve avere una laurea in medicina o in un campo scientifico affine, con esperienza post-laurea in immunogenetica dei trapianti, immunologia di base o clinica, immunoematologia, conservazione del sangue o dei tessuti, oppure in criobiologia. Il Direttore della BSC ha la responsabilità ultima della prestazione scientifica e clinica della BSC e del complessivo rispetto di questi Standard. Il Direttore della BSC dovrebbe partecipare regolarmente ad attività didattiche collegate alla raccolta, alla manipolazione, al trapianto delle cellule progenitrici emopoietiche e/o alla conservazione di CB.

Direttore Medico della BSC è un medico abilitato con esperienza post-laurea in trapianto di cellule emopoietiche o nella conservazione del CB. Egli è direttamente responsabile degli aspetti medici delle procedure di raccolta e dell'ottemperanza dei centri di raccolta ai presenti Standard. Dove ci sono strutture di raccolta distaccate che inviano le cellule a un laboratorio centrale, il Direttore Medico della BSC può svolgere la funzione di Direttore Medico del Centro di Raccolta anche se non è abilitato nella giurisdizione della raccolta, e non fa parte dello staff del centro di raccolta. Il Direttore Medico della BSC può anche adempiere alle funzioni di Direttore della BSC e/o Direttore di Laboratorio della BSC, purché ne abbia i requisiti. Il Direttore Medico della BSC dovrebbe partecipare regolarmente ad attività didattiche collegate alla raccolta, alla manipolazione, al trapianto delle cellule progenitrici emopoietiche e/o alla conservazione di CB.

Direttore di Laboratorio della BSC è un soggetto con una laurea in campo scientifico pertinente e qualificato tramite corsi di aggiornamento o esperienze post-laurea finalizzate alle attività esercitate nella struttura per la manipolazione del CB. Il Direttore di Laboratorio della BSC è responsabile di tutte le

procedure e le operazioni amministrative della struttura per il trattamento delle cellule emopoietiche compreso il rispetto di questi Standard. Il Direttore di Laboratorio della BSC può anche adempiere alle funzioni di Direttore e/o Direttore Medico della BSC purché ne abbia i requisiti. Il Direttore di Laboratorio della BSC dovrebbe partecipare regolarmente ad attività didattiche collegate alla raccolta, alla manipolazione, al trapianto delle cellule progenitrici emopoietiche e/o alla conservazione di CB.

Donatore è il neonato dalla cui placenta è stato ottenuto il CB.

Donatore diretto si riferisce al neonato il cui CB viene raccolto e conservato per essere usato da un soggetto identificato o da un familiare. I donatori diretti possono essere allogenici consanguinei o donatori autologhi.

Registrazione elettronica è qualsiasi registrazione o documentazione costituita da una qualsiasi combinazione di testo, o grafico o altri dati, che viene creata, conservata, modificata o trasmessa in forma digitale da un computer.

Attecchimento è la ricostituzione dell'emopoiesi di un ricevente con i leucociti, i globuli rossi e le piastrine di un donatore.

Espansione si riferisce alla crescita di una o più popolazioni di cellule del CB *in vitro* in un sistema di cultura.

FAHCT Standard si riferisce all'edizione nordamericana più recente degli *Standards for Hematopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation* pubblicata da FAHCT.

Manipolazione genica si riferisce all'inserzione di costrutti di acido nucleico in una o più popolazioni cellulari del CB allo scopo di modificarne la struttura genetica oppure la funzione in modo temporaneo o permanente.

Cellule progenitrici emopoietiche comprendono le cellule emopoietiche pluripotenti primitive del CB in grado di autorinnovarsi nonché di differenziarsi in una qualsiasi linea ematopoietica, comprese le cellule commissionate e di una linea specifica, se non altrimenti specificato, a prescindere dalla sorgente di tessuto.

Comitato Istituzionale dei Revisori è un Comitato costituito da un'istituzione in accordo ai regolamenti del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti o di altre agenzie governative, se applicabile, per esaminare le ricerche biomediche e comportamentali che coinvolgono soggetti umani condotte presso quell'istituzione o supportate dalla stessa.

Etichettatura include le misure intraprese per identificare la raccolta all'origine di cellule progenitrici emopoietiche, di ciascun componente e di ciascuna modifica dei componenti; per completare le revisioni richieste; per attaccare le etichette appropriate.

Legame si riferisce alle informazioni demografiche di base, compreso il nome, che potrebbero consentire l'identificazione del donatore di CB e/o della madre.

Manipolazione si riferisce ad una procedura(e) *ex vivo* che selettivamente rimuove, arricchisce, espande o altera funzionalmente le cellule progenitrici emopoietiche.

Manipolazione minima, per lo scopo di questi Standard, si riferisce alla rimozione dei globuli rossi e/o alla riduzione del volume dell'unità di CB.

Microbico si riferisce ad agenti infettivi compresi organismi batterici e funghi.

Madre: ciascuna delle seguenti:

Madre biologica: la donna dal cui ovulo si sviluppa il donatore neonato; la donatrice dell'ovulo.

Madre partoriente: la donna che porta il feto fino al parto; può essere la madre biologica oppure la madre surrogata.

Madre surrogata: la donna portatrice di un feto originato da un ovulo non biologicamente suo. Qualora la madre surrogata porti a termine il parto e il CB venga raccolto, sia la madre surrogata che quella biologica devono essere sottoposte agli esami e allo screening per malattie infettive; la madre biologica deve essere considerata allo scopo di raccogliere informazioni genetiche.

Quando usato senza modifiche, il termine madre include tutti gli individui sopra citati.

NETCORD è l'organizzazione internazionale delle banche di CB che soddisfano i requisiti definiti per i membri di NETCORD.

Unità non conforme è l'unità di CB che non soddisfa completamente i requisiti specificati da questi Standard.

Selezione positiva si riferisce al trattamento del CB che porta all'arricchimento di una specifica popolazione cellulare.

Manipolazione include tutti gli aspetti della manipolazione, la criopreservazione e l'etichettatura del CB.

Test di competenza misura la capacità dei laboratori di analizzare campioni di cui non si conoscono i valori e di ottenere risultati accurati compresi nei limiti di accettabilità.

Qualità si riferisce alla conformità di un prodotto o di un processo a standard predefiniti.

Assicurazione della qualità descrive le azioni pianificate ed attuate, per assicurare che tutti i sistemi e gli elementi che influenzano la qualità del prodotto, funzionino come atteso, singolarmente e collettivamente.

Valutazione della qualità descrive le azioni pianificate ed attuate, per valutare tutti i sistemi e gli elementi che influenzano la qualità del prodotto o del servizio.

Controllo della qualità si riferisce alla componente del programma di qualità che include le attività ed i controlli adottati per determinare la precisione e l'affidabilità del personale, delle attrezzature, dei reagenti e delle operazioni della struttura che

prepara i componenti delle cellule progenitrici emopoietiche, inclusi i test e la distribuzione del prodotto.

Miglioramento della qualità descrive le misure pianificate ed attuate per sviluppare un sistema di revisione e miglioramento della qualità di un prodotto o di un processo.

Gestione della qualità si riferisce ad un programma integrato per la valutazione, la sicurezza, il controllo ed il miglioramento della qualità.

Supervisore della gestione della qualità è un individuo qualificato incaricato dal Direttore della BSC di stabilire i metodi per la revisione, la modifica, l'approvazione e l'implementazione di tutte le procedure intese a mantenere la qualità nella gestione della BSC e a monitorare la conformità a questi CB Standard.

Conservazione in quarantena è la conservazione del CB in aree fisicamente separate chiaramente identificate per questo scopo o l'uso di altre procedure, quale l'assegnazione automatica, che impedisca la distribuzione impropria del prodotto prima che siano stati rivisti i risultati dei test per le malattie infettive.

Campioni di riferimento sono aliquote di cellule, plasma, siero o componenti cellulari prelevati dall'unità CB o dal sangue della madre, usate per confermare l'identità, la tipizzazione HLA oppure le informazioni sulle malattie genetiche o trasmissibili relative ad una singola unità di CB. Tali campioni possono essere o no segmenti contigui.

Rh, abbreviazione del sistema di antigeni dei globuli rossi umani Rhesus; viene utilizzato nel presente documento unicamente in riferimento all'antigene Rh(D), se non altrimenti specificato.

Sicurezza si riferisce alla relativa libertà da effetti dannosi per le persone direttamente o indirettamente a contatto con il prodotto somministrato in modo opportuno, tenendo in considerazione le caratteristiche del prodotto in relazione alle condizioni del ricevente in quel momento.

Selezione indica il processo dinamico di identificazione di un'unità di CB per il trapianto che soddisfi i criteri definiti del paziente.

Manuale delle norme per le procedure operative si riferisce alla compilazione di dettagliate istruzioni scritte richieste per l'esecuzione delle procedure.

Trapianto si riferisce all'infusione di cellule progenitrici di CB allogeniche o autologhe, allo scopo di ottenere un attecchimento provvisorio o permanente.

Riduzione di volume è la manipolazione dell'unità di CB che porta alla perdita di volume senza una perdita significativa di cellule nucleate.

Validazione si riferisce all'allestimento di prove documentate atte a fornire il massimo livello di certezza che uno specifico processo è in grado di produrre in modo costante un'unità di CB conforme alle specifiche prestabilite e ai requisiti di qualità. Un processo è validato per valutare la prestazione di un sistema in relazione alla sua efficacia in base all'uso per il quale è destinato.

PARTE B
Requisiti di una banca di sangue cordonale

PARTE B: REQUISITI DI UNA BANCA DI SANGUE CORDONALE

B1.000 DEFINIZIONE DI BANCA DI SANGUE CORDONALE

La Banca di Sangue Cordonale (BSC) è costituita da un'équipe integrata responsabile della raccolta, manipolazione, caratterizzazione, conservazione, selezione e distribuzione di cellule di sangue cordonale per trapianto allogenico e/o autologo di cellule progenitrici emopoietiche. La BSC deve avere una struttura manageriale definita, con un unico Direttore, con personale e strutture adeguate, con politiche e protocolli scritti per tutte le procedure effettuate dalla BSC, inclusa la gestione dell'addestramento, della verifica delle competenze e della qualità.

- B1.100 Una BSC che include molteplici siti di raccolta deve adottare protocolli comuni, procedure per l'addestramento e la valutazione della competenza del personale, sistemi per la valutazione della qualità e deve dare evidenza di interazioni regolari tra i siti e la BSC.
- B1.200 La BSC e ciascun sito di raccolta devono soddisfare gli Standard NETCORD-FAHCT per la raccolta, la manipolazione, la caratterizzazione, la conservazione, la selezione e la distribuzione di unità di sangue cordonale per uso clinico.
- B1.300 La BSC deve operare in conformità ai requisiti di licenze locali e nazionali, agli standard e a tutte le norme governative applicabili.

B2.000 REQUISITI DELLA STRUTTURA DELLA BANCA DI SANGUE CORDONALE

- B2.100 Devono essere identificate strutture con adeguati spazi per le registrazioni, le procedure di laboratorio e per la preparazione e conservazione sicura, igienica e ordinata dei reagenti e delle attrezzature necessari per la raccolta, la manipolazione, la caratterizzazione, la conservazione, la selezione e la distribuzione del sangue cordonale.
- B2.200 La BSC deve avere la sicurezza di poter prevenire l'ingresso di persone non autorizzate.
- B2.300 La BSC deve utilizzare, per la tipizzazione degli antigeni leucocitari umani (HLA), un laboratorio accreditato presso l'American Society of Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI), presso l'European Federation for Immunogenetics (EFI), o presso organizzazioni accreditanti equivalenti al di fuori del Nord America e/o dell'Europa.
- B2.400 La BSC deve utilizzare un laboratorio(i) per l'esecuzione di tutti gli altri test richiesti per la valutazione della madre o della unità di CB. Il laboratorio(i) deve essere accreditato, certificato o avere la licenza per effettuare i test in accordo alle norme governative.

B3.000 REQUISITI PER LA SICUREZZA DELLA BANCA DI SANGUE CORDONALE

- B3.100 La BSC deve avere in vigore programmi disegnati per minimizzare i rischi per la salute e la sicurezza degli operatori, dei donatori, dei volontari e dei pazienti e deve operare in conformità a tutte le norme governative applicabili per la sicurezza.
- B3.200 La BSC deve avere disposizioni e procedure scritte per il controllo delle infezioni, per la sicurezza da rischi biologici, chimici e radioattivi, e per le misure di emergenza in caso di incidenti nel luogo di lavoro, per l'eliminazione dei rifiuti in maniera appropriata.
- B3.300 La BSC deve disporre di politiche e procedure scritte sulle azioni da intraprendere nel caso di esposizione a malattie infettive o a rischi di natura chimica, biologica e radiologica.
- B3.400 Dovranno essere descritte le tecniche per la decontaminazione e l'eliminazione dei rifiuti medici. I tessuti umani devono essere eliminati in modo tale da minimizzare i rischi per il personale della struttura e per l'ambiente.

B4.000 REQUISITI DEL PERSONALE DELLA BANCA DI SANGUE CORDONALE

- B4.100 La BSC deve avere una descrizione scritta della propria struttura organizzativa.
- B4.200 Deve esserci un Direttore della BSC che ha responsabilità finale dell'operato scientifico e clinico della struttura e del suo rispetto complessivo di questi Standard. Il Direttore della BSC deve avere una laurea in Medicina, o in un campo scientifico affine, con formazione post-laurea in immunogenetica dei trapianti, immunologia di base o clinica, immunoematologia, conservazione del sangue o dei tessuti, oppure in criobiologia. Il Direttore della BSC dovrebbe partecipare regolarmente ad attività didattiche collegate alla raccolta, alla manipolazione, al trapianto delle cellule progenitrici emopoietiche e/o alla conservazione di CB.
- B4.300 Deve esserci un Direttore Medico della BSC che deve essere un medico con formazione post-laurea nel trapianto di cellule emopoietiche o nella conservazione del sangue o dei tessuti. Questi è direttamente responsabile degli aspetti medici delle procedure di raccolta e del rispetto di questi Standard da parte del centro di raccolta. Il Direttore Medico della BSC dovrebbe partecipare regolarmente ad attività didattiche collegate alla raccolta, alla manipolazione, al trapianto delle cellule progenitrici emopoietiche e/o alla conservazione di CB. Il Direttore Medico della BSC potrebbe anche servire da Direttore della BSC e/o Direttore di Laboratorio se in possesso dei requisiti.
- B4.310 Dove esistono centri di raccolta distaccati che inviano le cellule del sangue cordonale a una BSC centrale, il Direttore Medico

della BSC potrebbe adempiere alla funzione di Direttore Medico dei centri di raccolta distaccati senza dover essere abilitato nella giurisdizione della raccolta, o far parte del personale del centro di raccolta.

- B4.320 Il Direttore Medico della BSC può avere anche la funzione di Direttore della BSC e/o di Direttore del Laboratorio se appropriatamente qualificato.
- B4.400 Deve esserci un Direttore di Laboratorio della BSC, che deve avere una laurea in un campo scientifico e qualificato da una formazione post-laurea o avere esperienza relativa alle attività eseguite nella struttura di manipolazione del CB. Il Direttore di Laboratorio è responsabile di tutte le procedure e le operazioni amministrative della struttura di manipolazione compreso il rispetto di questi Standard. Il Direttore di Laboratorio della BSC dovrebbe partecipare regolarmente ad attività didattiche collegate alla raccolta, alla manipolazione, al trapianto delle cellule progenitrici emopoietiche e/o alla conservazione di CB. Il Direttore di Laboratorio della BSC potrebbe anche servire da Direttore della BSC e/o Direttore Medico della BSC se in possesso dei requisiti.
- B4.410 Il Direttore del Laboratorio può anche avere funzione di Direttore della BSC e/o di Direttore Medico della BSC se appropriatamente qualificato.
- B4.500 Deve esserci un Supervisore della Gestione della Qualità della BSC nominato dal Direttore della BSC per stabilire e mantenere sistemi per la revisione, la modifica (laddove necessario), l'approvazione e l'implementazione di tutte le procedure destinate a monitorare la conformità con questi Standard e/o la prestazione della struttura. Il Supervisore della Gestione della Qualità della BSC dovrebbe partecipare regolarmente ad attività didattiche collegate al campo dei trapianti delle cellule emopoietiche e/o alla conservazione del sangue cordonale e alla gestione della qualità.
- B4.600 La BSC deve avere uno staff adeguato, per il quale deve essere documentato l'addestramento, il continuo aggiornamento e la competenza costante nell'espletamento di tutte le operazioni.

B5.000 REQUISITI PER LA GESTIONE DELLA QUALITÀ

La BSC deve definire e mantenere un programma per la valutazione e il miglioramento della qualità. Tale programma deve comprendere tutti gli aspetti della raccolta, del trattamento, dell'analisi, della conservazione, della selezione e della distribuzione del sangue cordonale.

B5.100 POLITICHE E PROCEDURE

- B5.110 La BSC deve avere politiche e procedure scritte, che coprano tutti gli aspetti delle operazioni. Queste devono essere titolate in modo

appropriato e seguire un formato e un sistema di numerazione comune. Le istruzioni operative devono essere precise e non ambigue e includere: l'obiettivo; il personale responsabile della esecuzione; la struttura, le attrezzature e i materiali richiesti e il range di accettabilità dei risultati. Dove appropriato, ci devono anche essere esempi dei risultati, fogli di lavoro correttamente compilati, moduli e referti, riferimenti scientifici o tecnici e risultati degli studi di validazione.

Ci devono essere politiche e procedure che coprano almeno le seguenti operazioni della BCS:

- B5.111 La preparazione, l'approvazione, l'implementazione e la modifica delle procedure standard operative.
- B5.112 Lo screening e il consenso della madre.
- B5.113 La raccolta e il trasporto del sangue cordonale al laboratorio di trattamento.
- B5.114 Il trattamento, la criopreservazione, la conservazione e la data di scadenza del sangue cordonale.
- B5.115 L'etichettatura.
- B5.116 Malattie infettive, tipizzazione immunogenetica e altri test.
- B5.117 Notifica alle madri, o ai loro medici curanti, dei risultati positivi o indeterminati, in accordo alle disposizioni locali o nazionali.
- B5.118 Criteri per la distribuzione di unità di sangue cordonale, comprese le unità non conformi, la consegna formale dell'unità di sangue cordonale, e l'invio di unità di sangue cordonale ai Centri di Trapianto.
- B5.119 La gestione della qualità, compresa la valutazione della qualità, le azioni di miglioramento e correttive, i rapporti di errori e incidenti.
- B5.1110 La gestione dei dati, la richiesta di ricerca, la compatibilità tra donatore e potenziale ricevente e la selezione delle unità di sangue cordonale
- B5.1111 Le procedure per la raccolta e l'analisi dei dati relativi all'esito del trapianto.
- B5.1112 L'addestramento del personale e la documentazione di una continua competenza nelle procedure eseguite.
- B5.1113 La gestione del laboratorio, compresi il mantenimento dei materiali ed il monitoraggio delle apparecchiature, le procedure per la pulizia e l'igiene, l'eliminazione dei rifiuti biologici sanitari pericolosi, le procedure di emergenza e di sicurezza, ed un piano per disastri.

- B5.120 Requisiti per la gestione delle politiche e delle procedure
- B5.121 Tutte le politiche e le procedure devono essere conformi a questi Standard.
 - B5.122 Le politiche e le procedure devono portare la firma del Direttore della BSC e la data dell'entrata in vigore. Devono essere riviste dal Direttore della BSC, o da un suo delegato, firmate e datate almeno una volta all'anno e dopo ogni revisione.
 - B5.123 Copia delle politiche e delle procedure della BSC deve essere a disposizione del personale della BSC in ogni momento.
 - B5.124 La BSC deve registrare e archiviare le procedure e i protocolli in ordine cronologico a tempo indeterminato, comprese le date della loro applicazione.
 - B5.125 Le politiche e le procedure per la raccolta e il trattamento delle unità di CB e per la produzione dei materiali e dei reagenti devono definire gli obiettivi della procedura, i risultati accettabili e il range dei risultati attesi.
 - B5.126 Il Direttore della BSC, o un suo delegato, deve rivedere tutte le deviazioni dalle politiche e/o dalle procedure della BSC o da questi Standard. La revisione, insieme alle eventuali azioni correttive intraprese, deve essere documentata.
 - B5.127 Il personale deve leggere le politiche e le procedure nuove o revisionate prima della loro entrata in vigore. La revisione ed il relativo addestramento devono essere documentati.
- B5.130 Tutto il personale deve seguire le politiche e le procedure stabilite dalla BSC.
- B5.140 Requisiti operativi
- B5.141 Ci deve essere un sistema per garantire la riservatezza dell'identità del donatore e del ricevente in accordo con le leggi sulla *privacy* che regolano la confidenzialità delle informazioni sulla salute.
 - B5.142 Ci deve essere un sistema per confermare la corretta identificazione dell'unità di CB, i campioni di riferimento e i campioni materni.
 - B5.143 Ci deve essere un sistema in grado di rintracciare e collegare in modo univoco tutte le unità di CB e i campioni dal donatore al ricevente.
 - B5.144 Ci deve essere un sistema per confermare che i risultati dei test effettuati sulle unità di CB e sui campioni

materni soddisfino i requisiti prima che l'unità di CB venga dichiarata idonea per la distribuzione.

B5.145 Qualora vi siano più centri di raccolta, le responsabilità dei centri di raccolta e del laboratorio per la manipolazione per tutti gli aspetti della manipolazione, la raccolta, i test, la conservazione, la conservazione e la consegna devono essere chiaramente definite. Il Direttore della BSC è il responsabile ultimo dell'intera operazione.

B5.146 La BSC deve adottare metodi, attrezzature e materiali tali da mantenere la vitalità delle unità di CB e da prevenire l'introduzione accidentale di agenti estranei.

B5.200 REQUISITI DELLE VERIFICHE

La BSC deve effettuare, ad intervalli regolari e predefiniti, revisioni interne delle proprie procedure.

B5.300 UNITÀ NON CONFORMI

B5.310 La BSC deve avere un sistema in grado di identificare eventuali unità che non soddisfano pienamente questi Standard e i requisiti della struttura.

B5.320 La BSC deve mantenere una registrazione delle unità non conformi conservate e/o distribuite. Qualora una delle unità non conformi venga proposta per l'uso clinico, la natura della non-conformità deve essere comunicata al Centro di Trapianto.

B5.400 REQUISITI PER LA SEGNALAZIONE DI ERRORI E INCIDENTI

La BSC deve avere un sistema e una procedura per il monitoraggio, l'individuazione, la documentazione e la segnalazione di deviazioni, errori e incidenti. Questi eventi devono essere valutati dal Direttore e/o dal Direttore Medico competente insieme allo staff della Gestione della Qualità e ad altro staff appropriato.

B5.410 Le azioni correttive devono essere implementate e documentate dal Direttore competente della struttura implicata.

B5.420 Il Direttore o il Direttore Medico della BSC deve definire un tempo entro il quale l'esito delle azioni correttive verrà valutato.

B5.500 REGISTRAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE

B5.510 Devono essere mantenute le registrazioni delle reazioni avverse gravi o inaspettate nella madre o nel bambino sorte in seguito alla raccolta dell'unità di CB.

B5.520 Devono essere mantenute le registrazioni delle reazioni avverse gravi o inaspettate risultate dal trapianto dell'unità di CB, inclusa la tossicità acuta associata alla infusione dell'unità di CB e al mancato attecchimento. Si applica il paragrafo E8.000.

B5.530 La BSC, in collaborazione con il centro di raccolta e/o il programma di trapianto, deve effettuare una indagine approfondita di ciascuna reazione avversa. Un rapporto scritto dell'indagine, incluse le conclusioni, il decorso successivo e le azioni correttive, se applicabile, deve essere redatto e conservato come parte della documentazione di quella unità.

B5.540 Quando è stato dimostrato che l'unità di CB è stata responsabile della reazione avversa, copia del rapporto scritto deve essere inoltrata al Centro di Trapianto implicato.

B5.600 REQUISITI RIGUARDANTI I DATI DEI RISULTATI CLINICI

Per le unità di CB allogeniche da donatore non consanguineo e consanguineo e autologhe distribuite, la BSC deve conservare i dettagli riguardanti i risultati clinici allo scopo di garantire che le procedure in uso presso la banca sono in grado di fornire in modo continuo un componente sicuro ed efficace. Si applicano i paragrafi E5.000 e E.8000.

B5.610 Per le unità di CB allogeniche non consanguinee, allogeniche consanguinee e autologhe, i dati devono includere la registrazione dell'attecchimento dei neutrofili e delle piastrine.

B5.620 Per le unità di CB allogeniche non consanguinee, allogeniche consanguinee e autologhe, i dati dovrebbero includere la percentuale di sopravvivenza.

B5.630 Per le unità di CB allogeniche non consanguinee e allogeniche consanguinee, i dati dovrebbero includere il chimerismo e i risultati delle GVHD.

B5.700 REQUISITI DELLA VALIDAZIONE E DELLA QUALIFICAZIONE

B5.710 Devono essere definite, implementate e documentate le procedure per validare o qualificare gli aspetti significativi delle funzioni della BSC. L'identificazione degli elementi da validare o qualificare deve essere presa dal Direttore(i) della BSC, in collaborazione con il programma di Gestione della Qualità. Si applica il paragrafo D9.000.

B5.720 Devono essere mantenute le registrazioni per documentare che le procedure sono state validate per il raggiungimento degli obiettivi attesi.

B5.730 Le procedure validate devono essere firmate, datate, e corredate, se necessario, da procedure di controllo di qualità sviluppate in modo specifico per controllare la costante adeguatezza delle procedure, dei reagenti, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati durante le operazioni giornaliere dal personale della BSC. Gli studi di validazione devono essere rivisti e approvati dal Direttore della BSC o da un suo delegato del programma di assicurazione della qualità.

B6.000 REQUISITI DEL COMITATO ISTITUZIONALE DEI REVISORI

- B6.100 In accordo con le norme governative, la BSC deve avere una revisione formale dei protocolli per la raccolta, la manipolazione, la caratterizzazione, la conservazione, la selezione e la distribuzione del CB, incluso il modulo di consenso informato del donatore di CB; secondo una procedura approvata dall'Office for Protection from Research Risks del Department of Health and Human Services (HHS), dalla Food and Drug Administration (FDA) o da equivalenti agenzie sanitarie al di fuori degli USA.
- B6.200 La BSC deve conservare la documentazione di tutti i protocolli di ricerca, le approvazioni del Comitato Istituzionale dei Revisori, le esenzioni per nuovi farmaci o dispositivi in sperimentazione, i resoconti annuali ed eventuali rapporti relativi a risultati negativi.

B7.000 REQUISITI PER L'IDENTIFICAZIONE E L' ETICHETTATURA

B7.100 OPERAZIONI DI ETICHETTATURA

- B7.110 Le operazioni di etichettatura devono essere effettuate in modo da prevenire errori di etichettatura delle unità di CB e dei campioni di riferimento.
- B7.120 Ci deve essere un sistema di identificazione tramite un codice a barre, o un'equivalente lettura dell'operatore o della macchina, per l'identificazione del campione materno, dell'unità di CB, dei campioni di riferimento e dei documenti ad essi associati. Il sistema di identificazione deve essere validato.
- B7.130 Le operazioni di etichettatura devono includere almeno i seguenti controlli:
- B7.131 Le etichette ricevute dal fornitore devono essere tenute in sospeso per la revisione e la prova di confronto con copie approvate per assicurare la precisione riguardo all'identità, al contenuto e alla conformità.
 - B7.132 Scorte di etichette non utilizzate dei diversi componenti devono essere conservate e mantenute in modo tale da prevenire errori. Le scorte di etichette obsolete devono essere distrutte.
 - B7.133 Deve essere adottato un sistema di controllo delle procedure di etichettatura per prevenire errori nel trasferimento dei dati sulle etichette.
 - B7.134 Tutte le etichettature devono essere chiare e leggibili e stampate utilizzando inchiostro indelebile.
 - B7.135 Il sistema di etichettatura deve essere validato come affidabile per la conservazione nelle condizioni in uso.

B7.140 Le informazioni apposte sulle etichette dal centro di raccolta devono essere conservate a tempo indeterminato come parte delle registrazioni della manipolazione dell'unità di CB.

B7.141 Le unità di CB, che sono poi processate, potranno essere confezionate in nuove sacche, con nuove etichette, come appropriato. La correttezza di questo legame deve essere validata.

B7.150 L'etichetta deve essere applicata sulla sacca in modo tale da lasciare scoperta un'area sufficiente per permettere l'ispezione del contenuto.

B7.200 IDENTIFICAZIONE

B7.210 A ciascuna unità di CB deve essere assegnato un codice identificativo numerico o alfanumerico unico, attraverso il quale sia possibile mettere in relazione ciascuna unità di CB con i dati materni e del neonato, le informazioni relative al parto, la storia familiare, i risultati dei test e a tutte le registrazioni relative alla gestione e alla disposizione finale di quella unità di CB.

B7.220 Le strutture potranno assegnare un ulteriore codice unico, numerico o alfanumerico, all'unità di CB o alle aliquote utilizzate per test. Il codice aggiuntivo non deve occultare il codice originale. Sulla sacca di CB non deve essere visibile più di un codice supplementare.

B7.300 ETICHETTE PARZIALI

B7.310 Se sulla sacca di raccolta o di congelamento c'è spazio solo per una etichetta parziale, sulla sacca ci devono essere almeno i termini 'Cord Blood' e il codice unico numerico o alfanumerico identificativo dell'unità di CB unitamente all'elemento identificatore, numerico o alfanumerico, dell'unità di CB.

B7.311 Nel caso di donazioni allogeniche da consanguineo o autologhe, il nome e/o l'identificativo del ricevente identificato, se noto, deve essere incluso.

B7.320 Al momento del rilascio per l'infusione o del trasferimento ad altra struttura, le sacche di raccolta recanti un'etichetta parziale devono essere accompagnate da tutte le informazioni elencate nel paragrafo C4.600 e le sacche di congelamento recanti un'etichetta parziale devono essere accompagnate da tutte le informazioni elencate nel paragrafo D5.000. Tali informazioni dovranno essere attaccate in modo sicuro all'unità di CB con un cartellino, oppure essere incluse in un pacco sigillato.

B7.330 Per l'etichettatura al completamento della raccolta, si applica il paragrafo C4.600.

B7.340 Per l'etichettatura al completamento della manipolazione, si applica il paragrafo D5.000.

B7.350 Per l'etichettatura al momento del rilascio per il trapianto, si applicano i paragrafi E.5.500 ed E5.600.

B8.000 REQUISITI DEI MATERIALI, DEI REAGENTI E DELLE ATTREZZATURE

B8.100 Deve essere adottato un programma di controllo della qualità tale da assicurare che tutti i reagenti, le attrezzature e le procedure funzionino come atteso.

B8.200 Tutti i materiali ed i reagenti utilizzati per la raccolta, il trattamento, il congelamento e l'infusione dell'unità di CB che vengono in contatto con il sangue cordonale devono essere sterili, compresi quei reagenti preparati dalla stessa struttura di trattamento.

B8.300 I materiali ed i reagenti dovrebbero essere utilizzati in maniera conforme alle istruzioni fornite dal produttore.

B8.400 Ogni volta che sia possibile, i reagenti ed i materiali utilizzati per la raccolta, il trattamento e la criopreservazione devono essere approvati per uso umano.

B8.500 I reagenti ed i materiali non approvati per l'uso umano possono essere utilizzati se:

B8.510 I reagenti o i materiali sono specificati in una procedura che abbia ricevuto l'approvazione dal Comitato Istituzionale dei Revisori dell'istituzione richiedente l'accreditamento al FAHCT e/o l'approvazione dell'Investigation New Drug or Device Exemption (o strutture equivalenti al di fuori degli Stati Uniti), oppure

B8.520 La procedura che include i reagenti o i materiali specificati sia stata usata in protocolli approvati dal Comitato Istituzionale dei Revisori e nella letteratura medica sia riportato che sia accettabile per lo scopo specificato.

B8.600 Le attrezzature utilizzate per la raccolta, il trattamento, la caratterizzazione, il congelamento, la conservazione, il trasporto e l'infusione del CB devono essere mantenute pulite e funzionanti ed essere ubicate in modo tale da facilitare la pulizia e la manutenzione.

B8.610 Le attrezzature devono essere controllate, testate e calibrate ad intervalli programmati, come descritto nelle istruzioni operative.

B9.000 REQUISITI PER LE REGISTRAZIONI

B9.100 REQUISITI PER LA REGISTRAZIONE GENERALE

- B9.110 Deve essere mantenuta la documentazione per ogni fase della raccolta, del trattamento, della caratterizzazione, della conservazione, della selezione, della distribuzione, del trapianto e/o dell'eliminazione di ciascuna unità di CB. La registrazione deve avvenire in modo tale che tutte le operazioni siano accuratamente rintracciabili.
- B9.120 Le registrazioni devono essere leggibili ed indelebili, devono identificare immediatamente la persona responsabile di ciascuna operazione e devono includere la data (e l'ora se appropriato).
- B9.130 La registrazione di ogni operazione deve essere dettagliata ad un livello sufficiente, in modo tale da essere compreso da una persona esperta in procedura di conservazione del sangue cordonale e deve essere disponibile per l'ispezione da parte di persone autorizzate.
- B9.140 Deve essere disponibile la documentazione dalla quale si possa rilevare il numero del lotto, la data di scadenza ed il fornitore dei materiali e dei reagenti utilizzati per la raccolta ed il trattamento dell'unità di CB.
- B9.150 Le registrazioni devono essere conservate in modo tale da assicurare la loro protezione e conservazione.
- B9.160 La documentazione direttamente collegata alla raccolta, al trattamento, alla caratterizzazione, alla conservazione, alla selezione e/o alla distribuzione delle unità di CB deve essere conservata a tempo indefinito.
- B9.170 La documentazione relativa al controllo di qualità, all'addestramento e alla valutazione della competenza del personale, alla manutenzione delle attrezzature, alla sterilizzazione dei materiali e dei reagenti, al trattamento di materiali e reagenti non ritenuti idonei, o a problemi legati alla gestione del laboratorio deve essere conservata per 10 anni dai centri di raccolta o di manipolazione del CB, anche se non tutto deve essere immediatamente disponibile. Si applica il paragrafo B9.300.

B9.200 RISERVATEZZA DEI DATI RIGUARDANTI IL DONATORE E LA FAMIGLIA

- B9.210 Tutti i dati e le comunicazioni tra i centri di raccolta, di trattamento e di trapianto e i loro pazienti devono essere considerati come privilegiati e riservati.

- B9.220 Nel consenso informato deve essere indicato che la connessione tra i dati del donatore, della madre e dell'unità di CB verrà mantenuta. Si applica il paragrafo C2.000.
- B9.230 La BSC deve avere una procedura e un protocollo scritto nel caso si renda necessario contattare il donatore, la madre o il tutore legale del donatore e il personale medico appropriato.
- B9.240 Deve essere adottato un sistema per mantenere riservati, all'interno della BSC, i dati relativi al donatore, alla famiglia ed al ricevente, e che sia in grado di garantire che i dati demografici siano disponibili solo quando necessario e solo da persone autorizzate.

B9.300 DATI CHE DEVONO ESSERE CONSERVATI

I dati che devono essere conservati includono i seguenti; si applicano i paragrafi B9.160, B9.170 e B9.200:

- B9.310 Dati relativi al donatore ed ai genitori – archiviati a tempo indefinito
 - B9.311 L'anamnesi della madre biologica; della madre partorienti (ove sia il caso) e del padre biologico, se la sua storia è disponibile; copie dei moduli per il consenso informato e i risultati dei test di laboratorio.
 - B9.312 Il nome completo della madre, l'indirizzo; la data del parto del neonato e, se disponibile, il nome completo e l'indirizzo del neonato e del padre.
 - B9.313 Eventuali reazioni avverse della madre o del neonato, reclami e rapporti, compresi i risultati di tutte le indagini effettuate e degli aggiornamenti.
- B9.320 Dati relativi all'unità di CB – archiviati a tempo indefinito
 - B9.321 L'identificazione di tutte le strutture coinvolte nella raccolta, trattamento, analisi, conservazione, selezione e distribuzione dell'unità di CB.
 - B9.322 I fogli di lavoro della manipolazione dell'unità di CB, compresi i numeri dei lotti e le date di scadenza dei reagenti e dei materiali utilizzati.
 - B9.323 La documentazione e l'interpretazione di tutti i risultati dei test.
 - B9.324 I dati relativi alla procedura di criopreservazione e di conservazione identificati dalle apparecchiature, la data e il codice identificativo dell'unità di CB.
 - B9.325 I risultati dei test di conferma eseguiti prima della distribuzione dell'unità di CB.
 - B9.326 La distribuzione e l'eliminazione delle unità di CB.

- B9.327 Le motivazioni per l'esclusione dalla banca delle unità di CB raccolte ma non conservate.
- B9.330 Dati relativi alla garanzia della qualità – archiviazione per un minimo di 10 anni
 - B9.331 I controlli periodici della prestazione delle attrezzature e dei reagenti.
 - B9.332 I controlli sulla idoneità dei contenitori per il trasporto a mantenere una temperatura adeguata durante il trasporto.
 - B9.333 I risultati dei test di qualificazione del personale.
 - B9.334 Gli studi di validazione.
 - B9.335 I risultati delle visite ispettive e di accreditamento.
- B9.340 Dati generali – archiviazione per un minimo di 10 anni
 - B9.341 La sterilizzazione dei materiali e dei reagenti preparati all'interno della struttura, inclusa la data, il tempo impiegato, la temperatura e il metodo adottato.
 - B9.342 Il personale assunto della BSC responsabile per la raccolta e il trattamento dell'unità di CB, le firme, le iniziali e la data di assunzione.
 - B9.343 L'addestramento, il successivo aggiornamento e le verifiche di competenza del personale tecnico.
 - B9.344 Errori, incidenti e misure correttive adottate.
 - B9.345 Dati relativi alla manutenzione delle attrezzature e delle strutture.
 - B9.346 Materiali e reagenti, compresi il nome del fabbricante o del fornitore, i numeri dei lotti, la data di ricevimento e quella di scadenza.
 - B9.347 L'eliminazione dei materiali e dei reagenti non idonei.
- B9.400 REGISTRAZIONE DEI DATI ELETTRONICI
 - B9.410 Se viene utilizzato un sistema elettronico per la registrazione dei dati, deve esserci un sistema per assicurare l'autenticità, l'integrità e la riservatezza di tutti i dati.
 - B9.420 Deve essere adottata una procedura per la protezione dei dati che ne permetta il recupero corretto e immediato durante tutto il periodo della loro conservazione.
 - B9.430 La struttura deve avere un sistema alternativo che garantisca un'operatività continua nel caso che i dati elettronici non siano disponibili. Il sistema alternativo deve essere controllato periodicamente.

- B9.440 Devono essere stabilite delle procedure scritte per l'inserimento, la verifica e la revisione dei dati. Deve esserci un sistema che permetta la visione dei dati prima della loro accettazione definitiva.
- B9.441 Il sistema di garanzia della qualità deve includere la valutazione delle funzioni elettroniche per garantire che eventuali errori e problemi siano rilevati ed eliminati.
- B9.450 Deve esserci un sistema di accesso limitato al personale autorizzato.
- B9.460 Deve esserci la possibilità di generare copie autentiche sia in forma cartacea che elettronica disponibili per le ispezioni e le revisioni.
- B9.470 Quando è utilizzato un sistema computerizzato, devono esserci procedure validate e documentazione di:
 - B9.471 Sviluppo dei sistemi.
 - B9.472 Designazione numerica delle versioni del sistema, se applicabile.
 - B9.473 Validazione prospettica del sistema, compreso l'hardware, il software, il database, le postazione periferiche.
 - B9.474 Installazione del sistema.
 - B9.475 Addestramento e aggiornamento periodico del personale nell'uso del sistema.
 - B9.476 Monitoraggio dell'integrità dei dati.
 - B9.477 Manutenzione e operatività del sistema.
- B9.480 Tutte le modifiche al sistema devono essere autorizzate, documentate e validate prima di essere implementate. La documentazione deve essere completa e redatta in un linguaggio comprensibile agli utenti.
- B9.490 Il sistema di computer deve garantire che tutti gli identificativi del donatore, dell'unità e del paziente siano univoci.
- B9.500 LA CONSERVAZIONE DEI DATI
IN CASO DI RESPONSABILITÀ CONGIUNTA
 - B9.510 Se due o più strutture partecipano alla raccolta, al trattamento o al trapianto di un'unità di CB, la registrazione dei dati di ciascuna struttura deve mostrare chiaramente l'estensione delle responsabilità.
 - B9.520 Ciascuno dei centri partecipanti fornirà al centro finale di rilascio una copia dei dati relativi alle procedure di raccolta e manipolazione nel modo in cui ritiene più appropriato per la sicurezza dell'unità di CB.

PARTE C
Standard relativi al donatore
e alla raccolta di sangue cordonale

PARTE C: STANDARD RELATIVI AL DONATORE E ALLA RACCOLTA DI SANGUE CORDONALE

C1.000 VALUTAZIONE DEL DONATORE

C1.100 Devono essere definite procedure per la valutazione del donatore che proteggano il ricevente da malattie trasmissibili e che garantiscano la sicurezza e la riservatezza del donatore di CB e della madre. Devono essere valutate sia la possibilità che una malattia venga trasmessa dal donatore al ricevente che il rischio per il donatore e per la madre derivante dalla raccolta. I risultati dei test di valutazione del donatore e della madre devono essere documentati.

C1.110 Eventuali risultati anomali che suggeriscano una possibile infezione nella madre o nel neonato devono essere comunicati in forma scritta alla madre e/o al suo medico. Nel caso l'anomalia suggerisca un potenziale pericolo, il medico della madre o del neonato deve essere informato immediatamente.

C1.120 Quando una madre non soddisfa i criteri specificati di seguito, il Direttore o il Direttore Medico del Centro di Raccolta deve documentare e mantenere una registrazione permanente circa il tipo di anomalia e il razionale in base al quale l'unità di CB è stata inclusa nella banca.

C1.200 SCREENING E TEST ESEGUITI SULLA MADRE E SUL DONATORE DI CB

C1.210 Devono esserci criteri scritti per la selezione del donatore di CB.

C1.220 Deve essere ottenuta e documentata la storia genetica della madre biologica e, se disponibile, del padre. La storia dovrebbe includere l'origine etnica del neonato (la famiglia della madre e del padre inclusi i loro genitori ed i nonni) e la possibile presenza di malattie ereditarie del sistema ematopoietico o immunologico.

C1.230 Deve essere ottenuta e documentata la storia medica relativa ai comportamenti materni a rischio di trasmissione di infezioni.

C1.231 Questa storia deve includere le analisi alle quali la madre è stata sottoposta prima del parto per individuare malattie infettive, se noto, ed i risultati delle analisi mediche generiche che potrebbero influenzare la trasmissione di malattie infettive e/o genetiche.

C1.232 Nel caso di una madre surrogata che porti a termine una gravidanza da un uovo fecondato, la storia relativa al rischio di trasmissione di malattie infettive deve essere raccolta e documentata anche dalla madre surrogata.

- C1.233 Devono essere raccolti e documentati i dati relativi alla gravidanza e al parto, al neonato alla nascita, incluso il sesso, l'età gestazionale e, se disponibile, i risultati degli esami clinici, e ogni altra malattia diagnosticata prima della dimissione.
- C1.234 Al momento del parto, la storia relativa al rischio di trasmissione di malattie infettive ottenuta precedentemente deve essere aggiornata.
- C1.235 Un campione di sangue della partoriente, raccolto alla nascita o entro 7 giorni dalla raccolta dell'unità di CB, deve essere testato per individuare patogeni del sangue.
 - C1.2351 I test per individuare la presenza di patogeni nel sangue devono includere: anti-HIV-1, anti-HIV-2, HIV-1-Ag, anti-HTLV I/II, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, un test sierologico per la sifilide e qualsiasi altro test richiesto dalle norme governative in vigore al momento della raccolta. I test dovrebbero includere l'anti-CMV.
 - C1.2352 Risultati positivi o indeterminati, escluso il CMV, devono essere comunicati alla madre e/o al suo medico, in accordo alle leggi governative pertinenti.
- C1.236 La BSC deve predisporre una politica scritta per la risposta da fornire nel caso di risultati indeterminati o positivi ottenuti durante lo screening o i test di laboratorio eseguiti sui campioni materni o di CB.
- C1.237 Unità di CB non devono essere accettate per il trapianto da donatore non consanguineo se nella storia familiare (madre biologica, padre, fratelli) sono presenti malattie genetiche che potrebbero essere trasmesse al ricevente, per le quali non sono disponibili test o controlli adeguati a garantire la sicurezza dell'unità di CB.

C2.000 CONSENSO INFORMATO

- C2.100 Il consenso informato deve essere ottenuto dalla madre biologica prima del parto o entro 7 giorni dalla nascita del neonato. Il consenso per la raccolta del CB deve essere ottenuto prima che venga eseguita la procedura di raccolta se il CB è raccolto da placenta in utero.
- C2.110 Nel caso di madre surrogata, il consenso informato deve essere ottenuto sia dalla madre surrogata, che da quella biologica.
- C2.120 Il consenso informato non dovrebbe essere ottenuto mentre la madre è in travaglio.

- C2.200 Gli aspetti formali della partecipazione alla BSC devono essere discussi con la madre nella lingua che le è più comprensibile. Le spiegazioni devono includere almeno lo scopo generale; i possibili rischi, benefici e le alternative alla donazione di CB per la madre e per il neonato, compresi gli aspetti medici ed etici; ed il diritto della madre di negare il suo consenso senza alcun pregiudizio.
- C2.300 Il processo del consenso informato deve includere, oltre agli elementi elencati al paragrafo C2.200, almeno quanto descritto di seguito:
- C2.310 La donazione del CB per uso nel trapianto, specificando l'intento della donazione.
- C2.311 Se la raccolta è per trapianto allogenico da non consanguineo, l'unità di CB è una donazione che sarà messa a disposizione di altri soggetti e non necessariamente sarà disponibile in futuro per il donatore o per la sua famiglia.
- C2.312 Se la raccolta è per trapianto allogenico da consanguineo o autologo, la distribuzione dell'unità di CB sarà limitata, rispettivamente, ai riceventi consanguinei specificati o al donatore.
- C2.320 Un'intervista per raccogliere l'anamnesi personale e quella della famiglia.
- C2.330 Controllo dei dati medici della madre e del neonato.
- C2.340 La procedura di raccolta del CB.
- C2.350 Raccolta di un campione di sangue dalla madre e analisi eseguite sull'unità di CB e sul sangue materno per malattie infettive e genetiche, se applicabile.
- C2.360 Conservazione dei campioni di riferimento per analisi future.
- C2.370 Ove possibile, il mantenimento di un collegamento allo scopo di notificare al donatore/alla famiglia notizie su malattie infettive o genetiche. Si applica il paragrafo B9.200.
- C2.380 Utilizzo dell'unità di CB per ricerca, controllo di qualità o studi di validazione.
- C2.390 Eliminazione o distribuzione delle unità di CB che non soddisfano i criteri per la conservazione.

C3.000 CENTRI PER LA RACCOLTA DEL SANGUE CORDONALE

- C3.100 Per Centro di Raccolta si intende il luogo dove il neonato viene partorito e l'unità di CB raccolta.

- C3.200 Il Centro di Raccolta deve avere un Direttore Medico, che è un medico abilitato. Il Direttore Medico della BSC deve essere responsabile delle attività mediche del Centro di Raccolta del CB.
- C3.210 Nel caso di centri di raccolta distaccati che inviano il CB ad un laboratorio centrale, il Direttore Medico della BSC può adempiere alle funzioni di Direttore Medico del Centro di Raccolta anche se non abilitato nella giurisdizione in cui la struttura si trova, o non fa parte del personale.
- C3.220 La raccolta di CB *in utero* deve essere eseguita da un medico, da un ostetrico o da un infermiere addestrati alla procedura di raccolta e abilitato all'esercizio della professione nella giurisdizione nella quale avviene la raccolta.
- C3.300 Presso la struttura nella quale avviene la raccolta, deve esserci un numero adeguato di persone disponibili, addestrate alla raccolta. L'addestramento deve essere specifico per la funzione che deve essere svolta e deve essere documentato.
- C3.400 Deve esserci uno spazio apposito per la preparazione appropriata e la conservazione dei reagenti, dei materiali e delle attrezzature necessari per le procedure di raccolta.
- C3.500 Deve esserci uno spazio adeguato per l'espletamento della procedura di raccolta.
- C3.600 Deve esserci uno spazio adeguato per la conservazione temporanea delle unità di CB fino al loro trasporto in laboratorio.
- C3.700 Deve esserci assistenza medica di emergenza per la madre e il neonato.

C4.000 PROCEDURE PER LA RACCOLTA DEL SANGUE CORDONALE

- C4.100 Le procedure e la pratica di raccolta del CB devono salvaguardare la madre e il neonato.
- C4.110 Le tecniche di parto non devono essere modificate nel tentativo di aumentare il volume di CB.
- C4.200 Nel caso che la raccolta di CB avvenga *in utero*, devono essere adottate ulteriori misure di protezione per garantire la sicurezza della madre e del neonato.
- C4.210 La raccolta di CB *in utero* dovrebbe essere eseguita soltanto nel caso di parto singolo documentato.
- C4.211 Se la raccolta di CB viene effettuata *in utero* in una gravidanza multipla, tutti i neonati devono essere nati prima di qualsiasi raccolta.
- C4.220 La raccolta di CB *in utero* deve essere effettuata solo nei parti non complicati.

- C4.230 Le unità di CB raccolte *in utero* devono essere ottenute da neonati dopo almeno 34 settimane di gestazione.
- C4.300 La raccolta di CB deve essere effettuata in accordo a politiche e procedure scritte.
- C4.310 I metodi di raccolta devono prevedere tecniche sterili e l'uso di procedure validate ad avere una vitalità e un recupero accettabile di progenitori. Si applica il paragrafo B5.700.
- C4.320 La sacca per la raccolta iniziale del CB deve essere approvata per la raccolta di sangue umano e deve essere utilizzata e sigillata in modo da minimizzare il rischio di perdita di cellule e di contaminazione batterica.
- C4.330 Tutti i reagenti ed i materiali utilizzati per la raccolta che vengono a contatto con il CB devono essere sterili. Si applica il paragrafo B8.200.
- C4.340 I numeri dei lotti e le date di scadenza dei reagenti e dei materiali monouso utilizzati durante le procedure di raccolta devono essere registrati e inviati alla BSC. Si applicano i paragrafi B9.140 e B9.346.
- C4.400 Deve esserci un unico codice identificativo per l'unità di CB, i campioni ed i moduli. Si applica il paragrafo B7.200.
- C4.500 Deve esserci una politica scritta presso il sito di raccolta per l'etichettatura dell'unità di CB. Si applica il paragrafo B7.000.
- C4.600 Al termine della raccolta, la sacca per la raccolta iniziale deve recare le seguenti informazioni:
- C4.610 Il codice numerico o alfanumerico identificativo dell'unità di CB.
- C4.620 La dicitura propria dell'unità di CB, 'Cord Blood', posta in una posizione ben visibile.
- C4.630 L'identificativo del centro di raccolta e del donatore.
- C4.640 La data e l'ora della raccolta (e il fuso orario, se necessario).
- C4.650 Il tipo ed il volume dell'anticoagulante o di ogni altro additivo usato.
- C4.660 Il volume approssimativo della raccolta.
- C4.670 Per donazioni allogeniche da consanguineo e autologhe dirette: il nome del donatore e, se applicabile, il nome del ricevente ed il codice identificativo oppure un altro identificativo del ricevente destinatario o della famiglia.
- C4.700 Deve esserci una politica scritta per lo stoccaggio delle unità di CB e dei campioni presso il sito di raccolta prima del trasporto alla struttura di trattamento.

- C4.800 Devono essere conservati tutti i rapporti relativi alle reazioni avverse verificatesi durante o immediatamente dopo la raccolta. Si applica il paragrafo B9.000

**C5.000 TRASPORTO DELLE UNITÀ DI SANGUE CORDONALE
NON CRIOPRESERVATE DAL SITO/CENTRO DI RACCOLTA
AL LABORATORIO DI MANIPOLAZIONE DEL SANGUE CORDONALE**

- C5.100 Le modalità di trasporto dell'unità di CB tra il sito di raccolta e il laboratorio di trattamento devono essere definite in modo tale da salvaguardare l'integrità dell'unità che deve essere trasportata e la salute e la sicurezza del personale della struttura.
- C5.200 La sacca di raccolta del CB deve essere posta in una seconda sacca di plastica sigillata in modo da contenere ogni possibile perdita dalla sacca primaria.
- C5.300 IL CONTENITORE PER IL TRASPORTO
- C5.310 Il contenitore per il trasporto deve essere tale da minimizzare le variazioni di temperatura durante il trasporto.
- C5.320 Il trasporto delle unità di CB deve avvenire nel rispetto delle disposizioni legislative applicabili. Il contenitore esterno deve essere fatto di un materiale in grado di trattenere fuoriuscite del contenuto, resistere ad urti, variazioni di pressione o altri incidenti che possano verificarsi durante le normali operazioni di trasporto.
- C5.330 Il contenitore per il trasporto deve portare le seguenti etichette:
- C5.331 'Cord Blood for Transplantation', un'etichetta che indichi che il materiale trasportato non dovrebbe essere esposto a radiazioni ed un'etichetta che indichi il rischio biologico, in accordo alle norme per il trasporto di sangue umano.
- C5.332 Il contenitore per il trasporto deve inoltre portare il nome, l'indirizzo ed il numero telefonico della struttura che spedisce; il nome, l'indirizzo ed il numero telefonico della struttura destinataria ed il nome della persona responsabile del ricevimento della spedizione.
- C5.400 REGISTRAZIONE DEL TRASPORTO
- C5.410 La documentazione relativa al trasporto deve consentire di rintracciare l'unità di CB dal centro di raccolta fino alla sua destinazione finale.
- C5.420 La documentazione deve identificare la struttura di origine responsabile della spedizione dell'unità di CB, la data e l'ora di spedizione e di ricevimento dell'unità.

- C5.430 La documentazione relativa al trasporto deve indicare l'identità del corriere, se pertinente; la data e l'ora di confezionamento, la data e l'ora in cui il pacco lascia la struttura; e la data e l'ora di ricevimento del pacco.
- C5.440 Deve essere incluso un elenco che identifichi ogni unità contenuta nel contenitore.
- C5.450 La documentazione relativa al trasporto deve essere conservata indefinitamente.

PARTE D
Standard per la manipolazione
del sangue cordonale relativi al donatore

PARTE D: STANDARD PER LA MANIPOLAZIONE DEL SANGUE CORDONALE

D1.000 REQUISITI GENERALI

- D1.100 STRUTTURA DEL LABORATORIO
Si applica il paragrafo B2.000.
- D1.200 SICUREZZA
Si applica il paragrafo B3.000.
- D1.300 PERSONALE
Si applica il paragrafo B4.000.
- D1.400 MATERIALI E REAGENTI
Si applicano i paragrafi B8.100-B8.500.
- D1.500 ATTREZZATURE
Si applicano i paragrafi B8.100 e B8.600.

D2.000 MANIPOLAZIONE DEL SANGUE CORDONALE

D2.100 PRINCIPI GENERALI

- D2.110 La BSC deve avvalersi di centri di raccolta che soddisfino gli Standard NETCORD/FAHCT nel rispetto delle sue interazioni con gli standard della struttura di manipolazione del CB.
- D2.120 Prima di processare qualunque unità di CB ci deve essere un accordo scritto tra la BSC e il centro dove l'unità è stata raccolta o con il personale di raccolta.
- D2.130 Nel caso di donatori allogenici consanguinei o di donazione autologa si deve ottenere da un medico una richiesta scritta per il trattamento e la conservazione, che includa il nome del ricevente destinatario, se conosciuto.
- D2.140 Il trattamento delle unità di CB deve essere fatto in conformità a una procedura operativa standard validata.
- D2.150 Le unità di CB devono essere processate e congelate entro 48 ore dalla raccolta, usando un metodo di congelamento a temperatura controllata.
- D2.160 Se non altrimenti incluso in un protocollo approvato dal Comitato Istituzionale dei Revisori o in un equivalente protocollo governativo di controllo, il trattamento del CB deve essere

limitato alla riduzione di volume mediante deplezione degli eritrociti e/o del plasma.

D2.170 Qualsiasi altra manipolazione, come definito nel paragrafo D5.170, deve essere eseguita solo:

D2.171 Previa approvazione da parte del Comitato Istituzionale dei Revisori o da un suo equivalente per banche poste fuori l'America del Nord, oppure

D2.172 Usando reagenti e/o dispositivi approvati per quella manipolazione da un'agenzia governativa appropriata.

D3.000 RIESAME DELLA DOCUMENTAZIONE RELATIVA ALLA MANIPOLAZIONE

La documentazione relativa all'unità di CB deve essere riesaminata regolarmente dal Direttore del Laboratorio o da un suo delegato. Fallimenti della procedura di manipolazione nel raggiungimento di risultati compresi nei limiti di accettabilità devono essere valutati e documentati.

D4.000 CAMPIONI DI RIFERIMENTO

D4.100 I seguenti campioni devono essere prelevati dalle unità di CB allogeniche non consanguinee, allogeniche consanguinee o autologhe prima della loro criopreservazione:

D4.110 Un'aliquota di riferimento di ciascuna unità di CB conservata per uso clinico deve essere contenuta in un segmento sigillato, integralmente attaccato alla sacca di congelamento.

D4.120 Come minimo, per ogni unità di CB, devono essere conservati e disponibili per i test, i seguenti campioni:

D4.121 Siero o plasma da campioni non eparinizzati (almeno 2 vial da 2 ml ciascuna dovrebbero essere conservati ad una temperatura inferiore a -18°C).

D4.122 Cellule criopreservate e conservate in modo da mantenerne la vitalità a lungo termine (almeno 2 vial da $1-2 \times 10^6$ cellule mononucleate ciascuna).

D4.123 Una quantità di materiale adeguata per la preparazione di almeno 50 µg di DNA genomico. Questo può essere DNA purificato, materiale cellulare congelato oppure assorbito.

D4.200 Nel caso di unità di CB allogeniche non consanguinee, i seguenti campioni devono essere raccolti dalla madre del donatore di CB alla raccolta dell'unità di CB o dopo la raccolta, ma prima della sua distribuzione:

- D4.210 Dalla madre partoriente: siero o plasma da campioni non eparinizzati (almeno 2 vial da 2 ml ciascuna dovrebbero essere conservati ad una temperatura inferiore a -18°C).
- D4.220 Dalla madre biologica: materiale adeguato alla preparazione di almeno 50 µg di DNA genomico. Questo può essere DNA purificato, materiale cellulare congelato oppure assorbito.

D5.000 ETICHETTATURA AL COMPLETAMENTO DELLA MANIPOLAZIONE

- D5.100 Al completamento della manipolazione e prima della consegna al centro di trapianto, l'etichetta sulla sacca di CB deve portare le seguenti informazioni.
 - D5.110 Il codice dell'unità di CB univoco, numerico o alfanumerico.
 - D5.120 Il nome proprio 'Cord Blood', le modifiche aggiuntive appropriate ed un avviso che l'identificazione del ricevente e dell'unità devono essere verificate prima dell'infusione, e l'avvertimento che quella unità di CB può trasmettere agenti infettivi.
 - D5.121 Ciascuna unità destinata all'uso autologo deve essere etichettata chiaramente con 'For Autologous Use Only', il nome del donatore/ricevente ed il codice identificativo univoco.
 - D5.122 Ciascuna unità destinata all'uso allogenico diretto deve essere etichettata chiaramente con 'For Use By Intended Recipient Only', il nome del ricevente ed il codice identificativo univoco, se noto.
 - D5.130 Il gruppo ABO ed il fenotipo Rh del donatore, chiaramente visibile.
 - D5.140 Il nome ed il volume di eventuali additivi, compreso l'anticoagulante, ma non solo, le soluzioni elettrolitiche e/o la soluzione di congelamento.
 - D5.150 Il volume approssimato dell'unità di CB.
 - D5.160 I metodi utilizzati per la manipolazione dell'unità di CB, se applicabile, inclusa, ma non solo, la deplezione, la selezione positiva, l'espansione *ex vivo* e la manipolazione genica.
 - D5.170 Il range di temperatura raccomandato per la conservazione dell'unità di CB, in gradi Celsius.
 - D5.180 Il nome e l'indirizzo della struttura di manipolazione.
 - D5.190 Una etichetta BIOHAZARD (rischio biologico), se indicato.

- D5.200 Se lo spazio sull'unità di CB non consente di avere un'etichetta completa, deve essere utilizzata un'etichetta parziale come definito nel paragrafo B7.300.

D6.000 CRIOPRESERVAZIONE

- D6.100 Le unità di CB devono essere criopreservate utilizzando una procedura di congelamento a temperatura controllata validata. Eventuali altre tecniche di criopreservazione devono essere validate. Si applica il paragrafo B5.900.
- D6.200 Le unità di CB congelate devono essere conservate in sacche da congelamento approvate e progettate per la criopreservazione di cellule umane e poste in contenitori metallici per la protezione durante le operazioni di congelamento, conservazione e trasporto. Eventuali altri metodi di criopreservazione devono essere validati.
- D6.210 Prima dell'uso, e immediatamente dopo essere stata riempita, ciascuna sacca di criopreservazione, e i suoi contenitori satelliti, se ce ne sono, devono essere esaminati visivamente per verificare che non vi siano danni o possibilità di contaminazione. Alcuni controlli devono includere l'ispezione della tenuta delle sigillature. I risultati dell'ispezione devono essere documentati.
- D6.300 Il protocollo di criopreservazione deve specificare quanto segue:
- D6.310 Il crioprotettore e la sua concentrazione finale.
 - D6.320 La concentrazione totale di cellule nucleate.
 - D6.330 Il metodo di congelamento e la temperatura finale di raffreddamento.
 - D6.340 La velocità di congelamento.
 - D6.341 La documentazione della velocità di congelamento di ciascuna unità di CB congelata deve essere archiviata.
 - D6.350 La temperatura di conservazione.
 - D6.360 La procedura adottata deve minimizzare il tempo necessario per il trasferimento delle unità congelate dal luogo di congelamento a quello di conservazione.

D7.000 CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- D7.100 Le unità di CB devono essere conservate in quarantena fino a quando tutti i risultati dei test per la trasmissione di malattie infettive non saranno noti ed il Direttore della BSC o un suo delegato avrà esaminato la documentazione relativa ed autorizzato la conservazione permanente.

- D7.110 La documentazione deve indicare quando l'unità di CB è stata tolta dalla quarantena e conservata in modo permanente.
- D7.120 Le unità di CB con risultati positivi o incerti ai test per HIV, HTLV, HCV o HBsAg devono essere conservate permanentemente in quarantena.
- D7.130 Le unità di CB per uso allogenico da non consanguineo e da consanguineo che risultino positive per HIV non devono essere usate per trapianto nell'uomo.
- D7.200 Le strutture per la conservazione delle unità di CB devono stabilire politiche per la definizione della durata e delle condizioni di conservazione, e per l'eliminazione.
- D7.210 I frigoriferi ed i congelatori usati per la conservazione di campioni, unità di CB, emocomponenti, tessuti umani o reagenti non devono essere utilizzati per scopi diversi.
- D7.220 Deve esserci una procedura scritta per il trasporto delle unità di CB in un posto alternativo di conservazione in caso di calamità.
- D7.300 SICUREZZA
- D7.310 L'apparecchiatura per la conservazione deve essere ubicata in una zona sicura e dotata di un sistema di chiusura da utilizzare almeno quando la zona non è occupata.
- D7.400 Deve essere operativo un sistema di controllo dell'inventario. Tale sistema deve consentire di localizzare qualsiasi unità di CB ed i relativi campioni di riferimento disponibili.
- D7.500 TEMPERATURA
- D7.510 La conservazione dei campioni congelati deve avvenire ad una temperatura non superiore a -135°C ed essere compresa nell'intervallo di temperatura determinato in base al tipo di crioprotettore usato e definito nelle procedure operative standard.
- D7.520 Per le unità di CB conservate in azoto liquido, devono essere definite e mantenute procedure per minimizzarne il rischio di contaminazioni batteriche.
- D7.530 Deve essere minimizzato il rischio di esposizione delle unità congelate a variazioni di temperatura.
- D7.600 MONITORAGGIO E SISTEMI DI ALLARME
- D7.610 I congelatori per la conservazione delle unità di CB devono avere un sistema per il monitoraggio continuo della temperatura con registrazione almeno ogni quattro ore.

- D7.611 Per le unità di CB conservate completamente immerse in azoto liquido, il controllo continuo della temperatura non è necessario.
- D7.620 I congelatori ad azoto liquido devono avere un dispositivo che garantisca un livello costante di azoto.
- D7.630 I sistemi d'allarme
 - D7.631 Le apparecchiature per la conservazione devono avere un sistema di allarme continuamente funzionante.
 - D7.632 Il sistema di allarme deve essere dotato di sistemi di segnalazione visiva e sonora.
 - D7.633 Il sistema di allarme deve essere in grado di informare il personale responsabile 24 ore al giorno.
 - D7.6331 La procedura operativa standard per la notifica al personale incaricato deve essere posta presso ciascuna sede d'allarme remoto e nell'immediata vicinanza dell'apparecchiatura di conservazione.
 - D7.634 I parametri d'allarme devono essere scelti in modo tale da consentire al personale di avere un tempo sufficiente per salvare le unità di CB.
 - D7.635 La funzionalità dei sistemi di allarme deve essere controllata periodicamente. Le registrazioni dei controlli devono essere conservate ed essere disponibili per le ispezioni.

D 8.000 ELIMINAZIONE

- D8.100 Deve esserci una direttiva scritta per l'eliminazione delle unità di CB da scartare.
- D8.200 La registrazione delle unità di CB scartate deve indicare il codice identificativo unico dell'unità, la ragione, la data ed il metodo di eliminazione.
- D8.300 Per le unità di CB allogeniche da consanguineo o autologhe deve esserci una documentazione scritta della morte del paziente, o della non ulteriore necessità dell'unità, prima che qualsiasi unità venga scartata. Se il donatore è vivo, si deve ottenere il consenso informato per l'eliminazione.
- D8.310 Il Direttore della BSC, o un suo delegato, consultato il medico responsabile del trapianto del paziente, deve approvare l'eliminazione dell'unità.
- D8.320 Se il paziente è ancora vivo, si deve ottenere il suo consenso prima dell'eliminazione dell'unità. Se il consenso è negato, al

paziente deve essere offerta l'opportunità di trasferire l'unità di CB presso un altro centro.

- D8.400 Nel caso che il donatore sia un minore, il consenso deve essere ottenuto dalla madre biologica o dal suo tutore, secondo le leggi vigenti.
- D8.500 Nel caso che la BSC non sia più in grado di conservare nel suo archivio una unità allogenica da consanguineo o autologa, ha la responsabilità di garantire l'appropriata conservazione dell'unità presso un'altra BSC accreditata e di informare di questo il paziente.

D9.000 GESTIONE DELLA QUALITÀ

Si applica il paragrafo B5.000.

D9.100 I CONTROLLI DI LABORATORIO

D9.110 Le procedure di controllo del laboratorio dovranno includere:

- D9.111 La messa a punto di appropriati test scientificamente affidabili, standard e procedure dei test per la valutazione dell'unità di CB.
- D9.112 Provvedimenti adeguati per monitorare l'affidabilità, l'accuratezza, la precisione e la prestazione delle procedure dei test di laboratorio e delle apparecchiature.
- D9.113 Adeguata identificazione e manipolazione di tutti i campioni per i test in modo da assicurare che essi corrispondano esattamente all'unità di CB che deve essere analizzata, al suo donatore o al ricevente specifico, se applicabile.

D9.200 CARATTERIZZAZIONE DELLE UNITÀ DI SANGUE CORDONALE

- D9.210 I seguenti test devono essere effettuati su un campione pre-crioconservazione di ciascuna unità di CB. Se vengono usati campioni scongelati, il laboratorio deve dimostrare la corretta correlazione con i valori della pre-crioconservazione:
 - D9.211 Conteggio delle cellule nucleate totali del prodotto finale di CB al termine del processo. Dovrebbe essere incluso il conteggio degli eritrociti nucleati.
 - D9.212 Numero totale di cellule CD34-positive e/o il numero totale di cellule emopoietiche in grado di formare colonie nel prodotto finale di CB al termine del processo.
 - D9.213 Devono essere eseguite colture microbiologiche delle unità di CB da campioni di CB ottenuti dopo manipolazione, usando metodi che consentano lo sviluppo di batteri aerobi e anaerobi, nonché di funghi.

- D9.2131 Il risultato positivo dei test batterici deve includere l'identità dell'organismo(i). La sensibilità agli antibiotici per i batteri aerobi, deve essere effettuata prima di rilasciare l'unità di CB per trapianto. I risultati devono essere comunicati al Centro di Trapianto.
- D9.214 Gruppo ABO e fenotipo Rh.
- D9.215 Tipizzazione HLA (Human Leukocyte Antigen), nel caso di uso allogenico non consanguineo o consanguineo.
- D9.2151 Devono essere determinati i *loci* HLA-A,-B e DRB1.
- D9.2152 Dovrebbero essere determinati i *loci* HLA-C, DQA e DQB.
- D9.2153 La tipizzazione HLA di classe I può essere eseguita con metodi sierologici. Risultati ambigui devono essere confermati con tecniche di biologia molecolare (DNA). Tutte le tipizzazioni di classe II devono essere effettuate con tecniche di biologia molecolare (DNA).
- D9.216 Per le unità di CB allogeniche non consanguinee e consanguinee, l'elettroforesi dell'emoglobina deve essere effettuata nei gruppi etnici ad alto rischio di emoglobinopatie, o dove indicato da una storia familiare.
- D9.220 Prima del rilascio per trapianto, ciascuna unità di CB deve essere testata per HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II, HCV e HBsAg.
- D9.230 Se l'unità di CB è raccolta per uso allogenico consanguineo o autologo ma poi rilasciata per uso allogenico non consanguineo, deve soddisfare completamente i criteri di conservazione per uso allogenico non consanguineo, come descritto precedentemente. Si applicano le sezioni B, C e D.

PARTE E
Selezione, distribuzione e trasporto
delle unità di sangue cordonale

PARTE E: SELEZIONE, DISTRIBUZIONE E TRASPORTO DELLE UNITÀ DI SANGUE CORDONALE

E1.000 REQUISITI GENERALI PER LE UNITÀ DI SANGUE CORDONALE ALLOGENICHE NON CONSANGUINEE

- E1.100 La BSC deve avere politiche e procedure scritte per la selezione, il rilascio ed il trasporto delle unità di CB ai Centri di Trapianto.
- E1.200 La BSC deve conservare la documentazione di ciascuna richiesta di ricerca di donatore compatibile.
- E1.300 La BSC deve avere un sistema di registrazione elettronico che consenta le operazioni di ricerca e compatibilità del donatore.
 - E1.310 Se viene utilizzata un'agenzia esterna per le operazioni di ricerca e compatibilità, il sistema elettronico dell'agenzia deve rispettare gli Standard NETCORD/FAHCT.
- E1.400 La BSC deve utilizzare procedure validate per individuare la compatibilità tra donatore e ricevente e per inviare i risultati entro un periodo di tempo predefinito.
- E1.500 Deve esserci un sistema per documentare le richieste di unità di CB, i campioni di riferimento delle unità, le richieste e i risultati dei test ed il trasporto delle unità e dei campioni tra i centri.
- E1.600 La BSC dovrebbe avere contatti o prendere accordi con altre BSC per facilitare l'individuazione delle unità di CB ottimali per i riceventi.
- E1.700 L'unità di CB dovrebbe essere consegnata al Centro di Trapianto prima di iniziare il condizionamento del paziente.

E2.000 REQUISITI GENERALI PER LE UNITÀ DI SANGUE CORDONALE ALLOGENICHE CONSANGUINEE E AUTOLOGHE

- E2.100 La BSC deve avere politiche e procedure scritte per la selezione, il rilascio ed il trasporto delle unità di CB ai Centri di Trapianto.
- E2.200 Deve esserci un sistema per documentare le richieste di unità di CB, i campioni di riferimento delle unità, le richieste e i risultati dei test ed il trasporto delle unità e dei campioni tra i centri.

E3.000 SELEZIONE DEL SANGUE CORDONALE PER I TRAPIANTI DI SANGUE CORDONALE ALLOGENICO, CONSANGUINEO O NON CONSANGUINEO

- E3.100 Una volta che un'unità di CB sia stata individuata come potenziale donatore, un campione della stessa deve essere analizzato per verificare il tipo HLA e la vitalità cellulare. Dove possibile, questo campione deve essere ottenuto da un segmento contiguo.
- E3.200 I campioni di DNA (oppure il materiale dal quale verrà isolato il DNA) dell'unità di CB richiesta devono essere consegnati al laboratorio di tipizzazione HLA designato dal Centro di Trapianto per la conferma della tipizzazione HLA, a meno che i risultati, verificati indipendentemente, siano stati ottenuti e documentati in precedenza.
- E3.210 Una copia dei risultati di ciascun test di conferma deve essere ottenuta, registrata e consegnata alla BSC. Tale copia deve essere archiviata e usata in futuro per supportare l'identità del campione nel caso in cui l'unità di CB venga offerta ad un altro Centro di Trapianto.
- E3.300 Prima di rilasciare un'unità di CB, la BSC deve fornire al Centro di Trapianto i seguenti dati di manipolazione, i risultati dei test e l'anamnesi materna e del donatore:
- E3.310 Conteggio delle cellule nucleate totale dell'unità di CB alla fine della manipolazione, prima della criopreservazione. Il conteggio degli eritroblasti dovrebbe essere incluso. Si applica il paragrafo D9.211.
- E3.320 Conteggio delle cellule CD-34-positive o delle cellule emopoietiche in grado di formare colonie. Si applica il paragrafo D9.212.
- E3.330 La tipizzazione HLA di classe I e II. Si applicano i paragrafi D9.215, E3.100 e E3.200.
- E3.340 I risultati delle analisi batteriologiche dell'unità di CB. Se batteri aerobi sono presenti nell'unità di CB, deve essere disponibile la valutazione della loro sensibilità agli antibiotici. Si applica il paragrafo D9.213.
- E3.350 I risultati dei test per malattie infettive eseguiti sul campione di sangue materno e sull'unità di CB. Si applicano, rispettivamente, i paragrafi C1.2351 e D9.220.
- E3.360 Rischi di malattie infettive e/o genetiche rivelati dallo screening medico e genetico della madre o dall'esame della cartella clinica, ed i risultati di qualsiasi indagine o test successivamente eseguiti.
- E3.400 Dovrebbe essere fornita la conferma dell'aplotipo materno.

- E3.500 Prima del rilascio per trapianto allogenico, la BSC deve ottenere, od eseguire, la tipizzazione HLA di conferma sul sangue del possibile ricevente, a meno che questa tipizzazione sia stata confermata e aggiornata su un campione indipendente dal laboratorio di origine o da un altro laboratorio HLA indipendente.
- E3.600 Qualsiasi variazione nelle procedure di raccolta, manipolazione e/o di conservazione che potrebbero influenzare l'integrità e/o la qualità dell'unità di CB dovranno essere comunicate al Centro di Trapianto. Si applica il paragrafo D9.210.

E4.000 SELEZIONE DEL SANGUE CORDONALE PER TRAPIANTO DI SANGUE CORDONALE AUTOLOGO

- E4.100 Una volta che un'unità di CB sia stata individuata come potenzialmente utilizzabile, un campione della stessa deve essere testato per verificare la vitalità cellulare. Dove possibile, questo campione deve essere ottenuto da un segmento contiguo.
- E4.200 Prima di rilasciare un'unità di CB, la BSC deve fornire al Centro di Trapianto i seguenti dati di manipolazione, i risultati dei test e l'anamnesi materna e del donatore:
 - E4.210 Conteggio delle cellule nucleate alla fine del trattamento ma prima della criopreservazione. La conta degli eritrociti nucleati dovrebbe essere inclusa. Si applica il paragrafo D9.211.
 - E4.220 Conteggio delle cellule CD-34-positive o delle cellule emopoietiche in grado di formare colonie. Si applica il paragrafo D9.212.
 - E4.230 I risultati delle analisi batteriologiche dell'unità di CB. Se batteri aerobi sono presenti nell'unità di CB, deve essere disponibile la valutazione della loro sensibilità agli antibiotici. Si applica il paragrafo D9.213.
 - E4.240 I risultati dei test per malattie infettive eseguiti sul campione di sangue materno e sull'unità di CB. Si applicano i paragrafi C1.2351 e D9.220.
 - E4.250 Risultati dello screening delle malattie infettive rivelati dall'anamnesi materna o dalla revisione della cartella clinica, e i risultati di qualsiasi altra indagine o test successivi eseguiti.
- E4.300 Qualsiasi variazione nelle procedure di raccolta, manipolazione e/o di conservazione che potrebbero influenzare l'integrità e/o la qualità dell'unità di CB dovranno essere comunicate al Centro di Trapianto. Si applica il paragrafo D9.210.

E5.000 DISTRIBUZIONE DELLE UNITÀ DI SANGUE CORDONALE

- E5.100 La BSC dovrà ottenere una richiesta scritta dal medico che effettuerà il trapianto per la spedizione dell'unità di CB.
- E5.200 Prima di rilasciare qualsiasi unità di CB, il Direttore della BSC o un suo delegato deve riesaminare la documentazione, compresa la manipolazione, i risultati dei test e l'anamnesi.
- E5.300 Quando l'anamnesi materna e/o lo screening genetico indicano malattie potenzialmente trasmissibili, o quando c'è un risultato positivo o indeterminato nei test per le malattie infettive, il Direttore o il Direttore Medico della BSC deve autorizzare il rilascio dell'unità di CB non conforme e documentare il razionale per ciascuna autorizzazione.
- E5.310 Le unità considerate non conformi per un possibile rischio di trasmissione di malattie infettive in base ad un risultato dei test o allo screening del donatore devono recare un'etichetta BIOHAZARD (rischio biologico).
- E5.400 La documentazione che accompagna l'unità di CB deve includere un'etichettatura completa e dovrebbe includere le istruzioni su come trattare ed usare l'unità, incluso lo scongelamento ed il lavaggio.
- E5.500 Al momento del rilascio per il trapianto, l'unità di CB recante un'etichetta parziale deve essere accompagnata da moduli recanti tutte le informazioni elencate nei paragrafi C4.660, C5.330 e D5.000, unite in modo sicuro all'unità stessa con un cartellino oppure racchiuse dentro un plico sigillato.
- E5.600 L'etichetta completa deve comprendere; si applicano i paragrafi B7.200 e B 7.300:
- E5.610 Il nome della BSC.
- E5.620 La procedura di trattamento.
- E5.630 Il fenotipo HLA e la tecnica usata per la tipizzazione.
- E5.640 Il numero di cellule nucleate.
- E5.650 Qualunque deviazione dal rispetto di questi Standard.

E6.000 TRASPORTO DELLE UNITÀ CRIOPRESERVATE DALLA BANCA DI SANGUE CORDONALE AL CENTRO DI TRAPIANTO

E6.100 TRASPORTO ALL'INTERNO DEL CENTRO

Le procedure per il trasferimento delle unità di CB criopreservate che devono essere trasportate od utilizzate all'interno del centro della BSC devono essere definite in modo tale da proteggere l'integrità dell'unità e la salute e la sicurezza del personale della struttura.

E6.200 TRASPORTO TRA I CENTRI

- E6.210 Le procedure per il trasporto delle unità di CB criopreservate devono essere definite in modo tale da proteggere l'integrità delle unità, la salute e la sicurezza del personale.
- E6.220 Il tempo necessario per il trasporto tra la BSC ed i centri distaccati deve essere ridotto al minimo. Devono essere predisposti piani per trasporti alternativi in emergenza.
- E6.230 Le unità criopreservate ad una temperatura inferiore a -135°C devono essere trasportate in un 'dry shipper' raffreddato con azoto liquido che contenga un'adeguata quantità di azoto liquido assorbito e sia stato validato al mantenimento della temperatura desiderata per almeno 48 ore dopo l'ora prevista di arrivo alla struttura di destinazione.
- E6.231 Le procedure di trasporto devono essere conformi ai regolamenti esistenti relativi alle modalità di trasporto di quel contenitore.
- E6.232 Il 'dry shipper' deve essere etichettato in modo conforme ai regolamenti applicabili al trasporto di materiale criogenico e di materiali biologici.
- E6.233 Il 'dry shipper' deve essere munito di un dispositivo per monitorare la temperatura per l'intera durata della spedizione.
- E6.2331 Il dispositivo per il monitoraggio della temperatura deve essere un indicatore che indichi che la temperatura massima non sia stata superata, oppure un dispositivo per la registrazione continua della temperatura.
- E6.240 Il contenitore utilizzato per la spedizione deve recare le seguenti etichette:
- E6.241 'Cord Blood for Transplantation', un'etichetta recante l'avvertimento che il contenuto non deve essere esposto a radiazioni, ed un'etichetta appropriata per rischio biologico, in conformità alle norme per il trasporto di sangue umano.
- E6.242 L'etichetta sul contenitore utilizzato per la spedizione deve includere il nome, l'indirizzo ed il numero telefonico della struttura che lo spedisce; il nome, l'indirizzo ed il numero telefonico della struttura destinataria ed il nome della persona responsabile del ricevimento della spedizione.
- E6.250 Alla consegna, la struttura ricevente deve verificare che durante la spedizione la temperatura sia rimasta entro i limiti specificati, documentare e fornire la documentazione alla BSC.

- E6.300 Una volta che un'unità di CB non consanguinea sia uscita dalla struttura della BSC non deve essere reinserita nell'inventario generale.

E7.000 REGISTRAZIONI DEL TRASPORTO

- E7.100 La documentazione relativa al trasporto deve consentire di seguire l'unità di CB dal Centro di Raccolta alla sua destinazione finale.
- E7.200 La documentazione relativa al trasporto deve identificare il centro responsabile per la spedizione dell'unità di CB, e la data e l'ora di spedizione e di ricevimento delle unità.
- E7.300 La documentazione relativa al trasporto deve identificare lo spedizioniere, se pertinente; la data e l'ora del confezionamento; la data e l'ora in cui il contenitore ha lasciato la struttura; la data e l'ora di ricevimento del contenitore.
- E7.400 Deve essere inclusa una lista di spedizione identificante ciascuna unità inclusa nel contenitore.
- E7.500 La documentazione relativa al trasporto deve essere conservata indefinitamente.

E8.000 DATI DEI RISULTATI CLINICI

- E8.100 Per ogni unità di CB allogenica non consanguinea, allogenica consanguinea o autologa rilasciata, la BSC deve conservare le informazioni dettagliate sui risultati clinici al fine di garantire che le procedure utilizzate nella BSC continuino a fornire un componente sicuro ed efficace. Si applica il paragrafo B5.600.
- E8.110 Per le unità allogeniche non consanguinee, allogeniche consanguinee e autologhe, i dati devono includere il tempo di attecchimento dei neutrofili e delle piastrine.
- E8.120 Per le unità di CB allogeniche non consanguinee, allogeniche consanguinee e autologhe, i dati dovrebbero includere la percentuale di sopravvivenza.
- E8.130 Per le sole unità di CB allogeniche non consanguinee e allogeniche consanguinee, i dati dovrebbero comprendere i risultati del chimerismo e della GVHD.
- E8.200 La BSC deve raccogliere i risultati della vitalità e del recupero di cellule sull'unità di CB scongelata.
- E8.300 La BSC deve raccogliere i dati relativi alle reazioni avverse associate all'infusione dell'unità di CB.

E8.400 La BSC dovrebbe riportare i dati dei risultati clinici ai registri internazionali di trapianto quali NETCORD, Eurocord, National Marrow Donor Program o International Bone Marrow Transplant Registry.

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le Attività Editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, settembre 2002 (n. 3) 4° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*