

Deliberazione della Giunta Regionale 11 giugno 2012, n. 28-4006

**Recepimento Accordi ed intese stipulati fra Governo, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano ai sensi artt. 2 c. 1 lett. b) e 4 c. 1 del D.Lgs. 28.8.97 n. 281 e art. 8, c. 6, della L. 5.6.03 n. 131 in ambito sanitario relativi a Linee guida per accreditamento Banche di sangue da cordone ombelicale; modalita per la richiesta tessuto osseo; rete nazionale trapianti e progetto trapianti organi in pazienti HIV.**

A relazione dell'Assessore Monferino:

Premesso che:

– l'articolo 2 comma 1 lett. b) e 4 comma 1 del D.Lgs. 28 agosto 1997 n. 281 che prevedono, al fine di garantire la partecipazione delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano a tutti i processi decisionali di interesse regionale, interregionale ed infraregionale, possono essere conclusi, in sede di Conferenza Stato-Regioni, accordi tra Governo, Regioni e Province autonome finalizzati a coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

– l'art. 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003 n. 131 che prevede che il Governo può promuovere la stipula di Intese in sede di Conferenza Stato-Regioni o di Conferenza unificata, dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni.

Visto l'Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale" – Rep. Atti n. 75\CSR del 20 aprile 2011.

Vista l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Progetto trapianti di organi solidi in pazienti HIV positivi" – Rep. Atti n. 79\CSR del 20 aprile 2011.

Dato atto che con D.D. n. 10 del 14 gennaio 2010 l'A.O.U. San Giovanni Battista di Torino è stata autorizzata ad attuare il programma di trapianto di cuore e polmone in soggetti HIV positivi e con D.D. n. 398 del 21 giugno 2010 l'A.O.U. San Giovanni Battista di Torino è stata autorizzata ad attuare il programma di trapianto di reni in soggetti HIV positivi, secondo il protocollo operativo del 14 ottobre 2009 del Centro Nazionale Trapianti.

Visto l'Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo alla Rete nazionale per i trapianti. – Rep. Atti n. 198\CSR del 13 ottobre 2011.

Dato atto che la normativa e l'organizzazione regionale rispondono pienamente a quanto disposto dall'Accordo succitato, salvo la denominazione "coordinatori ospedalieri" che sostituisce quella di "coordinatori locali".

Visto l'Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Linee guida sulle modalità per la richiesta di tessuto osseo da parte degli utilizzatori". – Rep. Atti n. 27\CSR del 2 febbraio 2012.

Dato atto che nei suddetti Accordi si sancisce che "Per l'attuazione si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica".

Tutto ciò premesso, rilevato che in relazione agli Accordi ed Intese succitate risulta necessario dar corso al recepimento dei contenuti generali demandando alla Direzione Sanità l'adozione degli atti di competenza per l'applicazione operativa dei principi contenuti negli Accordi.

La Giunta Regionale, condividendo le argomentazioni del relatore, a voto unanime, espresso nelle forme di legge,

*delibera*

per le motivazioni in premessa esplicitate:

1. di recepire, come parte integrante e sostanziale del presente atto, i seguenti Accordi ed Intese stipulati fra Governo, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano ai sensi dell'articolo 2 comma 1 lett. b) e 4 comma 1 del D.Lgs. 28 agosto 1997 n. 281 e dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003 n. 131:

- Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007 n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale" – Rep. Atti n. 75\CSR del 20 aprile 2011 (Allegato 1);

- Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Progetto trapianti di organi solidi in pazienti HIV positivi" – Rep. Atti n. 79/CSR del 20 aprile 2011 (Allegato 2);

- Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo alla Rete nazionale per i trapianti. – Rep. Atti n. 198\CSR del 13 ottobre 2011 (Allegato 3);

- Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Linee guida sulle modalità per la richiesta di tessuto osseo da parte degli utilizzatori". – Rep. Atti n. 27\CSR del 2 febbraio 2012 (Allegato 4);

2. di demandare alla Direzione Sanità l'adozione degli atti di competenza necessari a dar attuazione ai contenuti degli Accordi e/o Intese citate.

La presente deliberazione non comporta oneri a carico del bilancio regionale.

La presente deliberazione sarà pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte ai sensi dell'art. 61 dello Statuto e dell'art. 5 della l.r. 22/2010.

(omissis)

Allegato



*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale".

Rep. Atti n. *15152* del *20 aprile 2011*

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE  
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 20 aprile 2011;

VISTO l'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281;

VISTO il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 recante "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani", che, all'articolo 6, comma 1, prevede, tra l'altro, che, con accordo in Conferenza Stato - Regioni, sono definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici degli istituti dei tessuti;

VISTO l'Accordo sul documento recante: "Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale" sancito nella seduta di questa Conferenza del 29 ottobre 2009 (Rep. Atti n. 184);

VISTA la proposta di accordo in oggetto pervenuta dal Ministero della salute con lettera in data 18 marzo 2011;

VISTA la lettera in data 25 marzo 2011 con la quale la proposta di accordo di cui trattasi è stata diramata alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano;

CONSIDERATO che, nel corso dell'incontro tecnico svoltosi il 5 aprile 2011, i rappresentanti delle Amministrazioni centrali interessate e quelli delle Regioni e Province autonome hanno concordato alcune modifiche dello schema di accordo in parola;

VISTA la lettera dell'8 aprile 2011 con la quale il Ministero della salute ha inviato la stesura definitiva dello schema di accordo che interessa, la quale recepisce le modifiche come sopra concordate in sede tecnica;

VISTA la nota in data 11 aprile 2011 con la quale la predetta versione definitiva è stata diramata alle Regioni e Province autonome;





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, nei seguenti termini:

Considerati:

- la Legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante: "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati";

- la Legge 6 marzo 2001, n. 52, recante "Riconoscimento del registro italiano dei donatori di midollo osseo";

- il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 recante "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani" e, in particolare,

- l'articolo 3, comma 1, lettera q), che nel definire gli Istituti dei tessuti, tra i quali sono ricomprese anche le Banche per la conservazione del sangue da cordone ombelicale, prevede l'accreditamento delle rispettive attività mediante Linee guida da emanarsi con Accordo Stato Regioni, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro Nazionale Trapianti e Centro Nazionale sangue secondo i rispettivi ambiti di competenza;

- l'articolo 6, che stabilisce che con Accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sono definite le Linee guida per l'accreditamento degli istituti dei tessuti, sulla base delle indicazioni all'uopo fornite dal Centro Nazionale Trapianti e Centro Nazionale sangue secondo i rispettivi ambiti di competenza;

- l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)", sancito il 10 luglio 2003;

- l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome recante "Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale", sancito il 29 ottobre 2009;

- il D.M. 18 novembre 2009, recante "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale";

- il D.M. 18 novembre 2009, recante "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato";





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

- il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001 recante: "Definizione dei livelli essenziali di assistenza" e successive modificazioni ed integrazioni;
- l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: "Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto", sancito il 23 settembre 2004;
- l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano in materia di "Ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane ed estere", sancito il 5 ottobre 2006;
- i decreti del Ministro della salute del 3 marzo 2005, recanti rispettivamente "protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti" e "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti";
- il Decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante "Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti";
- il Decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante "Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi";
- il Decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, recante "Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali";
- il Decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani";
- l'Accordo tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica, sancito il 16 dicembre 2010;
- l'esigenza di definire, in conformità all'articolo 6 del soprarichiamato Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191, le linee guida per l'accreditamento delle banche di sangue cordonale,





## LINEE GUIDA PER L'ACCREDITAMENTO DELLE BANCHE DI SANGUE DA CORDONE OMBELICALE

Le Linee guida per l'accREDITamento delle Banche di Sangue da cordone ombelicale (SCO) sono definite con Accordo Stato Regioni ai sensi delle disposizioni dell'articolo 6, comma 1 del Decreto legislativo 191/2007, sulla base delle indicazioni all'uso fornite dal Centro Nazionale Sangue (CNS) e dal Centro Nazionale Trapianti (CNT), per le rispettive competenze. Tali linee guida definiscono gli aspetti organizzativi tecnici ed operativi che caratterizzano le attività proprie delle Banche di SCO, dalla raccolta al rilascio delle unità cordonali per finalità terapeutiche. Tali linee guida tengono in considerazione le indicazioni fornite dagli standard professionali di valenza internazionale (FACT – Netcord, quarta edizione) e dagli standard operativi del Registro IBMDR per gli aspetti relativi alle attività di selezione e rilascio delle unità cordonali in ambito nazionale e internazionale. Tali linee guida potranno essere soggette a revisione, con Accordo in sede di Conferenza Stato Regioni e Province Autonome, in rapporto all'evoluzione delle conoscenze tecnico-scientifiche e delle normative di riferimento su indicazione di CNS e CNT, per i rispettivi ambiti di competenza, in coerenza con le finalità e i principi organizzativi definiti dal Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale" (ITCBN).

### CAMPO DI APPLICAZIONE

Le presenti linee guida, si applicano alle Banche di SCO pubbliche riconosciute dalle Regioni e Province Autonome di appartenenza ed ai punti nascita collegati alle Banche per lo svolgimento delle attività di raccolta consentite dalla normativa vigente, e per le relative responsabilità, fatto salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di autorizzazione, accreditamento e relativo sistema ispettivo, in capo alle Regioni e Province Autonome.

Le presenti linee guida si applicano a tutte le fasi del processo di bancaggio di SCO raccolto per le finalità definite e consentite dal Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale" e dal Decreto 18 novembre 2009 "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo – dedicato".

### I. REQUISITI GENERALI

- 1.1. La Banca, in coerenza con la legge 21 ottobre 2005 n. 219 e fatte salve le situazioni esistenti, è una articolazione organizzativa del Servizio trasfusionale.
- 1.2. La Banca, come individuata ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, del Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale", deve disporre di risorse strutturali, organizzative e tecnologiche, qualitativamente e quantitativamente commisurate a svolgere le attività relative alle tipologie di raccolta consentite dalla normativa vigente.
- 1.3. L'attività di raccolta dei punti nascita collegati alla Banca deve essere garantita possibilmente senza interruzioni orarie e giornaliere e senza alcuna interferenza con l'assistenza al parto.



- 1.4. La Banca deve definire gli assetti organizzativi da adottare per garantire la processazione delle unità raccolte e il congelamento delle unità idonee al bancaggio.
- 1.5. Fatti salvi gli specifici atti di programmazione stabiliti dalle Regioni e Province Autonome, il numero delle Banche sul territorio regionale e nazionale deve essere commisurato ai bisogni del bacino di utenza, nell'ottica della razionalizzazione dell'impiego delle risorse del SSN e della conformità agli standard internazionali, al fine di garantire elevati livelli di qualità e sicurezza. Il soddisfacimento dei bisogni, commisurati al bacino di utenza e alle potenzialità di raccolta, si persegue anche attraverso il potenziamento della rete esistente e lo sviluppo di programmi di raccolta regionali e interregionali.
- 1.6. Nell'ambito della programmazione regionale e nazionale le Banche concorrono al conseguimento degli obiettivi qualitativi e quantitativi definiti, rappresentati da elevati standard di qualità e sicurezza dei prodotti biologici bancati, dall'incremento delle unità disponibili per trapianto e dall'aumento dell'attività di rilascio.
- 1.7. Le Banche devono notificare eventi e reazioni avverse gravi connessi con la raccolta, processazione, stoccaggio e trasporto delle CSE con modalità descritte dagli artt. 10 e 11 del Decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 e dagli Standard IBMDR.

## 2. REQUISITI ORGANIZZATIVI

- 2.1. Il Direttore del Servizio trasfusionale, presso cui insiste la Banca, fatte salve le situazioni di afferenza esistenti, sovrintende alle attività della Banca ed è responsabile della sua organizzazione complessiva.
- 2.2. Il responsabile della Banca ha in capo la responsabilità dell'organizzazione operativa della Banca stessa; esso è in possesso dei requisiti previsti dalle disposizioni normative vigenti in materia. Ove il responsabile sia un laureato non medico, il Direttore del Servizio trasfusionale, fatte salve le situazioni di afferenza esistenti, individua il medico responsabile degli aspetti clinici relativi alle attività della Banca stessa.
- 2.3. Deve essere presente un referente del sistema di gestione per la qualità, che deve essere persona diversa dal Responsabile della Banca; qualora la funzione di garanzia della qualità sia ricoperta da persona che opera nella Banca stessa, l'operatività del soggetto deve essere valutata da persona diversa.
- 2.4. La Banca deve avere una dotazione di personale adeguata al carico di lavoro e dedicata allo svolgimento delle attività gestionali-amministrative, di caratterizzazione, manipolazione, congelamento e conservazione del prodotto biologico, e di selezione e rilascio delle unità cordonali.
- 2.5. La Banca deve attivare e mantenere una rete integrata con i punti nascita territorialmente afferenti, che abbiano un numero di parti adeguato (di norma > 500/anno) a mantenere nel tempo le competenze del personale addetto alla raccolta, a garanzia della qualità e della sicurezza del prodotto raccolto. La Banca deve inoltre mettere in atto le misure necessarie a garantire la raccolta dedicata.
- 2.6. Il punto nascita deve avere una sola Banca di riferimento nell'ambito di quelle che compongono la Rete nazionale di banche per la conservazione di SCO.
- 2.7. Nell'ambito della definizione dei rapporti tra la Banca e i punti nascita regionali ad essa afferenti, devono essere previsti accordi scritti che forniscano l'evidenza degli impegni reciprocamente assunti dalle Direzioni delle Aziende sanitarie/Enti coinvolte e dei termini di recessione degli accordi stessi.
- 2.8. Nell'ambito della definizione dei rapporti tra la Banca e i punti nascita extra-regionali ad essa afferenti, devono essere previsti accordi scritti che forniscano l'evidenza degli impegni





reciprocamente assunti dalle Regioni oltre che dalle Direzioni delle Aziende Sanitarie/Enti coinvolte e dei termini di recessione degli accordi stessi.

- 2.9. La Banca monitora l'attività di raccolta, per le finalità consentite, attraverso un set di indicatori definiti sulla base di riferimenti nazionali condivisi. La loro valutazione ad intervalli regolari, coinvolge i Responsabili dei Punti Nascita afferenti.
- 2.10. La Banca definisce, sulla base di riferimenti nazionali condivisi, lo standard minimo richiesto per ciascun indicatore e i valori critici per la valutazione delle competenze del personale addetto e il mantenimento della attività della raccolta presso il Punto nascita. I criteri e le modalità adottate per la eventuale revoca della raccolta presso i punti nascita devono essere esplicitati negli accordi interaziendali di collaborazione ed alla Struttura Regionale di Coordinamento per le Attività Trasfusionali (SRC).
- 2.11. Nell'ambito di accordi con enti terzi, fornitori di spazi e attrezzature per la conservazione delle unità cordonali, devono essere definiti anche gli aspetti relativi al trasporto, alla tracciabilità e alla gestione di incidenti che possano mettere a rischio la qualità del prodotto biologico.
- 2.12. La Banca di SCO deve possedere adeguati collegamenti telematici in grado di facilitare la ricerca di unità compatibili e il collegamento con il Registro Nazionale Donatori di Midollo Osseo (IBMDR). Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet.
- 2.13. La Banca di SCO deve potersi avvalere di un laboratorio di tipizzazione HLA accreditato EFI o ASHI.

### **3. REQUISITI TECNICI DI PROCESSO**

#### **3.1. SELEZIONE E VALUTAZIONE DEL DONATORE**

##### **3.1.1. MATERIALE INFORMATIVO E CONSENSO INFORMATO**

- 3.1.1.1. La raccolta di SCO può essere effettuata solo dopo aver ottenuto il consenso informato della madre e ove applicabile di entrambi i genitori, in conformità alle normative vigenti.
- 3.1.1.2. Il consenso informato non può essere raccolto durante il travaglio.
- 3.1.1.3. L'utilizzo dei dati anagrafici e sensibili della coppia e del bambino da parte della Banca, deve avvenire in conformità agli obblighi previsti dalla normativa vigente in materia di tutela dei dati personali.
- 3.1.1.4. Entrambi i genitori possono esercitare la facoltà di ritirare il consenso alla donazione fino al momento della raccolta, fermo restando che in caso di disaccordo la decisione finale spetta alla madre.
- 3.1.1.5. Il consenso deve chiaramente esprimere la rinuncia della madre/genitori alla conservazione del SCO ad esclusivo beneficio del neonato in qualsiasi momento della sua vita. (Decreto 3 marzo 2005, Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti,, articolo 9, comma 4).
- 3.1.1.6. La Banca deve dare informazione completa e corretta alla madre/coppia, almeno riguardo i seguenti aspetti:
  - possibilità di raccolta e conservazione previste in ottemperanza alla normativa vigente;
  - procedura di raccolta;
  - conservazione di campioni biologici della madre e dell'unità, finalizzata all'esecuzione di test successivi;



- rilascio di informazioni anamnestiche personali e familiari al fine di accertare l'idoneità dell'unità;
- rischi e benefici per la madre e per il bambino correlati alla raccolta;
- impegni della madre/coppia in relazione alla tipologia di raccolta e conservazione;
- possibili impieghi dell'unità raccolta;
- test eseguiti sull'unità di SCO e sui campioni materni (genetici, infettivologici, ecc.) finalizzati alla qualificazione biologica;
- diritto di rifiutare il consenso alla raccolta senza alcun pregiudizio;
- diritto a ricevere informazioni nel caso di risultati delle analisi di laboratorio sui campioni di sangue materno o di SCO che risultino ambigui o positivi.

3.1.1.7. E' fortemente raccomandata l'approvazione del Consenso informato dal Comitato Etico Locale.

### 3.2. SELEZIONE, VALUTAZIONE E APPROVVIGIONAMENTO

- 3.2.1. La valutazione della donatrice deve essere effettuata applicando le disposizioni normative vigenti (Decreto 3 marzo 2005 - Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti - e successive modificazioni e integrazioni, Decreto legislativo 16/2010, allegato I) e deve prevedere la raccolta dell'anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima ed ostetrica della madre e l'anamnesi patologica della famiglia materna. La raccolta di informazioni sullo stato di salute del padre e della famiglia paterna, deve, ove possibile, essere eseguita direttamente attraverso un colloquio riservato con lo stesso padre. In qualunque caso non è possibile procedere alla raccolta dell'unità cordonale in assenza di informazioni relative ad entrambi i genitori e alle rispettive famiglie.
- 3.2.2. I protocolli e le procedure per la selezione della donatrice sono stabiliti dalla banca, in conformità alle normative vigenti, e condivisi con tutti i punti nascita ad essa afferenti. Per lo svolgimento di questa specifica attività il Punto nascita si avvale delle strutture trasfusionali di riferimento ove presenti. Tale attività è svolta sotto la responsabilità tecnica del responsabile medico della Banca di riferimento.
- 3.2.3. Devono essere definiti i criteri per agire in deroga alle cause di esclusione dalla raccolta in caso di donazione dedicata; per ogni singolo caso deve essere documentata un'analisi del rischio condivisa dai sanitari responsabili della sicurezza del donatore (madre/neonato), del ricevente e del responsabile della banca.
- 3.2.4. Per la valutazione dell'idoneità alla donazione della madre/coppia devono essere disponibili informazioni cliniche ed anamnestiche della madre e del padre relative a malattie infettive o comportamenti a rischio per le malattie trasmissibili con il sangue e relative a malattie ereditarie. Tali informazioni devono essere aggiornate e disponibili prima della raccolta.
- 3.2.5. Devono essere disponibili per la Banca informazioni sullo stato di salute del neonato successive alla nascita atte ad escludere la presenza di eventuali malattie genetiche, da fornire al Centro Trapianti prima del rilascio dell'unità cordonale.

### 3.3. RACCOLTA

- 3.3.1. Al fine di garantire la sicurezza della madre e del neonato, le procedure del parto non dovranno essere modificate in funzione del miglioramento dell'esito della raccolta. Il cordone non dovrebbe essere clampato prima dei 60 secondi dalla nascita.



- 3.3.2. La raccolta viene effettuata solo in condizioni di sicurezza da personale adeguatamente formato per tale attività.
- 3.3.3. La raccolta del SCO deve essere eseguita secondo procedure e istruzioni operative convalidate e con dispositivi autorizzati allo scopo, in modo da salvaguardare le caratteristiche funzionali e biologiche delle cellule staminali.
- 3.3.4. Ai fini della raccolta allogenica il tempo di gestazione non deve essere inferiore a 37 settimane. In caso di donazione dedicata, il tempo di gestazione non deve essere inferiore a 34 settimane. In caso di deroga a questo requisito, la raccolta deve essere effettuata in conformità a specifici protocolli operativi definiti dalla Banca in accordo con i Responsabili dei Punti nascita, e deve essere supportata da una adeguata analisi del rischio
- 3.3.5. Deve essere raccolto un prelievo di sangue materno al momento del parto sul quale devono essere effettuati i test di qualificazione biologica previsti dalla legislazione nazionale attualmente vigente in materia trasfusionale e dal Decreto legislativo 16/2010, allegato II.
- 3.3.6. All'unità raccolta e ai campioni di sangue materno che la accompagnano deve essere associato un codice univoco per garantire l'identificazione e la rintracciabilità del donatore secondo le modalità stabilite dalla normativa vigente.
- 3.3.7. Deve essere applicata una procedura convalidata per la verifica della corrispondenza tra la madre/neonato e i relativi campioni biologici e la documentazione allegata.
- 3.3.8. Devono essere applicate procedure operative, dispositivi e tecniche atte a garantire la sterilità del prodotto.
- 3.3.9. Deve essere garantita la adeguata conservazione delle unità cordonali e dei campioni biologici ad essa associati, mediante apparecchiature refrigeranti a temperatura controllata, sottoposte a periodica taratura e manutenzione preventiva. La temperatura di esercizio delle suddette apparecchiature deve essere registrata in continuo e documentata. Qualora il punto nascita non disponga di un'attrezzatura rispondente ai suddetti requisiti deve immediatamente provvedere al trasferimento delle unità cordonali presso la Banca di riferimento o, in alternativa, attivare sinergie collaborative all'interno dell'Azienda sanitaria in cui opera, finalizzate alla soddisfazione dei requisiti stessi.
- 3.3.10. Deve essere registrata e conservata un'accurata descrizione di qualunque evento avverso si sia verificato durante o immediatamente dopo la raccolta e ad essa riconducibile.

#### 3.4. TRASPORTO DELL'UNITA' NON CRIOPRESERVATA

- 3.4.1. Le unità di SCO devono essere confezionate e trasportate in modo da ridurre il rischio di contaminazione e mantenere le caratteristiche e le funzioni biologiche delle cellule stesse, in accordo con le norme applicabili.
- 3.4.2. Le cellule e i campioni di sangue materno che accompagnano l'unità devono essere trasportati in contenitori idonei al trasporto di materiali biologici come da disposizioni normative vigenti.
- 3.4.3. Durante il trasporto è necessario che la temperatura sia monitorata per tutto il tragitto o che vengano adottate misure convalidate per mantenere la temperatura entro i range previsti dalla normativa vigente.
- 3.4.4. I mezzi di trasporto devono essere scelti in modo tale da salvaguardare l'integrità dell'unità stessa nonché la salute e la sicurezza degli addetti al trasporto.



3.4.5. L'unità ad uso allogenicico deve essere trasferita alla Banca in tempi che consentano l'inizio del congelamento entro 48 ore dalla raccolta. Per le unità ad uso dedicato l'intervallo di tempo può essere esteso fino ad un massimo di 72 ore. Nei casi in cui l'unità (unrelated/dedicata) giunga alla Banca in un tempo per il quale non è possibile iniziare la procedura di congelamento entro le 48 ore, la Banca può accettare l'unità in deroga allo standard, e comunque non oltre le 72 ore, previa valutazione dei parametri di vitalità mediante metodiche non routinarie, in grado di valutare alterazioni cellulari, il cui esito deve essere compreso in un range di accettabilità definito e dichiarato dalla banca e opportunamente convalidato. In tali casi viene comunque rilevata e documentata la non conformità che ha portato al ritardo del congelamento.

### 3.5. ACCETTAZIONE

- 3.5.1. Al ricevimento dell'unità cordonale devono essere verificate e registrate le condizioni di trasporto e di imballaggio, l'etichettatura, i campioni e la documentazione di accompagnamento.
- 3.5.2. La sacca contenente l'unità cordonale deve essere ispezionata per valutarne l'integrità.
- 3.5.3. Devono essere effettuate tutte le registrazioni relative allo scopo per cui le cellule sono state raccolte, all'identità, alla documentazione anamnestica e al consenso del donatore.
- 3.5.4. Tutte le attività devono essere svolte in conformità a specifiche procedure operative.

### 3.6. CARATTERIZZAZIONE DELL'UNITA' DI SCO AI FINI DELL'IDONEITA' AL TRAPIANTO

3.6.1. La caratterizzazione dell'unità deve essere descritta in una specifica procedura operativa, che distingua gli esami minimi che devono essere effettuati al momento del bancaggio e quelli da effettuare anche in un momento successivo a completamento della caratterizzazione (Tab.1).

Tabella 1. Parametri e test per l'idoneità e la caratterizzazione

CB	Allogenicica (unrelated)		Dedicata (related)	
	Prima della crioconservazione	Completamento caratterizzazione	Prima della crioconservazione	Completamento caratterizzazione
Volume	X		X	
Conteggio TNC	X		X	
*CBC (formula + PLT)	X		X	
Conteggio Eritroblasti	X		X	
Conteggio CD34	X		X	
Vitalità e/o CD34 vitali e/o CFU	X		X	
Emocoltura (batteri aerobi, anaerobi e funghi)	X		X	



Gruppo AB0 Rh	X		X	
HLA-A,B, e DRB1	X		X	
Emoglobinopatie	X**	X**	X**	X**
<b>Mamma</b>				
HBsAg	X		X	
Anti-HCV	X		X	
Anti-HIV 1 e 2	X		X	
Anti HBc	X#	X#	X#	X#
Sifilide	X		X	
HBV DNA, HCV RNA, HIV RNA	X		X	
HTLV 1 e 2		X		X
CMV		X		X
ALTRO***		X		X

\* Test facoltativo ma fortemente raccomandato.

\*\*Lo screening per le emoglobinopatie può essere eseguito al bancaggio o in una fase successiva ma comunque prima del rilascio.

# La determinazione dell' anti-HBc può essere effettuata al bancaggio o in una fase successiva ma comunque prima del rilascio.

\*\*\*EBV o altri test richiesti dal Centro Trapianti.

- 3.6.2. Gli esami per la qualificazione biologica (marcatori di infettività) delle unità di SCO devono essere effettuati presso laboratori accreditati ai sensi della normativa vigente.
- 3.6.3. La tipizzazione HLA deve essere eseguita presso laboratori accreditati in conformità agli standard EFI o ASHI.
- 3.6.4. La tipizzazione HLA deve prevedere la determinazione con tecniche di biologia molecolare dei loci HLA A,B a bassa risoluzione e DRB1 auspicabilmente ad alta risoluzione.
- 3.6.5. Per tutti i parametri e i test misurabili devono essere definiti i range di accettabilità in rapporto alle metodiche utilizzate.
- 3.6.6. In nessun caso è possibile richiedere l'esecuzione di test aggiuntivi sul bambino dopo la raccolta.

### 3.7. MANIPOLAZIONE

- 3.7.1. L'ambiente dove si effettua la manipolazione delle cellule staminali deve essere conforme a quanto previsto dal Decreto legislativo 16/2010, articolo 8, paragrafo D 3.
- 3.7.2. Le unità di SCO devono essere manipolate in conformità a procedure operative convalidate. La convalida delle procedure può basarsi su dati di studi eseguiti dalla Banca stessa, su dati di studi pubblicati, sulla valutazione retrospettiva dei risultati clinici relativi alle unità cordonali rilasciate dalla Banca stessa.
- 3.7.3. Le procedure e la loro convalida devono essere documentate e deve esserci evidenza della loro applicazione.
- 3.7.4. Prima di ogni modifica significativa della procedura di lavorazione, questa deve essere convalidata e le relative modifiche devono essere documentate.



- 3.7.5. La riduzione di volume mediante deplezione degli eritrociti c/o del plasma è fortemente raccomandata. In caso di altre manipolazioni, queste devono essere introdotte mediante specifiche procedure operative, opportunamente convalidate in relazione alla valutazione del rischio di perdita cellulare che potrebbero comportare.
- 3.7.6. Deve essere prevista una specifica procedura per la quarantena delle unità che non hanno completato la qualificazione biologica o positive ai marcatori infettivologici.
- 3.7.7. Deve essere disponibile una procedura operativa per impedire la contaminazione di altre unità, dell'ambiente in cui avviene la lavorazione e del personale.
- 3.7.8. Deve essere descritta la modalità operativa per la manipolazione delle cellule da scartare.
- 3.7.9. Per le apparecchiature utilizzate per manipolare, analizzare, criopreservare e conservare le cellule devono essere predisposti ed applicati specifici piani di manutenzione preventiva e correttiva comprendenti, ove applicabile, tarature e calibrazioni.
- 3.7.10. I reagenti e i dispositivi utilizzati devono essere conservati rispettando le specifiche indicazioni fornite per la conservazione. Tutti i reagenti che entrano in contatto con le cellule devono essere sterili.
- 3.7.11. Per ciascuna unità bancata devono essere conservati campioni di sangue/siero e di acidi nucleici dell'unità e della madre per eventuali test aggiuntivi.
- 3.7.12. Devono essere definiti in apposita procedura i valori di riferimento di volume e cellularità, in base alla tipologia di donazione, per l'accettazione e il bancaggio dell'unità. Le unità di SCO criopreservate devono contenere un numero di TNC  $\geq 1000 \times 10^6$  nel caso di unità unrelated,  $\geq 800 \times 10^6$  nel caso di unità unrelated provenienti da minoranze etniche, nessun limite di cellularità viene indicato per le unità ad uso dedicato. L'unità di SCO per finalità unrelated deve risultare negativa al controllo microbiologico per aerobi, anaerobi e miceti patogeni. Nel caso di unità related con coltura positiva, deve essere disponibile l'identificazione del patogeno e il relativo antibiogramma.
- 3.7.13. Le condizioni di accettabilità del prodotto durante le fasi di manipolazione, stabilite in deroga ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dagli standard definiti, devono essere sostenute da una documentata analisi del rischio, e sono sotto la responsabilità del responsabile della Banca.

### 3.8. CRIOPRESERVAZIONE E STOCCAGGIO

- 3.8.1. Le unità di SCO devono iniziare la procedura di congelamento entro 48 ore dalla raccolta in caso di unità unrelated, oltre questo intervallo di tempo è necessario effettuare una valutazione dei parametri di vitalità. Tale termine è fissato a 72 ore in caso di unità dedicate.
- 3.8.2. Le unità di SCO devono essere criopreservate mediante congelatore a discesa controllata della temperatura, secondo una specifica procedura operativa.
- 3.8.3. La documentazione relativa alla curva di congelamento di ogni unità deve essere conservata, in conformità alle disposizioni normative vigenti
- 3.8.4. I protocolli di criopreservazione devono specificare la sostanza crioprotettiva utilizzata e la sua concentrazione finale.
- 3.8.5. Le unità di SCO congelate devono essere conservate ad una temperatura non superiore a  $-150\text{ C}^\circ$ .
- 3.8.6. Devono essere predisposte procedure operative per minimizzare il rischio di cross-contaminazione.



- 3.8.7. Deve essere disponibile uno strumento per il controllo dell'inventario in grado di indicare l'ubicazione di ogni unità di SCO, nonché dei relativi campioni di riferimento.
- 3.8.8. Deve essere minimizzato il rischio che le unità congelate subiscano variazioni di temperatura durante la loro conservazione.
- 3.8.9. I contenitori di stoccaggio in azoto liquido devono avere un dispositivo che garantisca il controllo del livello di azoto e devono essere dotati di un sistema per il monitoraggio della temperatura; in caso di conservazione in vapori di azoto deve essere previsto un monitoraggio continuo della temperatura.
- 3.8.10. I dispositivi di allarme devono essere dotati di sistemi di segnalazione visivi e sonori e garantire il funzionamento 24 ore al giorno, nonché la possibilità di rilevazione a distanza dei segnali di allarme.

### 3.9. ESPOSIZIONE DELLE UNITA' AL REGISTRO

- 3.9.1. Le caratteristiche delle unità che risultano idonee al bancaggio vengono rese disponibili per il Registro IBMDR attraverso modalità di trasmissione informatica stabilite da ogni singola Banca secondo le procedure definite dal Registro stesso.
- 3.9.2. E' definito il set minimo di dati, che ogni banca deve obbligatoriamente trasmettere per inserire l'unità nell'inventario nazionale e per rendere disponibile l'unità per la selezione da parte dei Centri Trapianto.
- 3.9.3. Per quanto riguarda le procedure di selezione delle unità cordonali si rimanda agli Standard di funzionamento IBMDR.

### 3.10. RILASCIO

- 3.10.1. Le attività di rilascio delle unità di SCO devono essere regolamentate mediante una specifica procedura operativa, in conformità agli standard IBMDR e WMDA.
- 3.10.2. Deve essere operativo un sistema per garantire che non siano rilasciate unità che non hanno completato tutto l'iter di qualificazione prescritto dalle normative vigenti.
- 3.10.3. Prima del rilascio di una unità devono essere obbligatoriamente effettuati, su un campione direttamente collegato alla sacca criopreservata ("attached") i seguenti controlli di qualità: vitalità, tipizzazione HLA dell'unità per confermare la precedente tipizzazione (almeno A, B e DRB1\* LR), CFU, conteggio delle TNC e CD34 (facoltativo ma fortemente raccomandato), controllo dell'identità dell'unità e conferma abbinamento madre/unità attraverso lo studio della segregazione dell'aplotipo materno o altra metodologia opportunamente definita nelle procedure operative della banca.
- 3.10.4. In ogni caso l'unità non potrà essere rilasciata in assenza della ripetizione della tipizzazione HLA e della conferma dell'identità.
- 3.10.5. Ciascuna banca deve definire e documentare le metodiche utilizzate, i range di accettabilità applicati e la data di effettuazione dei controlli di qualità.
- 3.10.6. In assenza di campioni direttamente collegati alla sacca criopreservata la banca deve darne comunicazione al Centro Trapianti specificando la tipologia di campione disponibile.
- 3.10.7. In assenza di campioni paralleli per l'esecuzione dei controlli di qualità la banca deve darne comunicazione al Centro Trapianti, che ha la facoltà di decidere se accettare ugualmente l'unità.
- 3.10.8. I controlli di qualità hanno validità per 12 mesi; entro tale data possono non essere ripetuti a meno di esplicita richiesta da parte del Centro Trapianti.
- 3.10.9. Devono essere definiti specifici protocolli operativi in caso di rilascio di unità per uso dedicato e autologo in funzione delle finalità terapeutiche per cui tali unità sono state conservate.



- 3.10.10. Prima del rilascio devono essere disponibili gli esiti di tutti i test per la caratterizzazione e il CQ dell'unità e le informazioni sullo stato di salute del neonato. L'assenza di queste informazioni deve essere comunicata al Centro Trapianto, che ha la facoltà di decidere se accettare l'unità.
- 3.10.11. Dopo il trapianto allogeneico di cellule emopoietiche cordonali, la Banca deve documentare il follow-up del paziente con particolare riguardo al tempo di attecchimento, alla valutazione della sopravvivenza ogni 12 mesi, alla analisi del chimerismo ed alla incidenza della GVHD acuta e cronica.

### 3.11. TRASPORTO

- 3.11.1. Le procedure per il trasporto delle unità di SCO criopreservate devono essere definite in modo tale da proteggere l'integrità delle unità e preservare le proprietà biologiche del prodotto, nonché proteggere la salute e la sicurezza del personale che effettua il trasporto.
- 3.11.2. Il tempo necessario per il trasporto tra la Banca e il Centro Trapianti deve essere ridotto al minimo e deve essere predisposto un piano di trasporto alternativo in caso di emergenza.
- 3.11.3. Le unità criopreservate ad una temperatura non superiore a -150 °C devono essere trasportate in un "dry shipper" raffreddato con azoto liquido e convalidato per mantenere la temperatura desiderata per almeno 48 ore dopo l'ora prevista di arrivo dell'unità.
- 3.11.4. Il "dry shipper" deve essere dotato di un dispositivo per il monitoraggio della temperatura durante il trasporto.

### 3.12. ETICHETTATURA

- 3.12.1. Le operazioni di etichettatura delle cellule cordonali devono essere effettuate in modo da prevenire errori di identificazione.
- 3.12.2. Etichette d'identificazione devono essere previste per il contenitore primario e secondario e per il contenitore di trasporto delle cellule allo stato fresco e congelato.
- 3.12.3. Ad ogni unità deve essere assegnato un codice identificativo univoco, lo stesso codice deve contrassegnare i campioni di riferimento dell'unità.
- 3.12.4. Deve essere previsto un sistema di etichettatura per il prodotto nelle fasi del processo di raccolta, di manipolazione, di congelamento e di rilascio (etichetta parziale e finale).
- 3.12.5. Il contenuto minimo di ciascuna etichetta e le informazioni che devono essere riportate nella documentazione di accompagnamento sono definiti dal decreto legislativo 16/2010 e dagli standard FACT-NETCORD.







*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+".

Rep. n. 79/csr del 20 aprile 2011

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE  
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nell'odierna seduta del 20 aprile 2011:

VISTO l'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, che prevede la possibilità per il Governo di promuovere, in sede di Conferenza Stato-Regioni o di Conferenza Unificata, la stipula di intese dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

VISTA la nota pervenuta in data 11 marzo 2011, con la quale il Ministero della salute ha inviato, ai fini del perfezionamento di una apposita intesa in sede di Conferenza Stato-Regioni, un documento recante "Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+";

VISTA la lettera in data 16 marzo 2011, con la quale il documento di cui trattasi è stato diramato alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano;

CONSIDERATO che, nel corso della riunione tecnica svoltasi il 29 marzo 2011, i rappresentanti delle Amministrazioni centrali interessate e quelli delle Regioni e Province autonome hanno concordato alcune modifiche da apportare al testo dell'intesa di cui trattasi;

VISTA la definitiva stesura della proposta di intesa in oggetto, che recepisce le modifiche concordate nel corso della predetta riunione tecnica, pervenuta dal Ministero della salute con nota del 30 marzo 2011 e diramata alle Regioni e Province autonome in pari data;

ACQUISITO, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo e delle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulla proposta di intesa in oggetto;

SANCISCE INTESA

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano nei termini di seguito riportati:





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

**Considerati:**

- l'articolo 1 della legge n. 135 del 5 giugno 1990 – Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS – che assegna alla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS compiti di studio, consulenza e proposta nell'ambito del piano di interventi diretto a contrastare la diffusione delle infezioni da HIV;
- la legge n. 3 del 18 ottobre 2001 che, nel novellare l'articolo 117 della Costituzione, annovera la "tutela della salute" tra le materie di potestà legislativa concorrente;
- il D.P.R. del 7 aprile 2006, recante il Piano sanitario nazionale 2006-2008, che fissa gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute, conseguibili nel rispetto dell'Accordo sancito in Conferenza Stato-Regioni l'8 agosto 2001 (Rep. Atti n. 1285), come integrato dalle leggi finanziarie per gli anni successivi e nei limiti e in coerenza dei programmati livelli di assistenza,
- l'obiettivo 5.8 del richiamato Piano sanitario nazionale, relativo al controllo delle malattie diffuse, e in attuazione degli obiettivi adottati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS);
- la legge 1° aprile 1999, n. 91 recante "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti;
- che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post- trapianto, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari;
- che il progetto, avviato nel 2002, ha concluso la fase sperimentale nel 2009, assumendo carattere di procedura assistenziale, il cui coordinamento è stato affidato al Centro Nazionale Trapianti e che sono stati, pertanto, redatti protocolli nazionali aggiornati;
- che la Commissione Nazionale AIDS (CNA) e il Centro Nazionale Trapianti (CNT) hanno approvato il documento "Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+";

SI CONVIENE

sul documento recante "Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+", Allegato sub A, parte integrante del presente atto, i cui contenuti saranno periodicamente aggiornati alla luce delle conoscenze tecnico-scientifiche disponibili.

IL SEGRETARIO  
Cons. Ermenegilda Siniscalchi



IL PRESIDENTE  
n. Dott. Raffaele Fitto



## **Programma Nazionale**

### **Il trapianto di rene, rene-pancreas, cuore e polmone nei soggetti con infezione da HIV**

- **Protocollo per la selezione, il trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed il monitoraggio post-trapianto**
- **Criteri di idoneità dei Centri Trapianti**

*Protocollo definitivo – operativo dal 14 ottobre 2009*

#### **I. Caratteristiche del Programma:**

Trapianto d'organo in pazienti con infezione da HIV.

##### **A) Criteri di arruolamento in lista d'attesa**

L'iscrizione di un paziente sieropositivo per HIV deve essere comunicata al CRT di afferenza e da questi contestualmente al CNT. Ogni paziente può essere iscritto in un solo Centro Trapianto sul territorio nazionale.

##### **B) Unità di monitoraggio**

Centro Nazionale Trapianti.

##### **C) Requisiti dei Centri Trapianto autorizzati ad eseguire trapianti d'organo in soggetti con infezione da HIV**

Il Centro trapianti, unitamente a quanto previsto dal punto B), comma 2 e dal punto G), comma 1 dell'accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui



requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti e sugli standard minimi di cui all'art. 16 della legge 91/99, deve garantire:

1. Esistenza nella stessa unità ospedaliera e/o collaborazione con una Divisione di Malattie Infettive in ambito metropolitano dotata di reparto di degenza ordinaria e di Day Hospital, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti.
2. La Clinica/Divisione di Malattie Infettive dovrà certificare di sottoporre, al momento della rilevazione, a terapia antiretrovirale un numero non inferiore a 400 pazienti/anno in follow-up attivo. Tale requisito garantisce la necessaria esperienza di *management* clinico dei pazienti.
3. Esistenza e/o collaborazione, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti, con un servizio di Microbiologia e Virologia che, unitamente alle indagini batteriologiche, virologiche, micologiche e parassitologiche, indispensabili per una corretta gestione dei pazienti immunocompromessi, assicuri l'esecuzione di:
  - Test per la determinazione della Viremia plasmatica di HIV
  - Test genotipico delle mutazioni di resistenza di HIV
  - Viremia quantitativa di HCV e HBV
  - Ricerca di resistenza per i farmaci anti-HBV
4. Il Centro trapianti deve inoltre provvedere all'addestramento del personale sulla scrupolosa adozione delle precauzioni universali, sulla possibilità di introdurre in uso presidi di sicurezza nonché garantire la disponibilità dei farmaci necessari alla corretta applicazione della profilassi post-esposizione (PPE) per gli operatori sanitari secondo i protocolli nazionali attualmente vigenti.

Il paziente trapiantato afferrirà al Centro Trapianti per tutte le problematiche cliniche pre-, peri- e post-trapianto. Il reparto di Malattie Infettive presso il Centro Trapianti, si prenderà cura della gestione delle problematiche specifiche nella fase peri-trapianto mentre per quanto riguarda il follow-up il paziente verrà riaffidato al Centro che lo ha segnalato e dal quale verrà seguito, sempre con il coordinamento del Centro Trapianti. Va sottolineato infatti che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per



i pazienti che per gli operatori sanitari, il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post-trapianto.

#### **D) Centri trapianto partecipanti**

Tutti i Centri Trapianto autorizzati dal CNT, sulla base del possesso degli specifici requisiti previsti dal presente protocollo.

#### **E) Selezione dei pazienti**

Tutti i potenziali candidati saranno valutati presso i Centri partecipanti al programma ed i loro dati verranno inseriti in un apposito data-base, indipendentemente dalla valutazione finale. Si raccomanda che i Centri Trapianto procedano in prima istanza alla verifica preliminare della sussistenza dei criteri aggiuntivi previsti dal presente protocollo, prima della effettuazione degli accertamenti comunque previsti dal protocollo del Centro Trapianti. I pazienti con caratteristiche rispondenti ai criteri di inclusione proposti verranno inseriti nelle liste d'attesa, secondo le modalità già in essere per i pazienti senza infezione da HIV.

I criteri di inclusione proposti comprendono, oltre a quelli generali per il trapianto vigenti presso i singoli centri, anche alcuni specifici, relativi all'infezione da HIV.

#### **F) Criteri aggiuntivi di inclusione**

- Infezione da HIV documentata
- Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato
- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente  $\geq 200/\text{mmc}$ .
- Pazienti in terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti CD4+  $\geq 200/\text{mmc}$ , stabile da almeno 6 mesi e HIV-1- RNA *undetectable* al momento dell'inclusione in lista
- *Compliance* al trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata.



I pazienti verranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4 e HIV-RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa. I risultati andranno inviati tempestivamente al Centro Trapianti.

***La perdita di uno o più criteri di inclusione determina uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i criteri di inclusione.***

#### **G) Criteri di esclusione**

1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione
2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da *Mycobacterium abscessus*, etc.)
3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
4. Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con disease-free documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo)

## **II. Procedure del programma**

### **A) Valutazione infettivologica pre-trapianto dei candidati**

*Con riferimento alla situazione immunologica nei confronti dei patogeni di seguito elencati, sarebbe auspicabile disporre di dati, raccolti nelle fasi precoci dell'infezione da HIV.*

1. Marker HBV\* e HCV\* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo)
2. Sierologia toxoplasmosi \*
3. Sierologia virus erpetici: HCMV\*, HSV, VZV, EBV\*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi di sieropositività a HHV-6 e HHV-8



4. Intradermoreazione con 5 unità di PPD (da considerarsi positiva se diametro  $\geq 5$  mm). In alternativa è possibile effettuare test che misurano la produzione di interferone gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di *M. Tuberculosis* (quantiferon-TB Gold Test e T-SPOT TB). Il riscontro di positività all'intradermoreazione tubercolinica o a quantiferon o T-SPOT TB, impone una accurata valutazione del paziente con indagini cliniche, strumentali nonché microbiologiche su escreato, urine, feci e sangue mirate alla ricerca di micobatteri. La tubercolosi attiva controindica il trapianto di qualunque organo. I pazienti per i quali venga esclusa la presenza di malattia tubercolare in atto devono essere trattati con Isoniazide (300 mg/die) in associazione a vitamina B6 per 6 mesi a partire dalla 30° giornata post-trapianto. Ciò appare nella sua reale importanza se si considera la difficoltà che pone la terapia antitubercolare nel post-trapianto a causa delle interferenze farmacologiche tra rifampicina e farmaci immunosoppressori e anti-retrovirali
5. Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la lue devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di FTA-ABS sul liquor. Pazienti che non abbiano mai ricevuto trattamento specifico o che presentino positività di FTA-ABS sul liquor devono ricevere adeguato trattamento pre-trapianto (Penicillina G 12 milioni di unità/die e.v. per 10 giorni o Ceftriaxone 1 gr/die per 14 giorni)
6. Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca *Staphylococcus aureus* *meticillino-resistente* (MRSA)#. Se colonizzati a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al dì per 5 giorni); se colonizzati a livello cutaneo verranno sottoposti a bagni quotidiani per 10 giorni con sapone a base di clorexidina; al termine della terapia verranno ripetuti tamponi di controllo
7. Esame coproparassitologico
8. Coprocultura # + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicina-resistenti
9. Urinocoltura #
10. Ecotomografia addominale
11. Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari





12. Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica

13. Visite ed esami specialistici preventivi in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica, etc....)

\* tali determinazioni vanno ripetute ogni 2 mesi nei pazienti sieronegativi

# da ripetere al momento del trapianto

### **B) Vaccinazioni**

- Vaccinazione antipneumococcica
- Vaccinazione antinfluenzale
- Vaccinazione anti epatite B (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)
- Vaccinazione anti epatite A (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)

### **C) Profilassi antibatterica peri-operatoria**

Verranno utilizzati gli schemi di profilassi antibatterica in uso presso ciascun centro.

### **D) Profilassi anti-infettive o protocolli di sorveglianza da attuarsi nel periodo post-operatorio**

L'instaurazione di regimi profilattici anti-infettivi da protrarsi anche per lungo tempo dopo il trapianto, costituisce ormai una consuetudine in numerosi centri soprattutto statunitensi. È infatti dimostrato che la somministrazione di cotrimoxazolo a basso dosaggio è in grado di prevenire la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* così come basse dosi di acyclovir cancellano di fatto il problema delle infezioni muco-cutanee da virus dell'herpes simplex. Il crescente problema di contenimento dei costi e la tossicità legata all'assunzione cronica di terapie multifarmacologiche impone peraltro una rivisitazione di tale approccio.

1. *HSV-1, HSV-2*. In presenza di immunità da pregressa infezione nel ricevente, non si ritiene utile la profilassi delle infezioni da HSV alla luce della semplicità di trattamento (Acyclovir 400 mg b.i.d. per 10 giorni) delle manifestazioni cliniche in caso di riattivazione. Qualora il ricevente risultasse anti-HSV-1 o anti-HSV-2 negativo allo screening pre-trapianto e ricevesse un organo



da donatore positivo per gli anticorpi anti-HSV 1 o 2 rispettivamente, deve essere intrapresa profilassi con acyclovir 400 mg ogni 12 ore da proseguire almeno per i primi 3 mesi post-trapianto con attento monitoraggio clinico e virologico.

2. *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*. Nonostante la bassa incidenza dell'infezione da *Pneumocystis jiroveci* nel trapianto di rene, l'entità dell'immunosoppressione, indotta farmacologicamente nel corso dei primi mesi post-trapianto, suggerisce di adottare una profilassi primaria sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) a giorni alterni in associazione ad acido folico nel corso dei primi 6 mesi post-trapianto. In pazienti che presentino al 6° mese livelli di CD4  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> la profilassi andrà seguita come raccomandato dalle linee guida. Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la toxoplasmosi.
3. *Infezione da citomegalovirus umano (HCMV)*. Del tutto contrastanti sono i risultati di studi clinici randomizzati tesi a valutare il ruolo della somministrazione profilattica di acyclovir, ganciclovir, foscarnet o di immunoglobuline "iperimmuni" anti-HCMV. Non si ritiene pertanto di raccomandare alcun regime profilattico ma di effettuare una sorveglianza virologica nel corso dei primi 3 mesi post-trapianto sulla base della quale impostare la terapia pre-sintomatica. Va aggiunto che in tal modo è inoltre possibile prevenire l'emergenza di ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir e/o al foscarnet, che classicamente si accompagna a trattamenti antivirali protratti nel tempo. È infatti noto che le attuali strategie profilattiche dell'infezione da HCMV in molti centri di trapianto prevedono la somministrazione di ganciclovir per via venosa o valganciclovir per via orale per tempi che si protraggono per 100-200 giorni dopo il trapianto. Si raccomanda pertanto il controllo settimanale di antigenemia pp65 o preferibilmente di HCMV-DNA nel sangue periferico nel corso delle prime 12 settimane post-trapianto. Successivamente controlli mensili o su indicazione clinica. La terapia pre-sintomatica anti-citomegalovirus andrà effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. e.v.) o valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore (posologia da correggere in caso di insufficienza renale) per almeno 14 giorni o sino alla negativizzazione dell'antigenemia o della DNAemia utilizzando valori soglia da concordare in base alla tipologia e performance dei test erogati dai singoli laboratori (il CNT è a disposizione per fornire specifica consulenza per individuare la migliore strategia da seguire nei singoli centri). La terapia con ganciclovir o valganciclovir andrà somministrata alle medesime dosi in



presenza di infezione sintomatica. In caso di persistenza di livelli elevati di antigenemia o di DNAemia o di incremento dell'antigenemia in associazione a positività della viremia va fortemente sospettata la presenza di infezione sostenuta da ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir ed è quindi opportuno, effettuare le indagini virologiche per l'individuazione di eventuali mutanti resistenti e provvedere all'instaurazione di terapia con foscarnet (90 mg/kg b.i.d.). Per la frequente coesistenza di resistenza sia a ganciclovir che a cidofovir, tale farmaco andrà impiegato solo dopo che ne sia stata documentata la sensibilità. Cidofovir andrà somministrato insieme a probenecid, seguendo lo schema convenzionale di somministrazione (2 somministrazioni da 5 mg/kg a distanza di una settimana, seguite da 5 mg/kg ogni due settimane), sino a negativizzazione del parametro virologico monitorizzato.

4. *EBV*. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza trimestrale, a prelievo ematico per la determinazione quantitativa con metodica PCR del DNA di EBV.
5. *HHV-6*. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza settimanale per i primi 3 mesi post-trapianto, a prelievo ematico per la determinazione qualitativa con metodica PCR del DNA di HHV-6.
6. *HHV-8*. *I pazienti verranno controllati dopo il trapianto con cadenza mensile per la ricerca di lesioni compatibili con sarcoma di Kaposi. In tale occasione a tutti i pazienti verrà effettuato un prelievo ematico per la determinazione con metodica PCR del DNA di HHV-8; ai pazienti che presentino lesioni verrà effettuata inoltre una biopsia cutanea per indagini istopatologiche e per la ricerca di HHV-8 su tessuto.*
7. *Micosi profonde. Non si consiglia alcun regime profilattico. Si raccomanda il monitoraggio settimanale del galattomannano di Aspergillus e l'individuazione dei pazienti a rischio aumentato di micosi invasiva da trattare con approccio pre-sintomatico. Si raccomanda la sorveglianza delle infezioni da Candida, con particolare riguardo all'esofagite.*

#### **E) Trattamento immunosoppressivo e del rigetto acuto e cronico**



E' noto che la replicazione del virus HIV risulta preferenziale in cellule attivate. Agendo come inibitori dell'attivazione mediata da IL-2, Ciclosporina, Tacrolimus (FK506 o TAC) e Micofenolato Mofetil (MMF) risultano esercitare anche indirettamente una azione anti-HIV.

La terapia immunosoppressiva verterà sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori regolarmente utilizzati nei protocolli terapeutici (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, rapamicina, everolimus, steroidi). Si sconsiglia, se possibile, l'impiego protratto di steroidi.

Il dosaggio degli immunosoppressori verrà adeguato sulla base delle interazioni con la terapia antiretrovirale proposta. Va infatti segnalato che esistono interazioni farmacologiche che condizionano livelli subterapeutici degli antiretrovirali o degli immunosoppressori. Anche il paziente HIV+ dovrà quindi sottoporsi a determinazioni plasmatiche di Ciclosporina A, Tacrolimus, Rapamicina, etc. ed ai relativi aggiustamenti posologici. I livelli ematici dei farmaci verranno monitorati quotidianamente dopo l'inizio della HAART. Cambiamenti nella terapia antiretrovirale dovranno comportare una revisione dei dosaggi dei farmaci immunosoppressori. Le esperienze preliminari documentano che con l'impiego degli inibitori delle proteasi (PI) si osserva una significativa interferenza con il tacrolimus che è stato somministrato alla dose di 1 mg/settimana. Alla luce della già complessa interazione tra PI e tacrolimus, l'uso di azoli antifungini e di rapamicina viene scoraggiato. Meno pronunciate sono le interferenze tra tacrolimus ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus vengono negativamente influenzate dalla concomitante somministrazione di efavirenz.

Il trattamento degli episodi di rigetto verrà effettuato secondo gli schemi convenzionali.

#### **F) Trattamento antiretrovirale**

I regimi da utilizzare e le indicazioni sul comportamento in caso di tossicità o inefficacia sono quelli consigliati dalle linee guida internazionali.

La terapia antiretrovirale sarà sospesa per il tempo necessario alle procedure chirurgiche, ma deve essere ripresa il più precocemente possibile, se possibile in 7 giornata post-trapianto.

#### **G) Terapia di infezioni da virus epatitici (HBV e HCV)**



Per ciò che attiene la gestione di eventuali co-infezioni da virus epatitici valgono le raccomandazioni diagnostico-terapeutiche previste per i soggetti anti-HIV negativi.

#### **H) Controlli post operatori**

- Controllo delle sottopopolazioni linfocitarie: determinazioni quindicinali nel primo mese post trapianto, in seguito determinazioni mensili
- Controllo HIV RNA: determinazioni mensili
- I restanti controlli, incluse le determinazioni dei livelli ematici dei farmaci immunosoppressori si svolgeranno secondo gli schemi in uso presso i centri trapianto

#### **I) Follow up e valutazione della risposta**

Il follow up sarà quello previsto per ogni paziente trapiantato, completato dalle determinazioni della carica virale e delle sottopopolazioni linfocitarie. Tutte le complicanze infettive, neoplastiche, rigetti, etc. che il paziente presenta nel corso del follow-up andranno registrate.

### **III. Aspetti organizzativi e di monitoraggio del programma**

La non esecuzione o il mancato rispetto delle cadenze previste dal presente protocollo nel pre e post operatorio, possono rappresentare, per il centro trapianti, motivo di sospensione dal programma stesso. Il Board Trapianti in HIV e la Commissione Tecnico Scientifica Trapianti in HIV operanti presso il CNT si fanno carico dell'organizzazione di riunioni periodiche nel corso delle quali si verificherà lo stato di avanzamento del programma e della raccolta dati. Sono previste "audit" a cura del CNT presso i Centri per valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

### **IV. Analisi dei dati**

Il data base dei pazienti inclusi in lista e di quelli trapiantati sarà centralizzato presso il CNT. Sulla casistica potranno essere condotti studi proposti sia dal CNT che dai centri partecipanti, inclusi i centri di coordinamento (CRT/CIR), previa approvazione da parte del Board Trapianti in HIV.



## **V. Attivazione locale del Programma**

Tutti i centri di trapianto che presentano i requisiti previsti e che desiderano intraprendere tale attività, devono ottenere l'autorizzazione dal proprio assessorato, previo parere dei direttori generali delle aziende coinvolte e del Centro Nazionale Trapianti che svolge funzione di coordinatore del programma e si occupa della sorveglianza, della registrazione e dell'analisi centralizzata delle informazioni generate dal programma nelle sue varie fasi.



## Programma Nazionale

### Il trapianto epatico nei soggetti con infezione da HIV

- **Protocollo per la selezione, il trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed il monitoraggio post-trapianto.**
- **Criteri di idoneità dei Centri Trapianti.**

*Protocollo definitivo – operativo dal 14 ottobre 2009*

#### **I. Caratteristiche del Programma:**

Trapianto di fegato in pazienti con infezione da HIV.

##### **A) Criteri di arruolamento in lista d'attesa**

L'iscrizione di un paziente sieropositivo per HIV deve essere comunicata al CRT di afferenza e da questi consensualmente al CNT. Ogni paziente può essere iscritto in un solo Centro Trapianto sul territorio nazionale.

##### **B) Unità di monitoraggio**

Centro Nazionale Trapianti.

##### **C) Requisiti dei Centri Trapianto autorizzati ad eseguire trapianti di fegato in soggetti con infezione da HIV**

Il Centro trapianti, unitamente a quanto previsto dal punto B), comma 2 e dal punto G), comma 1 dell'accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti e sugli standard minimi di cui all'art. 16 della legge 91/99, deve garantire:



1. Esistenza nella stessa unità ospedaliera e/o collaborazione con una Divisione di Malattie Infettive in ambito metropolitano dotata di reparto di degenza ordinaria e di Day Hospital, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti.
2. La Clinica/Divisione di Malattie Infettive dovrà certificare di sottoporre, al momento della rilevazione, a terapia antiretrovirale un numero non inferiore a 400 pazienti/anno in follow-up attivo. Tale requisito garantisce la necessaria esperienza di *management* clinico dei pazienti.
3. Esistenza e/o collaborazione, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti, con un servizio di Microbiologia e Virologia che, unitamente alle indagini batteriologiche, virologiche, micologiche e parassitologiche, indispensabili per una corretta gestione dei pazienti immunocompromessi, assicuri l'esecuzione di:
  - Test per la determinazione della Viremia plasmatica di HIV
  - Test genotipico delle mutazioni di resistenza di HIV
  - Viremia quantitativa di HCV e HBV
  - Ricerca di resistenza per i farmaci anti-HBV
4. Il Centro trapianti deve inoltre provvedere all'addestramento del personale sulla scrupolosa adozione delle precauzioni universali, sulla possibilità di introdurre in uso presidi di sicurezza nonché garantire la disponibilità dei farmaci necessari alla corretta applicazione della profilassi post-esposizione (PPE) per gli operatori sanitari secondo i protocolli nazionali attualmente vigenti.

Il paziente trapiantato afferrirà al Centro Trapianti per tutte le problematiche cliniche pre-, peri- e post-trapianto. Il reparto di Malattie Infettive presso il Centro Trapianti, si prenderà cura della gestione delle problematiche specifiche nella fase peri-trapianto mentre per quanto riguarda il follow-up il paziente verrà riaffidato al Centro che lo ha segnalato e dal quale verrà seguito, sempre con il coordinamento del Centro Trapianti. Va sottolineato infatti che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post-trapianto.





#### **D) Centri trapianto partecipanti**

Tutti i Centri Trapianto autorizzati dal CNT, sulla base del possesso degli specifici requisiti previsti dal presente protocollo.

#### **E) Selezione dei pazienti**

Tutti i potenziali candidati saranno valutati presso i Centri partecipanti al programma ed i loro dati verranno inseriti in un apposito data-base, indipendentemente dalla valutazione finale. Si raccomanda che i Centri Trapianto procedano in prima istanza alla verifica preliminare della sussistenza dei criteri aggiuntivi previsti dal presente protocollo prima della effettuazione degli accertamenti comunque previsti dal protocollo del Centro Trapianti. I pazienti con caratteristiche rispondenti ai criteri di inclusione proposti verranno inseriti nelle liste d'attesa, secondo le modalità già in essere per i pazienti senza infezione da HIV.

I criteri di inclusione proposti comprendono, oltre a quelli generali per il trapianto vigenti presso i singoli centri, anche alcuni specifici, relativi all'infezione da HIV.

#### **F) Criteri aggiuntivi di inclusione**

1. Infezione da HIV documentata
2. Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato
3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente  $\geq 100/\text{mmc}$ .
4. Pazienti in terapia antiretrovirale, senza precedenti infezioni opportunistiche "AIDS defining" con conta dei linfociti CD4+  $\geq 100/\text{mmc}$ , stabile da almeno 6 mesi. HIV-1- RNA *undetectable* al momento dell'inclusione in lista; è ammessa la presenza di attiva replicazione virale di HIV in pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti alla terapia antiretrovirale purchè presentino una documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico.
5. Pazienti con storia di una o più patologie opportunistiche "AIDS defining" devono avere conta dei linfociti CD4  $\geq 200/\text{mmc}$ , stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA *undetectable*, se in trattamento, o documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico



6. *Compliance* al trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata

I pazienti verranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4 e HIV-RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa.

***La perdita di uno o più criteri di inclusione determina uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i criteri di inclusione.***

### **G) Criteri di esclusione**

1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione
2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da *Mycobacterium abscessus*, etc.)
3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
4. Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con disease-free documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo)

## **II. Procedure del programma**

### **A) Valutazione infettivologica pre-trapianto dei candidati**

*Con riferimento alla situazione immunologica nei confronti dei patogeni di seguito elencati, sarebbe auspicabile disporre di dati, raccolti nelle fasi precoci dell'infezione da HIV.*

1. Marker HBV\* e HCV\* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo)
2. Sierologia toxoplasmosi \*



3. Sierologia virus erpetici: HCMV\*, HSV, VZV, EBV\*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi si sieropositività a HHV-6 e HHV-8
4. Intradermoreazione con 5 unità di PPD (da considerarsi positiva se diametro  $\geq 5$  mm). In alternativa è possibile effettuare test che misurano la produzione di interferone gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di *M. Tuberculosis* (quantiferon-TB Gold Test e T-SPOT TB). Il riscontro di positività all'intradermoreazione tubercolinica o a quantiferon o T-SPOT TB, impone una accurata valutazione del paziente con indagini cliniche, strumentali nonché microbiologiche su escreato, urine, feci e sangue mirate alla ricerca di micobatteri. La tubercolosi attiva controindica il trapianto di qualunque organo. I pazienti per i quali venga esclusa la presenza di malattia tubercolare in atto devono essere trattati con Isoniazide (300 mg/die) in associazione a vitamina B6 per 6 mesi a partire dalla 30° giornata post-trapianto. Ciò appare nella sua reale importanza se si considera la difficoltà che pone la terapia antitubercolare nel post-trapianto a causa delle interferenze farmacologiche tra rifampicina e farmaci immunosoppressori e anti-retrovirali
5. Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la lue devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di FTA-ABS sul liquor. Pazienti che non abbiano mai ricevuto trattamento specifico o che presentino positività di FTA-ABS sul liquor devono ricevere adeguato trattamento pre-trapianto (Penicillina G 12 milioni di unità/die e.v. per 10 giorni o Ceftriaxone 1 gr/die per 14 giorni)
6. Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca *Staphylococcus aureus* *meticillino-resistente* (MRSA)#. Se colonizzati a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al di per 5 giorni); se colonizzati a livello cutaneo verranno sottoposti a bagni quotidiani per 10 giorni con sapone a base di clorexidina; al termine della terapia verranno ripetuti tamponi di controllo
7. Esame coproparassitologico
8. Coprocoltura # + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicina-resistenti
9. Urinocoltura #



10. Ecotomografia addominale
11. Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari
12. Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica
13. Visite ed esami specialistici preventivi in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica, etc....)

\* tali determinazioni vanno ripetute ogni 2 mesi nei pazienti sieronegativi

# da ripetere al momento del trapianto

#### **B) Vaccinazioni**

1. Vaccinazione antipneumococcica
2. Vaccinazione antinfluenzale
3. Vaccinazione anti epatite B (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)
4. Vaccinazione anti epatite A (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)

#### **C) Profilassi antibatterica peri-operatoria**

Verranno utilizzati gli schemi di profilassi antibatterica in uso presso ciascun centro.

#### **D) Profilassi anti-infettive o protocolli di sorveglianza da attuarsi nel periodo post-operatorio**

L'instaurazione di regimi profilattici anti-infettivi da protrarsi anche per lungo tempo dopo il trapianto, costituisce ormai una consuetudine in numerosi centri soprattutto statunitensi. É infatti dimostrato che la somministrazione di cotrimoxazolo a basso dosaggio é in grado di prevenire la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* così come basse dosi di acyclovir cancellano di fatto il problema delle infezioni muco-cutanee da virus dell'herpes simplex. Il crescente problema di contenimento dei costi e la tossicità legata all'assunzione cronica di terapie multifarmacologiche impone peraltro una rivisitazione di tale approccio.



1. *HSV-1, HSV-2*. In presenza di immunità da pregressa infezione nel ricevente, non si ritiene utile la profilassi delle infezioni da HSV alla luce della semplicità di trattamento (Acyclovir 400 mg b.i.d. per 10 giorni) delle manifestazioni cliniche in caso di riattivazione. Qualora il ricevente risultasse anti-HSV-1 o anti-HSV-2 negativo allo screening pre-trapianto e ricevesse un organo da donatore positivo per gli anticorpi anti-HSV 1 o 2 rispettivamente, deve essere intrapresa profilassi con acyclovir 400 mg ogni 12 ore da proseguire almeno per i primi 3 mesi post-trapianto con attento monitoraggio clinico e virologico.
2. *Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii*. Nonostante la bassa incidenza dell'infezione da *Pneumocystis jiroveci* nel trapianto di fegato, l'entità dell'immunosoppressione, indotta farmacologicamente nel corso dei primi mesi post-trapianto, suggerisce di adottare una profilassi primaria sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) a giorni alterni in associazione ad acido folico nel corso dei primi 6 mesi post-trapianto. In pazienti che presentino al 6° mese livelli di CD4  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> la profilassi andrà proseguita come raccomandato dalle linee guida. Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la toxoplasmosi.
3. *Infezione da citomegalovirus umano (HCMV)*. Del tutto contrastanti sono i risultati di studi clinici randomizzati tesi a valutare il ruolo della somministrazione profilattica di acyclovir, ganciclovir, foscarnet o di immunoglobuline "iperimmuni" anti-HCMV. Non si ritiene pertanto di raccomandare alcun regime profilattico ma di effettuare una sorveglianza virologica nel corso dei primi 3 mesi post-trapianto sulla base della quale impostare la terapia pre-sintomatica. Va aggiunto che in tal modo è inoltre possibile prevenire l'emergenza di ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir e/o al foscarnet, che classicamente si accompagna a trattamenti antivirali protratti nel tempo. È infatti noto che le attuali strategie profilattiche dell'infezione da HCMV in molti centri di trapianto prevedono la somministrazione di ganciclovir per via venosa o valganciclovir per via orale per tempi che si protraggono per 100-200 giorni dopo il trapianto. Si raccomanda pertanto il controllo settimanale di antigenemia pp65 o preferibilmente di HCMV-DNA nel sangue periferico nel corso delle prime 12 settimane post-trapianto. Successivamente controlli mensili o su indicazione clinica. La terapia pre-sintomatica anti-citomegalovirus andrà effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. e.v.) o valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore (posologia da correggere in caso di insufficienza renale) per almeno 14 giorni o sino alla



negativizzazione dell'antigenemia o della DNAemia utilizzando valori soglia da concordare in base alla tipologia e performance dei test erogati dai singoli laboratori (il CNT è a disposizione per fornire specifica consulenza per individuare la migliore strategia da seguire nei singoli centri). La terapia con ganciclovir o valganciclovir andrà somministrata alle medesime dosi in presenza di infezione sintomatica. In caso di persistenza di livelli elevati di antigenemia o di DNAemia o di incremento dell'antigenemia in associazione a positività della viremia va fortemente sospettata la presenza di infezione sostenuta da ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir ed è quindi opportuno, effettuare le indagini virologiche per l'individuazione di eventuali mutanti resistenti e provvedere all'instaurazione di terapia con foscarnet (90 mg/kg b.i.d.). Per la frequente coesistenza di resistenza sia a ganciclovir che a cidofovir, tale farmaco andrà impiegato solo dopo che ne sia stata documentata la sensibilità. Cidofovir andrà somministrato insieme a probenecid, seguendo lo schema convenzionale di somministrazione (2 somministrazioni da 5 mg/kg a distanza di una settimana, seguite da 5 mg/kg ogni due settimane), sino a negativizzazione del parametro virologico monitorizzato.

4. *EBV*. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza trimestrale, a prelievo ematico per la determinazione quantitativa con metodica PCR del DNA di EBV.
5. *HHV-6*. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza settimanale per i primi 3 mesi post-trapianto, a prelievo ematico per la determinazione qualitativa con metodica PCR del DNA di HHV-6.
6. *HHV-8*. I pazienti verranno controllati dopo il trapianto con cadenza mensile per la ricerca di lesioni compatibili con sarcoma di Kaposi. In tale occasione a tutti i pazienti verrà effettuato un prelievo ematico per la determinazione con metodica PCR del DNA di HHV-8; ai pazienti che presentino lesioni verrà effettuata inoltre una biopsia cutanea per indagini istopatologiche e per la ricerca di HHV-8 su tessuto.
7. Micosi profonde. Non si consiglia alcun regime profilattico. Si raccomanda il monitoraggio settimanale del galattomannano di *Aspergillus* e l'individuazione dei pazienti a rischio aumentato di micosi invasiva da trattare con approccio pre-sintomatico. Si raccomanda la sorveglianza delle infezioni da *Candida*, con particolare riguardo all'esofagite.



### **E) Trattamento immunosoppressivo e del rigetto acuto e cronico**

E' noto che la replicazione del virus HIV risulta preferenziale in cellule attivate. Agendo come inibitori dell'attivazione mediata da IL-2, Ciclosporina, Tacrolimus (FK506 o TAC) e Micofenolato Mofetil (MMF) risultano esercitare anche indirettamente una azione anti-HIV.

La terapia immunosoppressiva verterà sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori regolarmente utilizzati nei protocolli terapeutici (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, rapamicina, everolimus, steroidi). Si sconsiglia, se possibile, l'impiego protratto di steroidi.

Il dosaggio degli immunosoppressori verrà adeguato sulla base delle interazioni con la terapia antiretrovirale proposta. Va infatti segnalato che esistono interazioni farmacologiche che condizionano livelli subterapeutici degli antiretrovirali o degli immunosoppressori. Anche il paziente HIV+ dovrà quindi sottoporsi a determinazioni plasmatiche di Ciclosporina A, Tacrolimus, Rapamicina, etc. ed ai relativi aggiustamenti posologici. I livelli ematici dei farmaci verranno monitorati quotidianamente dopo l'inizio della HAART. Cambiamenti nella terapia antiretrovirale dovranno comportare una revisione dei dosaggi dei farmaci immunosoppressori. Le esperienze preliminari documentano che con l'impiego degli inibitori delle proteasi (PI) si osserva una significativa interferenza con il tacrolimus che è stato somministrato alla dose di 1 mg/settimana. Alla luce della già complessa interazione tra PI e tacrolimus, l'uso di azoli antifungini e di rapamicina viene scoraggiato. Meno pronunciate sono le interferenze tra tacrolimus ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus, vengono negativamente influenzate dalla concomitante somministrazione di efavirenz.

Il trattamento degli episodi di rigetto verrà effettuato secondo gli schemi convenzionali.

### **F) Trattamento antiretrovirale**

I regimi da utilizzare e le indicazioni sul comportamento in caso di tossicità o inefficacia sono quelli consigliati dalle linee guida internazionali.

La terapia antiretrovirale sarà sospesa per il tempo necessario alle procedure chirurgiche, ma deve essere ripresa il più precocemente possibile, se possibile in 7 giornata post-trapianto.



### **G) Recidiva dell'epatite cronica da HCV**

La profilassi della recidiva dell'infezione da HCV verrà effettuata mediante trattamento con interferone pegilato associato a ribavirina. Nei pazienti che assumono ddI quest'ultimo andrà sostituito. In tutti i pazienti verranno controllati mensilmente i livelli di acido lattico venoso, i dati antropometrici e ricercati i possibili danni d'organo associati a danno mitocondriale. Si suggerisce che il paziente in lista d'attesa con infezione attiva da HCV, venga sottoposto a trattamento in modo che possa giungere al trapianto con l'eradicazione dell'infezione da HCV o con la più bassa viremia di HCV possibile. Si raccomanda cautela nel trattamento delle cirrosi Child B e C , per un maggior rischio di mielosoppressione e di infezioni ad essa correlate. Per le specifiche raccomandazioni di trattamento si rimanda al documento recentemente pubblicato sul sito dell'AISF ([www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)). E' comunque indicato, a prescindere dall'instaurazione o meno del trattamento antivirale, che il monitoraggio della viremia HCV venga effettuato con cadenza mensile.

### **H) Epatite B : prevenzione e trattamento della recidiva**

La profilassi della recidiva dell'infezione da HBV verrà effettuata, in accordo alle linee guida internazionali, mediante somministrazione a tempo indefinito di immunoglobuline anti-HBs titolate per mantenere i livelli plasmatici > 100 – 150 UI/ml in combinazione con antivirali. Lamivudina, entecavir e tenofovir hanno attività sia nei confronti di HIV che di HBV ed il loro impiego è controindicato come agenti singoli, al di fuori del trattamento HAART.

### **I) Controlli post operatori**

- Controllo delle sottopopolazioni linfocitarie: determinazioni quindicinali nel primo mese post trapianto, in seguito determinazioni mensili.
- Controllo HIV RNA: determinazioni mensili.
- I restanti controlli, incluse le determinazioni dei livelli ematici dei farmaci immunosoppressori si svolgeranno secondo gli schemi in uso presso i centri trapianto

### **L) Follow up e valutazione della risposta**





Il follow up sarà quello previsto per ogni paziente trapiantato, completato dalle determinazioni della carica virale e delle sottopopolazioni linfocitarie. Tutte le complicanze infettive, neoplastiche, rigetti, etc. che il paziente presenta nel corso del follow-up andranno registrate. A 12, 24, 36 e 60 mesi, qualora non controindicato, viene suggerita l'esecuzione di una biopsia epatica.

### **III. Aspetti organizzativi e di monitoraggio del programma**

La non esecuzione o il mancato rispetto delle scadenze previste dal presente protocollo nel pre e post operatorio, possono rappresentare, per il centro trapianti, motivo di sospensione d programma stesso. Il Board Trapianti in HIV e la Commissione Tecnico Scientifica Trapianti in HIV operanti presso il CNT si fa carico dell'organizzazione di riunioni periodiche nel corso delle quali si verificherà lo stato di avanzamento del programma e della raccolta dati. Sono previste "audit" a cura del CNT presso i Centri per valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

### **IV. Analisi dei dati**

Il data base dei pazienti inclusi in lista e di quelli trapiantati sarà centralizzato presso il CNT. Sulla casistica potranno essere condotti studi proposti sia dal CNT che dai centri partecipanti, inclusi i centri di coordinamento (CRT/CIR), previa approvazione da parte del Board Trapianti in HIV.

### **V. Attivazione locale del Programma**

Tutti i centri di trapianto che presentano i requisiti previsti e che desiderano intraprendere tale attività, devono ottenere l'autorizzazione dal proprio assessorato, previo parere dei direttori generali delle aziende coinvolte e del Centro Nazionale Trapianti che svolge funzione di coordinatore del programma e si occupa della sorveglianza, della registrazione e dell'analisi centralizzata delle informazioni generate dal programma nelle sue varie fasi.





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo alla Rete nazionale per i trapianti.

Rep. Atti n. 198/esic del 13 ottobre 2011

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE  
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 13 ottobre 2011;

VISTI gli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTA la legge 1° aprile 1999, n. 91 recante "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti";

VISTA la proposta di accordo in oggetto inviata dal Ministero della salute con lettera in data 6 settembre 2011;

VISTA la lettera in data 9 settembre 2011, con la quale la proposta di accordo di cui trattasi è stata diramata alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano;

VISTA la nota in data 26 settembre 2011, con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, ha comunicato l'assenso tecnico sullo schema di accordo che interessa, segnalando l'opportunità di apportare allo schema medesimo talune modifiche di tipo meramente formale;

VISTA la lettera in data 28 settembre 2011, diramata in pari data, con la quale il Ministero della salute ha inviato la definitiva versione dello schema di accordo in oggetto, che recepisce le modifiche proposte dalle Regioni e Province autonome con la predetta nota del 26 settembre 2011;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, nei seguenti termini:





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

**Considerati:**

- la legge 1° aprile 1999, n. 91, recante "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti" ed, in particolare, gli articoli 8, 10, 11, 12 ;

- l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano per l'individuazione del bacino di utenza minimo, riferito alla popolazione, che comporta l'istituzione dei centri interregionali per i trapianti, ai sensi dell'articolo 10, comma 2, della legge 1 aprile 1999, n. 91, recante "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti", definito in sede di Conferenza Stato-Regioni il 7 marzo 2002;

- l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente "Linee guida per le attività di coordinamento per il reperimento di organi e di tessuti in ambito nazionale ai fini di trapianto con l'unito Allegato A "Linee Guida per uniformare le attività di coordinamento in ordine al reperimento di organi e tessuti in ambito nazionale", definito in sede di Conferenza Stato-Regioni il 21 marzo 2002;

- l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente i requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti sugli standard minimi di attività di cui all'art. 16, comma 1, della legge 1° aprile 1999, n. 91, recante: "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti", definito in sede di Conferenza Stato-Regioni il 21 marzo 2002;

- l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Linee guida per l'idoneità ed il funzionamento dei centri individuati dalle Regioni come strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e di tessuti" definito in sede di Conferenza Stato-Regioni il 29 aprile 2004;

- l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano su: "Linee guida per la gestione delle liste di attesa e l'assegnazione degli organi nel trapianto di fegato da donatore cadavere" definito in sede di Conferenza Stato-Regioni il 23 settembre 2004;

- l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano su: "Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto", in attuazione dell'art. 15, comma 1, della legge 1 aprile 1999, n. 91, definito in sede di Conferenza Stato-Regioni il 23 settembre 2004;

- il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, recante "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani",

- il decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE DEI RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”;

- che la predetta legge 91/1999, intervenendo sulla riorganizzazione della rete per i trapianti attraverso modifiche strutturali, organizzative e gestionali, ha consentito al sistema di raggiungere elevati livelli di donazione, di qualità degli interventi di trapianto nonché di sicurezza e trasparenza;

- che il sistema di coordinamento della rete per i trapianti si articola su quattro livelli: coordinamento nazionale, coordinamento interregionale, coordinamento regionale, coordinamento locale (ospedaliero/aziendale);

- che nel corso degli anni l'attività della rete per i trapianti inizialmente in costante crescita è andata via stabilizzandosi;

- il nuovo assetto istituzionale intervenuto con la revisione del Titolo Quinto della Costituzione nonché gli effetti sul sistema conseguenti alla integrazione europea, avvenuta attraverso il recepimento e l'applicazione di Direttive europee di settore, in particolare relative alle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani;

- l'opportunità di indicare i vari livelli di coordinamento nazionale, interregionale regionale e locale, in cui si articola la Rete nazionale per i trapianti, al fine di continuare ad assicurare efficacia ed efficienza al sistema e garantire adeguate risposte ai bisogni assistenziali del Paese;

- il documento in merito alla Rete nazionale per i trapianti approvato dalla Conferenza delle Regioni nel corso della riunione del 10 febbraio 2011;

SI CONVIENE

1 sul documento relativo alla Rete nazionale per i trapianti, Allegato sub A), parte integrante del presente atto, ferma restando l'autonomia organizzativa delle singole Regioni e Province autonome.

Per l'attuazione del presente Accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

IL SEGRETARIO  
Cons. Ermenegilda Siniscalchi



IL PRESIDENTE  
On. Dott. Raffaele Fitto

DOCUMENTO RELATIVO ALLA RETE NAZIONALE PER I TRAPIANTI

**Premessa**

La Rete Nazionale per i Trapianti rappresenta uno dei modelli più efficienti di programmazione e gestione assistenziale co-partecipata tra il Governo e le Regioni.

Negli ultimi anni le attività di trapianto sono notevolmente incrementate grazie alla crescita esponenziale delle donazioni, passando da un indice di 5,8 donatori utilizzati p.m.p (per milione di persone) nel 1992 ad un valore di 19,7 nel 2004.

Tuttavia, dal 2004 ad oggi, la Rete nazionale trapianti mostra segni di stabilizzazione delle attività. La complessità del settore unitamente alla stabilizzazione dei livelli di attività richiedono, dunque, interventi strutturali al fine di adeguare l'offerta alla crescente domanda di salute dei pazienti in lista di attesa.

Il documento predisposto in coerenza con la normativa vigente e tenendo conto del nuovo assetto istituzionale intervenuto con la revisione del Titolo Quinto della Costituzione nonché della applicazione della normativa di derivazione europea, ha lo scopo di portare in evidenza la struttura a rete della organizzazione trapiantologica italiana e in particolare di evidenziare le interconnessioni funzionali tra i vari livelli, presentando, al contempo, un intervento organizzativo funzionale alla stabilizzazione del sistema a legislazione vigente.

**1. La Rete nazionale per i trapianti**

1.1 La Rete nazionale per i trapianti è composta da:

- a. il Centro Nazionale Trapianti (CNT), previsto dall' art. 8 della Legge 91/99,
- b. la Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti, prevista dall' art. 9 della Legge 91/99,
- c. i Centri Regionali Trapianto (CRT), previsti dall'art 10 della Legge 91/99,
- d. i Centri Interregionali per i Trapianti (CIR), previsti dall'art. 10 della Legge 91/99 ,
- e. i Coordinamenti locali, previsti dall'art. 12, comma 1, della Legge 91/99,
- f. i Centri di prelievo, previsti dall' art. 13, della Legge 91/99,
- g. i Centri di Trapianto, previsti dall'art. 16, della Legge 91/99,
- h. le Banche dei tessuti , previste dall'art. 15, della Legge 91/99,
- i. gli Istituti dei tessuti e cellule, come previsti dall'art. 3, lett. q) del Decreto legislativo 191/2007,
- j. le Aziende Unità Sanitarie Locali.



**2. La Rete nazionale per i trapianti è articolata in quattro livelli:**

1. coordinamento nazionale,
2. coordinamento interregionale,
3. coordinamento regionale,
4. coordinamento ospedaliero/aziendale.

1. Per poter assicurare il mantenimento e l'ulteriore sviluppo degli attuali livelli qualitativi e quantitativi è necessario precisare i profili organizzativi e tecnico professionali di queste strutture operative su cui la rete è attualmente articolata.

**2.1 Primo Livello: Coordinamento nazionale - Centro Nazionale Trapianti**

1. Il Coordinamento Nazionale della Rete Trapianti viene assicurato dal Centro Nazionale Trapianti, di cui all'art 8 della legge 91/99. Il Centro Nazionale Trapianti è organo tecnico del Ministero della Salute del quale recepisce ed applica gli indirizzi e le direttive in materia di prelievi e trapianti di organi e tessuti e di governance della rete trapianti.

2. Il Direttore Generale, così come disposto dall'art. 8, comma 4, L. 91/99, è nominato dal Ministro della Salute ed al relativo rapporto contrattuale si applicano, per quanto compatibili, le disposizioni previste dall'art. 3 del Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n 502 e successive modificazioni.

**2.1.1 Struttura del CNT.**

1. L'organizzazione del CNT prevede:

- a. la Direzione Generale,
- b. un Comitato direttivo e di indirizzo composto da:
  1. Presidente dell'ISS, con funzioni di Presidente del comitato
  2. Direttore Generale
  3. n. 6 rappresentanti nominati dalle Regioni (in rappresentanza dei tre Centri Interregionali di riferimento e di tre centri regionali) .
- c. Direzione sanitaria
- d. Direzione amministrativa

**2.2 Secondo Livello: Coordinamento Interregionale - Centri Interregionali per i Trapianti (CIR)**

1.1. La costituzione e il funzionamento del CIR sono disciplinate da convenzioni con le Regioni interessate.



2. Il CIR è istituito presso un'Azienda sanitaria/IRCCS a seguito di specifico atto convenzionale stipulato tra la Direzione dell'Azienda sanitaria/IRCCS, il CNT e le Regioni aderenti al CIR, ciascuno per quanto di propria competenza. E' strutturato come unità organizzativa funzionale ed amministrativa autonoma all'interno di una Azienda sanitaria/IRCCS con relativa definizione dell'organigramma; è operativo in regime di 24 ore su 24 per garantire la gestione in tempo reale delle procedure di donazione e allocazione di organi per i programmi ad esso delegati.

3. Il Direttore del CIR è nominato dal Direttore Generale dell'Azienda sanitaria/IRCCS ove è istituito, sentite le Regioni afferenti al CIR e il direttore del CNT.

4. I CIR sono strutture operative che agiscono su mandato del CNT per i programmi di carattere nazionale, quali: Trapianto di organi in riceventi pediatrici, Trapianto di organi in regime di urgenza, Trapianto di Organi in regime di anticipo, restituzioni degli organi ceduti per questi particolari programmi, segnalazione dei Trapianti da Donatore Vivente, scambio di organi con organizzazioni estere (Porta Europea) o per quanto loro delegato dalle Regioni che lo compongono per programmi di trapianto ben definiti (eccedenze, trapianti per particolari tipologie di ricevente o di organo, riceventi iperimmuni) e per compiti ben precisi descritti in delibere regionali o in accordi recepiti.

### **2.3 Terzo Livello: Coordinamento Regionale - Centri Regionali per i Trapianti (CRT)**

1. A livello regionale, le Regioni garantiscono l'operatività del CRT, assicurando strumenti operativi e organizzativi adeguati per :

- o lo svolgimento delle funzioni di pianificazione, monitoraggio, qualità-sicurezza-accreditamento, verifica e valutazione, formazione, rapporti istituzionali
- o il coordinamento h 24 delle strutture coinvolte nel l'intero processo del trapianto (dalla segnalazione alla consegna dell'organo), la gestione del rischio clinico in tempo reale, l'amministrazione del centro informativo regionale trapianti.

2. In presenza di particolari condizioni epidemiologiche o organizzative, le Regioni possono avvalersi, con esplicita e motivata richiesta, del supporto operativo del Centro Nazionale Trapianti.

### **2.4 Quarto Livello: Coordinamenti Ospedalieri**

- Modello istituzionale

1. Le Regioni individuano in base alle caratteristiche e al volume di attività delle aziende sanitarie interessate, il numero e le aree di afferenza dei Coordinamenti locali per il prelievo.

2. Il Responsabile del Coordinamento locale è nominato dal Direttore Generale, con incarico quinquennale.

3. I Coordinamenti Ospedalieri sono collocati in staff alla Direzione Sanitaria. Le articolazioni del servizio e di posizione del personale medico, infermieristico ed amministrativo dedicato vengono definite in relazione alle caratteristiche della struttura e del bacino di utenza. Nello specifico per Aziende sanitarie/IRCCS con potenziali di attività importanti è necessaria la presenza di personale infermieristico e di supporto segretariale.



4. Il coordinamento ospedaliero/aziendale necessita di una completa integrazione con l'intera struttura ospedaliera dove opera. In tale contesto si inseriscono a pieno titolo non solo le unità operative e le strutture più di frequente direttamente impegnate (rianimazione, c/o reparti neuro traumatologia o neurochirurgia), ma anche quelle che a vario titolo concorrono alle attività di prelievo (servizio di medicina legale, neurologia, anatomia-patologica, radiologia, laboratori, direzione sanitarie). Per le mutate caratteristiche epidemiologiche e per l'introduzione di nuove tecniche terapeutiche, il campo di applicazione del coordinamento ospedaliero è destinato a investire anche unità operative fino ad ora non coinvolte nell'identificazione del potenziale donatore (p. es. stroke unit) e nella definizione dell'idoneità alla donazione (consulenze specialistiche). L'intera struttura aziendale deve quindi intendersi implicata a pieno titolo e con piena disponibilità nel processo di donazione / trapianto.

5. Per tutti i livelli della Rete va previsto lo sviluppo, il completamento e manutenzione del sistema informativo trapianti (SIT) per la registrazione puntuale di tutte le fasi del processo anche per garantire adeguati livelli di sicurezza, tracciabilità e trasparenza delle attività.







*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Linee guida sulle modalità per la richiesta di tessuto osseo da parte degli utilizzatori".

Rep. Atti n. 27/CSR del 2 febbraio 2012

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE  
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 2 febbraio 2012:

VISTI gli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTA la legge 1° aprile 1999, n. 91, recante "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti";

VISTO il decreto ministeriale 2 dicembre 2004 recante "Modalità per il rilascio delle autorizzazioni all'esportazione o all'importazione di organi e tessuti";

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 23 settembre 2004 (Rep. atti n. 2085) su "Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto", in attuazione dell'art. 15, comma 1, della legge 1 aprile 1999, n. 91;

VISTO il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, recante "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani";

VISTO il decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani";

VISTO l'Accordo sancito in questa Conferenza il 13 ottobre 2011 (Rep. atti n. 198/CSR) sul documento relativo alla Rete nazionale per i trapianti;

VISTA la lettera del 7 dicembre 2011 con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una prima versione dello schema di accordo indicato in oggetto;





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

VISTA la nota in data 22 dicembre 2011 con la quale il predetto schema di accordo è stato diramato alle Regioni e Province autonome;

CONSIDERATO che, nel corso dell'incontro tecnico svoltosi il 24 gennaio 2012, i rappresentanti delle Regioni e del Ministero della salute hanno concordato alcune modifiche dello schema in parola;

VISTA la nota in data 26 gennaio 2012, diramata in pari data, con la quale il suddetto Ministero ha trasmesso la versione definitiva dello schema di accordo indicato in oggetto, che recepisce le modifiche concordate nel corso del predetto incontro;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome;

**SANCISCE ACCORDO**

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, nei seguenti termini:

Considerato che:

- è stato acquisito il parere del Consiglio Superiore di Sanità, Sezione II, espresso nella seduta del 19 luglio 2011;
- è in corso di emanazione il decreto del Ministro della salute, adottato di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, per la regolamentazione dell'importazione e dell'esportazione di cellule e tessuti da e per Paesi terzi nel rispetto delle norme di qualità e sicurezza equivalenti a quelle fissate dalla normativa vigente, ai sensi dell'articolo 9 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191;
- è stata ravvisata l'esigenza di uniformare il comportamento da tenersi nel caso in cui il tessuto richiesto da un utilizzatore non sia disponibile presso la Banca territorialmente competente, prevedendo specifiche modalità per la richiesta nonché di prevedere le opportune modalità qualora la Regione non sia dotata di una propria Banca di tessuto muscolo-scheletrico nel proprio territorio.

**SI CONVIENE**

sul documento recante "Linee guida sulle modalità per la richiesta di tessuto osseo da parte degli utilizzatori", Allegato sub A), parte integrante del presente atto.

Per l'attuazione del sopracitato documento si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

IL SEGRETARIO  
Cons. Ermenegilda Siniscalchi



IL PRESIDENTE  
Dot. Piero Gnudi



*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

ALLEGATO A)

**LINEE GUIDA SULLE MODALITÀ PER LA RICHIESTA DI TESSUTO OSSEO DA PARTE DEGLI UTILIZZATORI**

1. Ogni volta che un utilizzatore necessita di un tessuto osseo, lo richiede alla propria Banca di competenza (regionale o indicata dalla Regione).
  - 1) se il tessuto è disponibile presso la Banca, questa lo fornirà al richiedente,
  - 2) se il tessuto non è disponibile presso la Banca
    - i. la Banca di competenza lo procura da altra Banca
    - ii. oppure autorizza l'utilizzatore a richiedere il tessuto ad altra banca da essa indicata.
2. Per il tessuto non congelato, la ricerca viene fatta anche sul repository nazionale, elenco informatizzato nel quale sarà visibile tutto il tessuto disponibile in quel momento in Italia.
3. La Banca fornisce all'utilizzatore il tessuto specifico richiesto. In caso di mancata disponibilità, la Banca può proporre un prodotto alternativo equivalente dando informazione sulle caratteristiche. All'utilizzatore spetta la decisione finale sul tipo di prodotto da utilizzare.
4. La Banca fornisce in ogni caso agli utilizzatori informazioni sulle caratteristiche tecniche, sull'efficacia ed eventuale composizione dei tessuti che distribuisce per permettere una scelta informata e consapevole da parte dell'utilizzatore.
5. Le Regioni che non hanno una Banca del tessuto muscolo-scheletrico nel proprio territorio, dovranno dotarsi di una Banca propria o scegliere una delle Banche esistenti. In quel caso, l'utilizzatore dovrà richiedere il tessuto a quella banca, come se fosse la banca regionale.
6. La scelta dovrà essere fatta tramite un accordo convenzionale tra la Banca e la Regione (Assessorato o Centro Regionale Trapianti).
7. In caso di richiesta occasionale del tessuto in una Regione che non ha una convenzione in atto con una specifica Banca, l'utilizzatore potrà fare la richiesta a una qualsiasi Banca autorizzata, previo nulla osta del proprio Centro Regionale Trapianti.

