

# **RAPPORTO 2012-2020**

## **EVENTI E REAZIONI AVVERSE GRAVI**

### **SEGNALATE DAI PROGRAMMI DI TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE**

#### **Indice**

<b>Introduzione</b> .....	2
<b>Definizioni/abbreviazioni</b> .....	3
<b>Risultati</b> .....	4
<b>Numero segnalazioni eventi/reazioni avverse (REA)</b> .....	4
<b>Analisi notifiche REA</b> .....	6
<b>Dati 2020</b> .....	10
<b>Segnalazione degli eventi/reazioni avverse gravi alla Comunità Europea</b> .....	11
<b>Conclusioni</b> .....	12

## 1. Introduzione

Il Centro Nazionale Trapianti, dal 2012 svolge l'attività di registrazione e gestione degli eventi/reazioni avverse gravi secondo la normativa vigente (Dlgs 191/2007; Dlgs 16/2010<sup>1</sup>) e specifica procedura (PO-AQ – 001 - Procedura per la segnalazione e notifica degli eventi/reazioni avverse gravi nel processo di trapianto CSE, GITMO-CNT del 09-01-2012), che descrive le modalità attraverso le quali vengono notificati gli eventi/reazioni avverse gravi da parte dei Programmi Trapianto di CSE.

La necessità di segnalare eventi o reazioni avverse viene stabilita in base alla potenziale gravità che gli stessi procurano o che potrebbero procurare o alla probabilità della loro ripetizione. In base alla combinazione di questi due fattori devono essere segnalate e considerate gravi tutte quelle condizioni con uno score  $\geq 8$ .

Il flusso delle informazioni prevede la segnalazione della reazione/evento avverso (REA) al CNT da parte del Programma Trapianti (PT) nonché la trasmissione della conclusione dell'indagine sull'accaduto tramite apposite schede di segnalazione.

Tramite le schede di segnalazione vengono raccolti e registrati i seguenti dati: identità dei centri che effettuano la segnalazione; suddivisione in eventi o reazioni avverse; se l'evento/reazione si è verificato a carico del prodotto, del paziente o del donatore; sorgente di CSE utilizzata per il trapianto (PB, BM, DLI, CB), tipo di trapianto effettuato (auto, allo, MUD), fase del processo in cui si è verificato (Raccolta/ Manipolazione/ Trasporto/ Criopreservazione/ Stoccaggio/ Selezione/ Distribuzione). Inoltre è previsto un campo per una breve descrizione dell'evento/reazione e per le azioni correttive intraprese per la conclusione dello stesso.

I dati contenuti nel presente report sono stati estrapolati dalle informazioni contenute nelle schede di segnalazione pervenute al CNT dal 2012 al 2020.

---

<sup>1</sup> Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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".

Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 16

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

## 2. Definizioni/abbreviazioni

**Allo:** allogenico familiare

**Auto:** autologo

**BM:** sangue midollare

**CB:** sangue cordonale

**CE:** comunità europea

**CIC:** Codice identificativo del Centro

**MUD:** allogenico unrelated

**PB:** sangue periferico

**PT:** programma trapianti

**RA:** reazione avversa

**EA:** evento avverso

**REA:** reazioni ed eventi avversi

**SARE:** serious adverse reactions and events

«**evento avverso grave**» (**EAG**), qualsiasi evento indesiderato e impreveduto connesso a qualunque fase del processo che va dalla donazione (compresi gli atti sanitari precedenti ma ad essa connessi, ad esempio la non idoneità di un donatore precedentemente selezionato o la somministrazione del G-CSF) al trapianto che può provocare la trasmissione di una malattia, la morte o condizioni di pericolo di vita, invalidità o incapacità del paziente, o che ne determini o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia.

«**reazione avversa grave**» (**RAG**), una reazione oggettiva non voluta, compresa una malattia trasmissibile, del donatore vivente o del ricevente, eventualmente connessa con qualunque fase del processo che va dalla donazione (compresi gli atti sanitari precedenti ma ad essa connessi, ad esempio la non idoneità di un donatore precedentemente selezionato o la somministrazione del G-CSF) al trapianto, che provochi la morte, condizioni di pericolo di vita, l'invalidità o l'incapacità dell'interessato o che determini o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia.

### 3. Risultati

#### 3.1. Numero segnalazioni eventi/reazioni avverse (REA)

Dal 2012 al 2020 sono pervenute al CNT **197 segnalazioni** da parte di 43 degli 87 (49%) Programmi Trapianto CSE della rete, equamente distribuite fra eventi (EA, n=100, 51%) e reazioni avverse (RA, n=97, 49%).

Come si evince dal grafico in Fig. 1, dove è riportato il numero di notifiche per anno, il numero totale di segnalazioni è aumentato nel tempo soprattutto per quanto riguarda gli EA. Nel 2020 gli EA sono risultati circa il doppio rispetto alle reazioni avverse, a differenza di quanto accaduto negli altri anni, probabilmente da mettere in relazione alle indicazioni raccomandate nel periodo di pandemia COVID-19.

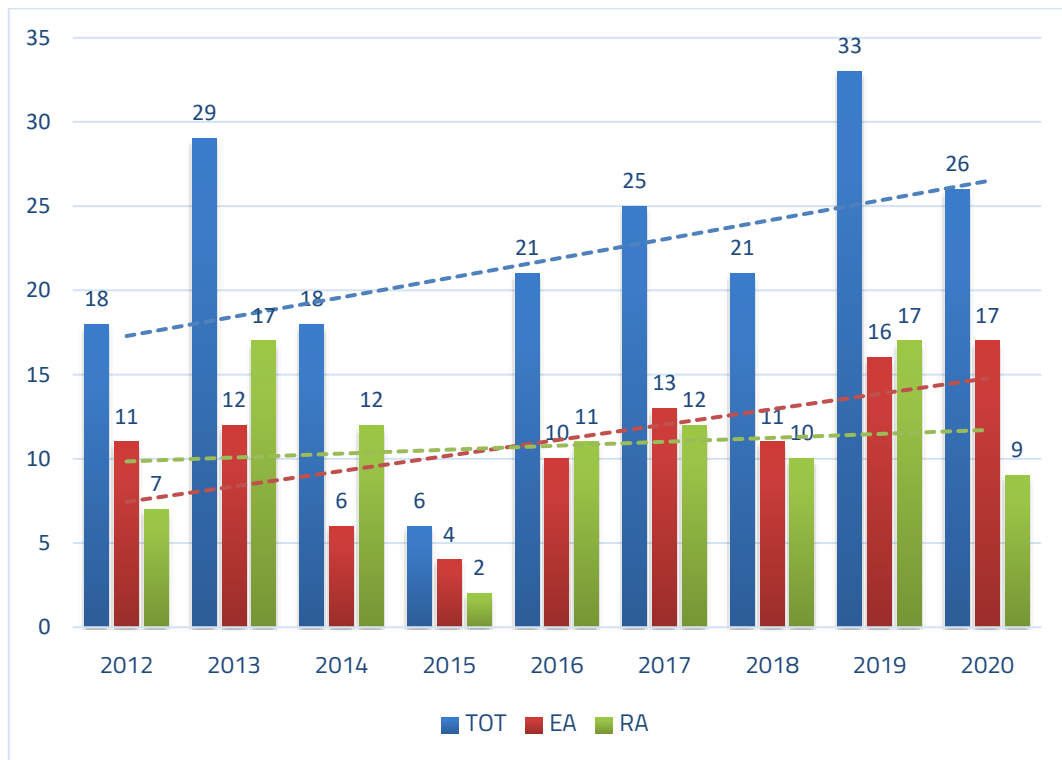


Fig.1 Numero di notifiche per anno suddivise in eventi (EA) e reazioni (RA) avverse.

Nel periodo 2012-2020, le notifiche di REA sono pervenute al CNT solo dal 50% dei centri (Fig.2) e solo pochi di questi effettuano una attività di notifica costante. Analizzando il numero delle notifiche ricevute emerge che la mediana delle segnalazioni è di 3 (range 1-26) segnalazioni/centro in 8 anni.

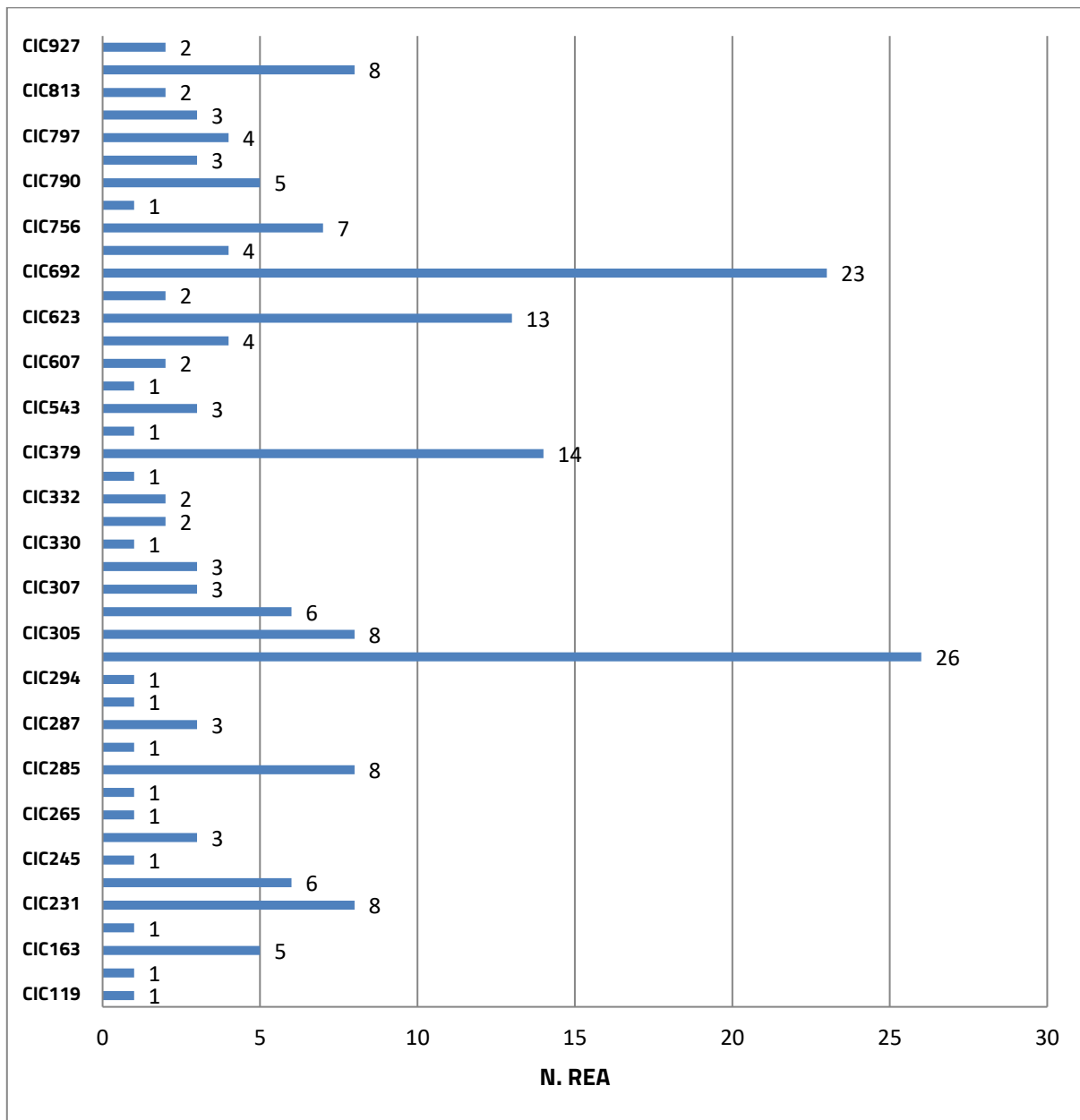


Fig.2 Numero di segnalazioni REA distribuite per CIC nel periodo 2012-2020

Per quanto riguarda la distribuzione geografica dei Programmi Trapianto che hanno effettuato segnalazioni, la Fig. 3 evidenzia come la maggior parte delle notifiche provengano dalle regioni del centro-nord con l'eccezione della Sicilia. Si sottolinea che dai Programmi Trapianti di alcune Regioni, non è pervenuta alcuna segnalazione nel periodo preso in esame.

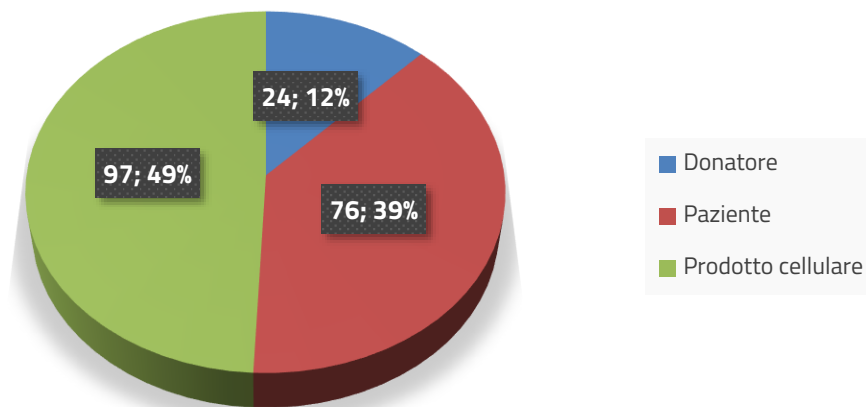


Fig. 3 Numero di segnalazioni REA per regione nel periodo 2012-2020

## 1.1. Analisi notifiche REA

### 1.1.1. Attribuzione REA

Nel periodo 2012-2020, delle 197 notifiche di reazioni/eventi avversi pervenute, 97 sono riferite al prodotto cellulare (49%), 76 al paziente (39%) e 24 al donatore (12%) (Fig.4a).



La distribuzione negli anni (Fig 4b) dimostra la tendenza all'aumento delle segnalazioni attribuite al prodotto, in particolare negli ultimi due anni, probabilmente dovuta sia allo sviluppo di procedure trapiantologiche che implicano il ricorso a tecniche di manipolazione più complesse che, nel 2020, anche alle indicazioni sulla criopreservazione raccomandata nel periodo di pandemia COVID-19.

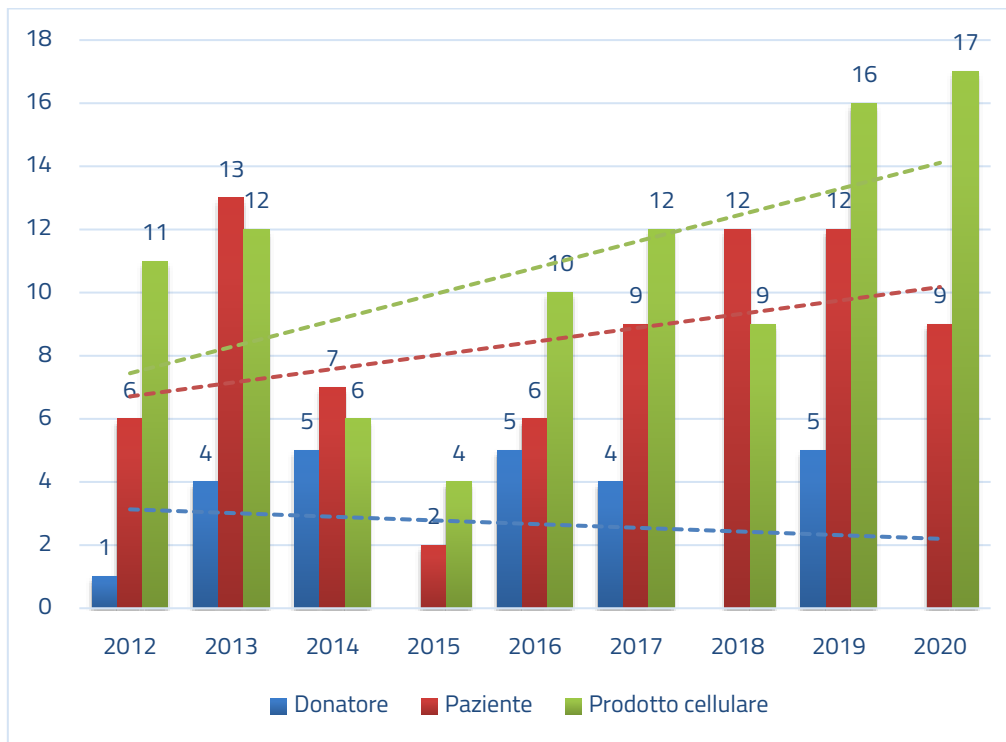


Fig.4b

### 3.1.1. Sorgente CSE

La suddivisione delle segnalazioni in base alla sorgente di CSE evidenzia come la maggior parte di eventi/reazioni avversi sia da attribuire ai percorsi trapiantologici che prevedono l'utilizzo del sangue periferico (PB, n=113, 58%) seguito da midollo osseo (BM, n=65, 33%), sangue placentare (CB, n=11, 6%) e infusione linfociti (DLI, n=5, 3%) (Fig. 5a).

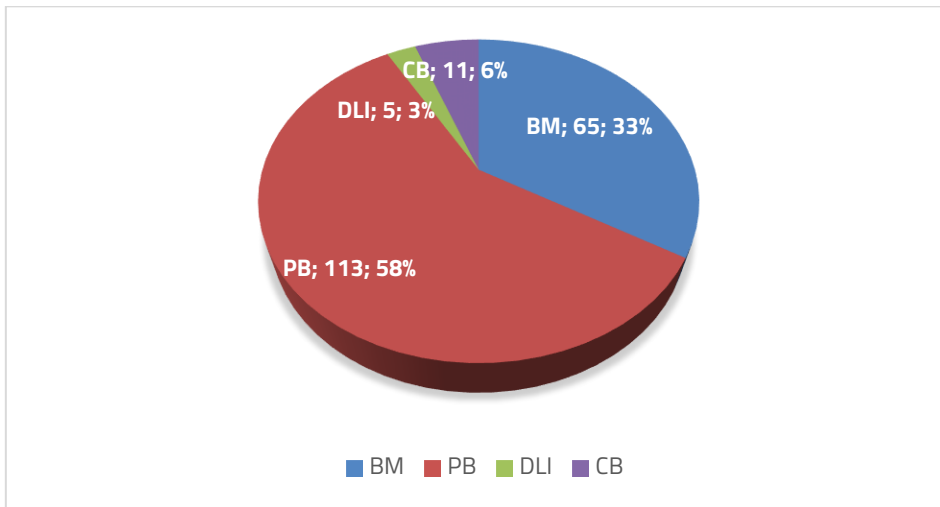


Fig.5a

Dalla distribuzione negli anni (Fig. 5b) si rileva una maggiore segnalazione di REA attribuibili al sangue periferico, anche in relazione al sempre maggiore utilizzo di questa sorgente CSE, mentre il numero di notifiche per BM e DLI si mantiene costante. La diminuzione delle segnalazioni sul CB è in linea con il ridotto utilizzo negli anni di questa fonte cellulare.

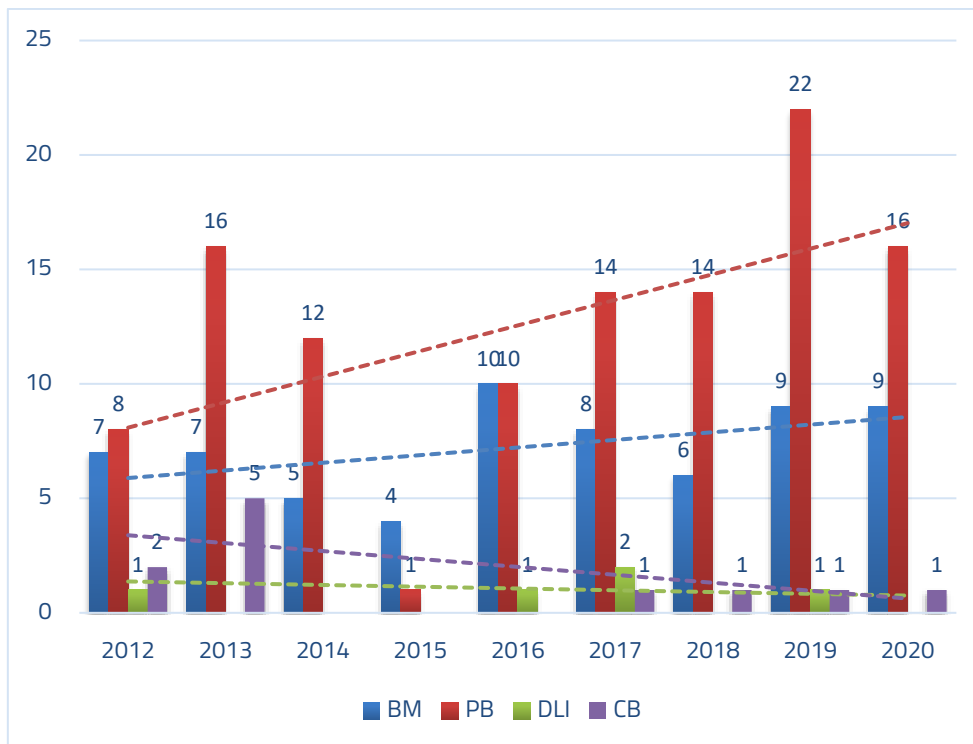


Fig.5b



### 1.1.1. Tipologia di trapianto

Il 66% (n=123) delle reazioni/eventi avversi è stato segnalato in caso di trapianto allogenico, di cui il 34% (n=64) da donatore unrelated (MUD) e il 32% (n=59) da donatore familiare (Allo); mentre sono state notificate il 34% (n=64) di REA in caso di trapianto autologo (Fig.6a).

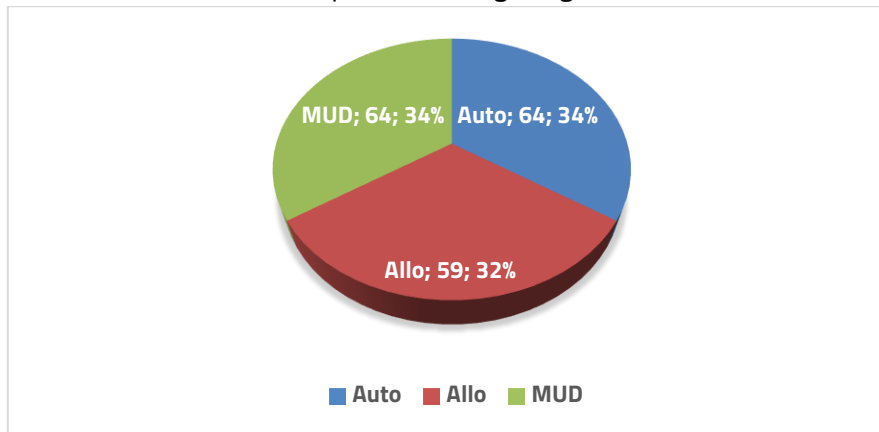


Fig.6a

Come si evince dalla Fig. 6b mentre le segnalazioni riguardanti il trapianto autologo e allogenico familiare si sono mantenute costanti negli anni, si è notato un aumento delle notifiche di reazioni/eventi avversi nell'ambito del trapianto unrelated (MUD). In particolare nell'ultimo anno (2020), a causa della pandemia da Covid 19, il trapianto unrelated è stato maggiormente penalizzato sia per motivi logistici che per problematiche legate alla sicurezza del prodotto, come sotto riportato in dettaglio nel successivo paragrafo.

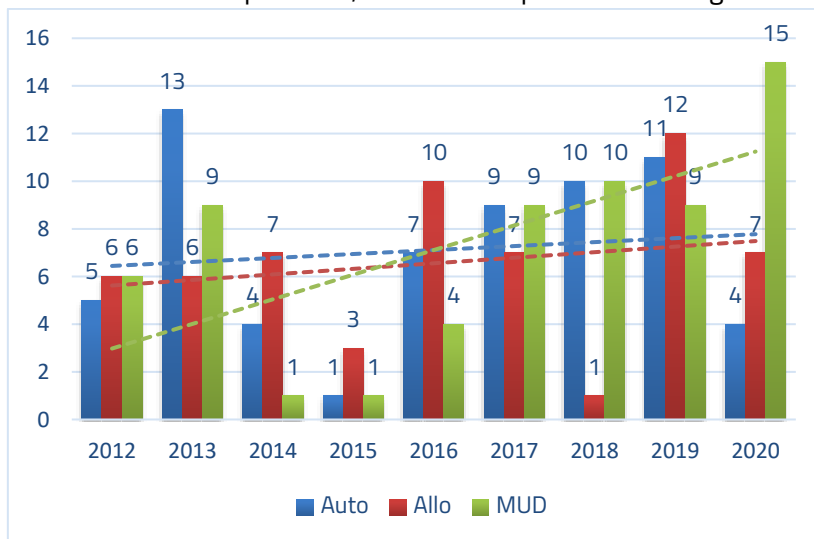


Fig.6b

### 1.1. Dati 2020

Nel corso del 2020 le reazioni/eventi avversi notificati in ambito di trapianto allogenico sono stati 22 (15 in caso di trapianto MUD e 7 in caso di trapianto familiare), pari all' 85% circa di tutte le segnalazioni registrate nell'anno.

In particolare, in 15 casi la segnalazione era relativa alle caratteristiche del prodotto e in 7 casi riguardava il paziente. Dei 15 casi segnalati sul prodotto, 5 eventi avversi e 6 reazioni sul paziente (n. 11, pari al 50% delle notifiche pervenute) sono stati correlati alla criopreservazione delle CSE prevista come misura adottata per far fronte all'emergenza COVID-19 da marzo 2020 (Prot. 590\_CNT/2020).

Al fine di descrivere quanto accaduto nel corso del 2020 in relazione alla pandemia da COVID 19, si riporta la descrizione degli eventi e reazioni avverse notificati ad essa correlati.

Tabella 1: Descrizione EA 2020 (5/15) correlati alla pandemia

Tipo evento	Tipo CSE	Tipo Trapianto	Paziente/Donatore/prodotto
Scarsa vitalità e recupero cellulare dopo scongelamento	PB	MUD	prodotto
Rottura sacca allo scongelamento	PB	Allo	prodotto
Contaminazione prodotto criopreservato	PB	MUD	prodotto
Dose CSE midollare inferiore a quanto richiesto e ulteriormente ridotta dopo scongelamento	BM	MUD	prodotto
Scarso recupero cellulare dopo eritrodeplezione pre- congelamento	PB	MUD	prodotto

Tabella 2: segnalazioni REA 2020 (6/7) correlate alla pandemia

Tipo reazione	Tipo CSE	Tipo trapianto	Paziente/donatore
Tachicardia sinusale e ipertensione dopo 2 ore dal trapianto	BM	MUD	paziente
Encefalopatia acuta ipertensiva (PRES) al termine della reinfusione	BM	MUD	paziente
Rialzo termico da infezione pseudomonas aeruginosa nelle 24 ore successive al trapianto	PB	MUD	paziente
Scarso attecchimento	PB	MUD	paziente
Mancato attecchimento	PB	MUD	paziente
Febbre in corso di infusione	PB	MUD	paziente

*Nota: in tutti i casi infusione con prodotto precedentemente criopreservato.*

#### 4. Segnalazione degli eventi/reazioni avverse gravi alla Comunità Europea

Annualmente, entro il primo semestre dell'anno successivo, il CNT trasmette una relazione sugli eventi/reazioni avverse gravi verificatesi nell'anno precedente, al Ministero della Salute, che a sua volta li trasmette alla commissione europea, come previsto dalla normativa vigente.

Dall'analisi delle 197 notifiche effettuate dal 2012 al 2020 circa la metà (91 - pari al 46%, di cui 42 EA e 49 RA) sono state effettivamente ritenute gravi (score>8) e segnalate dal CNT/Ministero della Salute alla Commissione Europea (CE), tramite compilazione del report annuale SARE (Serious Adverse Reaction Event).

Le caratteristiche delle reazioni/eventi avversi gravi notificati alle CE sono riportate nella tabella sottostante:

<b>Numero TOT REAG (2012-2020)</b>	<b>91/197</b>
<b>Numero EAG/RAG</b>	42 EAG/49 RAG
<b>PB/BM/CB</b>	55 PB/25 BM/11 CB
<b>Donatore/Paziente/Prodotto</b>	10 Donatore/42 Paziente/39 Prodotto
<b>Auto/Allo/MUD</b>	30 Auto/25 Allo/36 MUD
<b>Fase processo</b>	
✓ donazione	27
✓ manipolazione	28
✓ durante l'infusione del prodotto cellulare	22
✓ dopo l'infusione del prodotto cellulare	13

## 5. Conclusioni

Considerando che nel periodo 2012-2020 sono stati effettuati un totale di 42.607 trapianti (26.113 autologhi e 16.494 allogenici) l'incidenza degli eventi/reazioni avversi gravi è stata molto bassa (0,09% EAG e 0,11% RAG), anche se il dato potrebbe essere sottostimato per una mancata segnalazione da parte di alcuni centri, e allineata ai dati europei.

Se infatti consideriamo le REAG relative all'anno 2018 (totale 12, 8 RA e 4 EA) l'incidenza di eventi/reazioni avverse gravi (0,16% RAG e 0,07% EAG) sul totale dei trapianti effettuati (5278, di cui 3379 autologhi e 1908 allogenici) è in linea con quanto riportato nel "Summary of the 2019 annual reporting of serious adverse reactions and events for tissues and cells" della Commissione Europea (Directorate General For Health And Food Safety).

Si rappresenta che nel presente report sono riportate solo le segnalazioni delle REAG pervenute direttamente al CNT, e non include quelle che vengono notificate all'IBMDR in caso di donazione MUD e al Centro Nazionale Sangue in caso di coinvolgimento di un donatore di CSE da sangue periferico, come richiesto dalla PO GITMO/CNT. Sarà necessario, in futuro realizzare un sistema che permetta di utilizzare un unico flusso di comunicazioni, accessibile a tutta la rete, in modo tale da evitare duplicazioni nella segnalazione o la perdita di alcune informazioni, attraverso l'armonizzazione dei sistemi esistenti.

È necessario sottolineare che un efficace sistema di vigilanza e notifica di REAG può essere utile ad accrescere la consapevolezza tra i professionisti e aiutarli a valutare la loro aderenza a standard di qualità e sicurezza, anche se è indispensabile l'implementazione di un efficace sistema di qualità interno e un adeguato addestramento del personale.

Da questo deriva la necessità di chiarire il significato di evento e reazione avversa e l'importanza della loro notifica, con l'obiettivo di sviluppare un sistema di vigilanza che permetta di "imparare dagli errori", in modo tale da prevenire il loro ripetersi, nell'ottica del miglioramento continuo, tramite la condivisione e la conoscenza di tutta la rete.

- Rapporto del 13 agosto 2021-