



Lo scambio eritrocitario nella gestione del paziente con anemia falciforme

Anna Colpo

UOC IMMUNOTRASFUSIONALE,
AZIENDA OSPEDALE UNIVERSITA' DI PADOVA

Bologna, 4 ottobre 2023

XLVIII

CONGRESSO NAZIONALE

AIEOP

Bologna
2-4 Ottobre 2023

Il sottoscritto ANNA COLPO

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

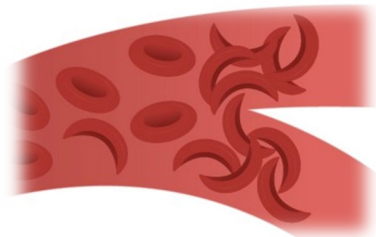
dichiara

X *che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

☐ *che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*

-
-
-

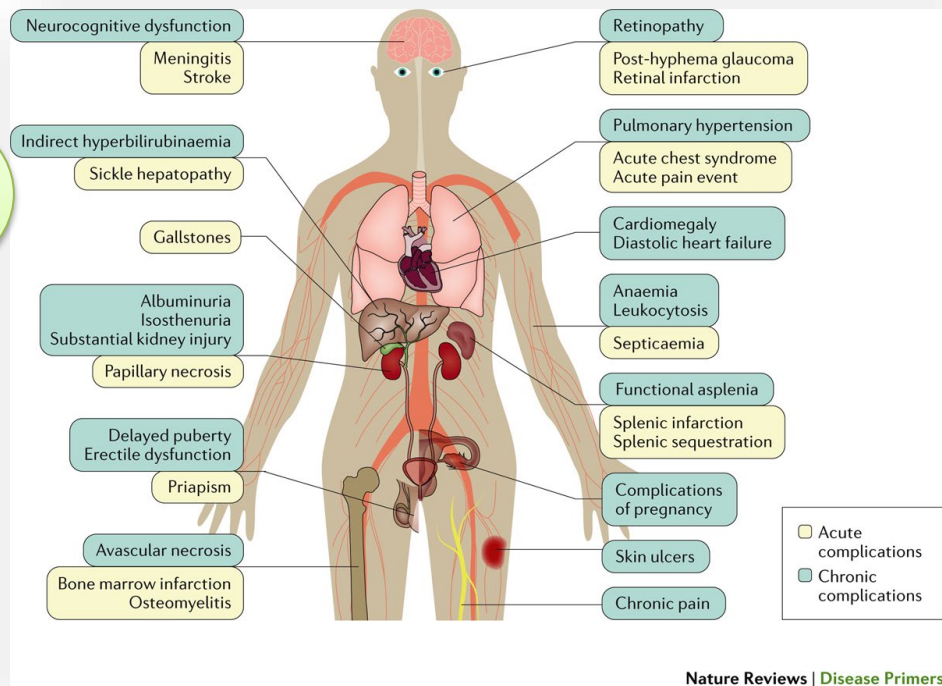
Sickle cell disease (SCD) is a group of inherited disorders caused by mutations in the gene HBB, encoding the hemoglobin subunit β .



30.000-50.000
people with SCD
in EU (ERN-
EuroBloodNet)

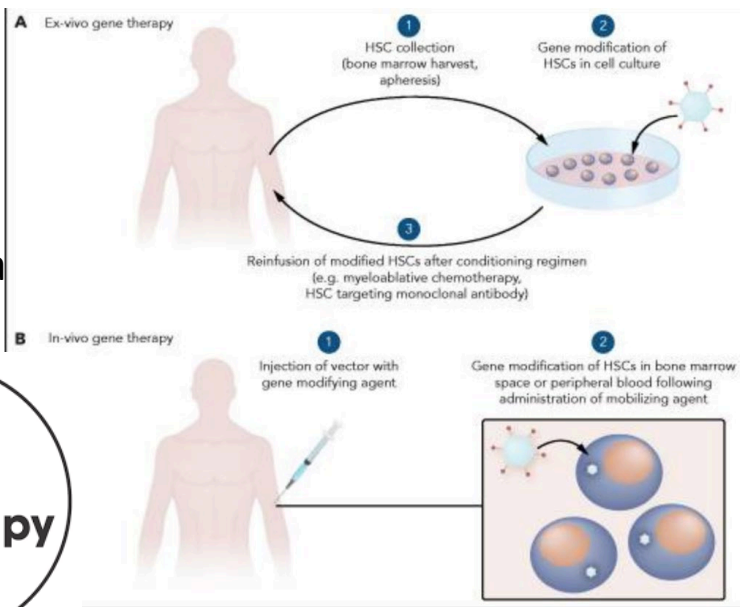
The sickle Hb (HbS) polymerizes under deoxygenation, stiffening the erythrocytes, causing hemolysis, interaction with leucocytes, platelets and endothelium.

This events result in hemolytic anemia, inflammation and vaso-occlusive episodes, with consequent pain episodes, vasculopathy and several organ specific complications.



Treatments of SCD

1. Hydroxyurea
2. Red Blood Cell Tra
3. Stem Cell Transpla



Therapy (previous name)	Mechanism	Advantages	Limitations
FDA approved			
L- Glutamine	Increases NADH levels and, as a result, cellular antioxidant activity	Oral formulation available; reduced the frequency of acute complications	Phase III trial results not yet published
Phase III study			
Rivipansel (GMI-1070)	Pan-selectin inhibitor	Can reduce the duration of pain crises, shorten hospital stays and decrease the amount of opioid pain medication	Currently available only in intravenous formulation; phase III trial results not yet available
Hydroxycarbamide	Increases expression of HbF	Reduces frequency of acute pain events, acute chest syndrome and transfusions in infants and adults	Disproportionate perceptions of carcinogenicity, teratogenicity and reduced fertility
Prasugrel	Platelet inhibitor	Hypothesized to reduce the duration of vaso-occlusive crises; seems to be well tolerated at both therapeutic and supratherapeutic doses	Phase III study results not significant
Vepoloxamer (MST-188)	Enhances microvascular blood flow	Hypothesized to reduce the duration and severity of acute pain crises	Phase III study results showed no effect*
L- Arginine	NOS substrate	Significantly reduced the severity of vaso-occlusive crises in Phase II studies	Phase III trial results not yet available
N-Acetylcysteine	Antioxidant	Oral administration	Phase III study results showed no effect
Magnesium sulfate	Multimodal	Vasodilator, anti-inflammatory and pain reliever activities	Phase III study results showed no effect
Transfusions for silent cerebral infarcts	Erythrocyte transfusion	Significantly reduced the incidence of ischemic stroke recurrence in children	Cumbersome to move into general practice
Transfusions for stroke prevention	Erythrocyte transfusion	Significantly reduced the incidence of first stroke in children with high cerebral artery blood flow	Follow-up study showed that it was not safe to stop regular transfusions after 30 months
Transfusions changing to hydroxycarbamide	Increases expression of HbF	Efficacious for primary stroke prophylaxis	Not clearly superior to chronic transfusion for secondary stroke prophylaxis
GBT404 [†]	HbS polymerization inhibitor	Well tolerated; proof of concept with improved oxygen delivery to tissues and marked reduction in circulating sickle erythrocytes	Phase III trial results not yet available
Phase II study			
Crizanlizumab (SeleC1)	P-selectin inhibitor	Reduced the incidence of acute complications by 45-49%	Monthly intravenous infusions required
Inhaled NO	Pulmonary vasodilator	Provides NO to correct decreased bioavailability	Phase II trial showed no effect on the duration or severity of vaso-occlusive pain crises
Sildenafil	PDE5A inhibitor	FDA-approved for pulmonary hypertension and erectile dysfunction	Phase II trial terminated early owing to increased frequency of acute pain events
Sanguinate [‡]	Improves tissue oxygen levels	Hypothesized to prevent vaso-occlusive crises and leg ulcers	Limited data
Sevuparin (DF02) [‡]	Enhances microvascular blood flow	Might decrease erythrocyte adhesion and favour normal blood flow and reduce the risk of vaso-occlusion	Limited data
Phase I study			
Pomalidomide	Increases expression of HbF	Well tolerated; increases HbF and total Hb levels; anti-inflammatory effects	Limited data
IMR-687 [‡]	PDE9A inhibitor	Preclinical data indicate decreased sickling, neutrophil adhesiveness and vaso-occlusion	Limited data
SCD-101	HbS polymerization inhibitor	Natural product	Limited data
Gene insertion	Lentiviral vectors	Insertion of genes encoding anti-sickling enhanced β-globins	Unknown long-term risks; unclear whether curative or only ameliorative
Preclinical study			
Genome editing	Programmable nucleases	Methods include zinc-finger nucleases, transcription activator-like effector nucleases and CRISPR-Cas9	Unknown long-term risks; potential cure or disease amelioration, depending on strategy

Treatments of SCD

1. Hydroxyurea

2. Red Blood Cell Transfusion (Simple/Exchange)

3. Stem Cell Transplantation

Increase Oxygen Carrying capacity

Decreasing risk of SCD complications

**Suppressing endogenous HbS
production**

Treatments of SCD

1. Hydroxyurea

2. Red Blood Cell Transfusion (Simple/Exchange)

3. Stem Cell Transplantation

Top up (simple transfusion):

less blood, less equipment, less staff,
less vascular access issues

But..

Need for more frequent transfusions,
less control of HbS%,
risk of hyperviscosity and circulatory
overload,
Iron overload

RBC Exchange

1. Partial manual RBC Exchange:
a combination of phlebotomy with subsequent transfusion of RBCs
2. Automated:
depletion and concomitant RBCs replament
3. Isovolemic hemodilution (RBC depletion/Exchange)
RBC depletion with initial volume replacement with
saline followed by donor RBCs replacement

***Time
consuming
Fluid balance
issues, HbS
target difficult
to achieve***

RBC Exchange

1. Partial manual RBC Exchange:
a combination of phlebotomy with subsequent transfusion of RBCs
2. Automated:
depletion and concomitant RBCs replament
3. Isovolemic hemodilution (RBC Depletion/Exchange)
RBC depletion with initial volume replacement with
saline followed by donor RBCs replacement



PROCEDURE PD 2022	N° PAZIENTI/ DONATORI	N° PROCEDURE	N° PROCEDURE/ PAZIENTE	N° PAZIENTI PEDIATRICI	N° PROCEDURE PAZIENTE PEDIATRICO
PLASMA-EXCHANGE	96	683	7,1	5	26
ERITRO-EXCHANGE	16	77	4,8	7	18
STAMINOAFERESI AUTO	108	123	1,1	9	14
STAMINOAFERESI ALLO	12	12	1,0	0	0
GRANULOCITO-MONOCITOAFERESI	11	87	7,9	0	0
IMMUNOADSORBIMENTO (IA) IgG	1	4	4,0	0	0
FOTOCHEMIOTERAPIA EXTRACORPOREA	27	340	12,6	5	90
LEUCAFERESI CITORIDUTTIVA	2	2	1,0	1	1
AFERESI LIOPROTEICA/IA LDL	18	370	20,6	5	105
GRANULOCITOAFERESI PRODUTTIVA	0	0	0,0	0	0
LEUCAFERESI PRODUTTIVA (DLI/CAR-T)	7	8	1,1	6	7
REOFERESI	0	0	0,0	0	0
ERITROAFERESI	1	3	3,0	0	0
TOTALE	299	1709	5,7	38	261

Table 2. Comparison of transfusion methods [21]

	Simple transfusions	Manual RBC exchange	Automated RBC exchange
Availability	Widespread	Widespread	Limited
Staff training	Minimal	Required	Required
Blood consumption	Low	Intermediate	High
Costs	Low	Intermediate	High
Hyperviscosity	Significant	Minimal	Minimal
HbS control	Limited	Intermediate	Best control
Procedure duration	Long	Long	Rapid
Procedure intervals	Short	Intermediate	Long (4-6 weeks)
Iron accumulation	High risk	Intermediate risk	Low risk
Alloimmunization	Lower risk	Intermediate risk	Higher risk ???
Venous access	Single venous	Double or single venous	High volume (CVC not mandatory)

Pediatr Blood Cancer 2011;57:294–296

Red Cell Exchange Does Not Appear to Increase the Rate of Allo- and Auto-Immunization in Chronically Transfused Children With Sickle Cell Disease

Lakshmi Venkateswaran, MD,^{1,2*} Jun Teruya, MD,^{1,2,3} Christy Bustillos, BS,⁴
Donald Mahoney Jr., MD,^{1,2} and Brigitta U. Mueller, MD, MHCM^{1,2}

One possible explanation is that the simultaneous exposure of a patient to a large number of red cell antigens could potentially overwhelm the immune system and thereby lead to a lack of antibody response. Altered immune function is another potential explanation, though none of these patients exhibited symptoms or signs suggestive of immune dysfunction, nor were they routinely tested for immune abnormalities.



RBC Exchange

Automated RBC exchange allows for calculations specific to the patient and procedure, including target **Htc**, **HbS%**, **FCR** (*Fraction of Remaining Cells*) after the procedure... to be achieved in an isovolemic and iron-neutral manner.

Although the technical aspect of automated RBC exchange results in a more costly individual procedure, the overall financial burden on hospitals and patients may be less in the long term if there is a reduction in disease complications.

Estimates the volume of donor RBCs needed for RBC exchange in patients with sickle cell disease.

INSTRUCTIONS

Note: device manufacturers may provide separate calculations for automated exchange.

When to Use ▾

Pearls/Pitfalls ▾

Why Use ▾

Patient sex

Male

Female

Patient height

146

cm ↗

Patient weight

48

kg ↗

Patient hematocrit

"Normal" indicates likely normal ranges for sickle cell patients

28

%

Patient's initial HgbS

If exchange is required for acute complication and pre-exchange HgbS % is unknown, can presume 100% HgbS

83

%

Goal HgbS

20

%

Hematocrit of transfused RBCs

65

%

2018 mL

RBC exchange replacement volume

6 units

Approximate number of units, assuming 350 mL RBCs per unit

RBC Exchange: indications

SICKLE CELL DISEASE, ACUTE

Incidence: 273/100,000/year (1/375 for Hb SS, 1/835 for Hb SC, 1/1667 for Hb S/β-thalassemia)

Indication	Procedure	Category	Grade
Acute stroke	RBC exchange	I	1C
Acute chest syndrome, severe	RBC exchange	II	1C
Other complications*	RBC exchange and/or TPE**	III	2C

*Includes priapism, multiorgan failure, splenic/hepatic sequestration, intrahepatic cholestasis, and bone marrow necrosis/fat embolism syndrome;

Volume treated: Volume necessary to achieve target HbS level

Replacement fluid: RBC units, HbS negative, leukocyte reduced, antigen-matched (e.g., C/c, E/e, K); for TPE, the predominant replacement is plasma

Frequency:
Once

Tabella III. Indicazioni alla terapia trasfusionale acuta con EEX

Indicazioni riconosciute in letteratura

- ♦ **Stroke**, anche sospetto (Rees et al, 2003; Amrolia et al, 2006; Swerdlow et al, 2006, Gee, Guidelines) (vedi cap.8) C
- ♦ **ACS**. La terapia raccomandata in acuto è l'EEX, soprattutto per i casi con importante compromissione respiratoria. (Steinberg, 1999; Rees et al, 2003; Amrolia et al, 2006; Swerdlow et al, 2006, Gee, Guidelines) (vedi cap.9) C
- ♦ **Preparazione a intervento di chirurgia "maggior" o oftalmica**. E' la terapia di elezione in assenza di anemia (Swerdlow et al, 2006, Gee, Guidelines). Se Hb < 9 g/dl, l'efficacia della trasfusione semplice di GRC finalizzata a portare Hb a 10 g/dl è analoga a quella della terapia manuale con PME (Steinberg, 1999; Amrolia et al, 2006; Chou et al, 2016) (vedi cap.20) C
- ♦ **Danno multiorgano acuto** (multiorgan failure) (Rees et al, 2003; Amrolia et al, 2006; Swerdlow et al, 2006)
- ♦ **Esami con mezzi di contrasto e.v. ad alte dosi** (Gee, Guidelines) es. TAC se HbS > 50% (vedi cap.20)

Indicazioni controverse

- ♦ **Grave crisi dolorosa** non responsiva a terapia reidratante e antidolorifica massimale (dopo 24 ore di osservazione) (Steinberg, 1999; Josephson et al, 2007; 5, Amrolia et al, 2006; Chou et al, 2016) (vedi cap.6)
- ♦ **Priapismo**, da considerare se non detumescenza dopo 6-12 ore, dopo tentativo di irrigazione dei corpi cavernosi con adrenalina (Steinberg, 1999; Amrolia et al, 2006; Josephson et al, 2007; Chou et al, 2016) (vedi cap. 12)

Gruppo di Lavoro "Patologia del globulo rosso"
Coordinatori: Silverio Perrotta-Giovanna Russo

LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA' PEDIATRICA IN ITALIA

Autori

Maddalena Casale, Maria Luisa Casciana, Andrea Ciliberti, Raffaella Colombatti, Giovanni Carlo Del Vecchio, Silvia Fasoli, Cinzia Favara Scacco, Paola Giordano, Valentina Kiren, Saverio Ladogana, Nicoletta Masera, Matteo Maruzzi, Agostino Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Giovanni Palazzi, Silverio Perrotta, Giovanna Russo, Laura Sainati, Piera Samperi, Paola Saracco, Marco Zecca

Coordinatore

Giovanna Russo¹

Revisori interni

Giovanna Russo¹, Piera Samperi¹, Laura Sainati², Raffaella Colombatti²

Revisori esterni* (autorevoli esperti di Ematologia Pediatrica)

Gian Luca Forni (Genova), Renzo Galanello (Cagliari), Antonio Piga (Orbassano-TO)

Revisore esterno* (Assoc. Ligure Talassemici, Talassemia International Federation)

A. Loris Brunetta (Genova)

*Versione 1 14 febbraio 2011

Versione 2 17 maggio 2012

Versione 3 30 gennaio 2018

Versione 4 26 Aprile 2023

RBC Exchange: indications (acute)

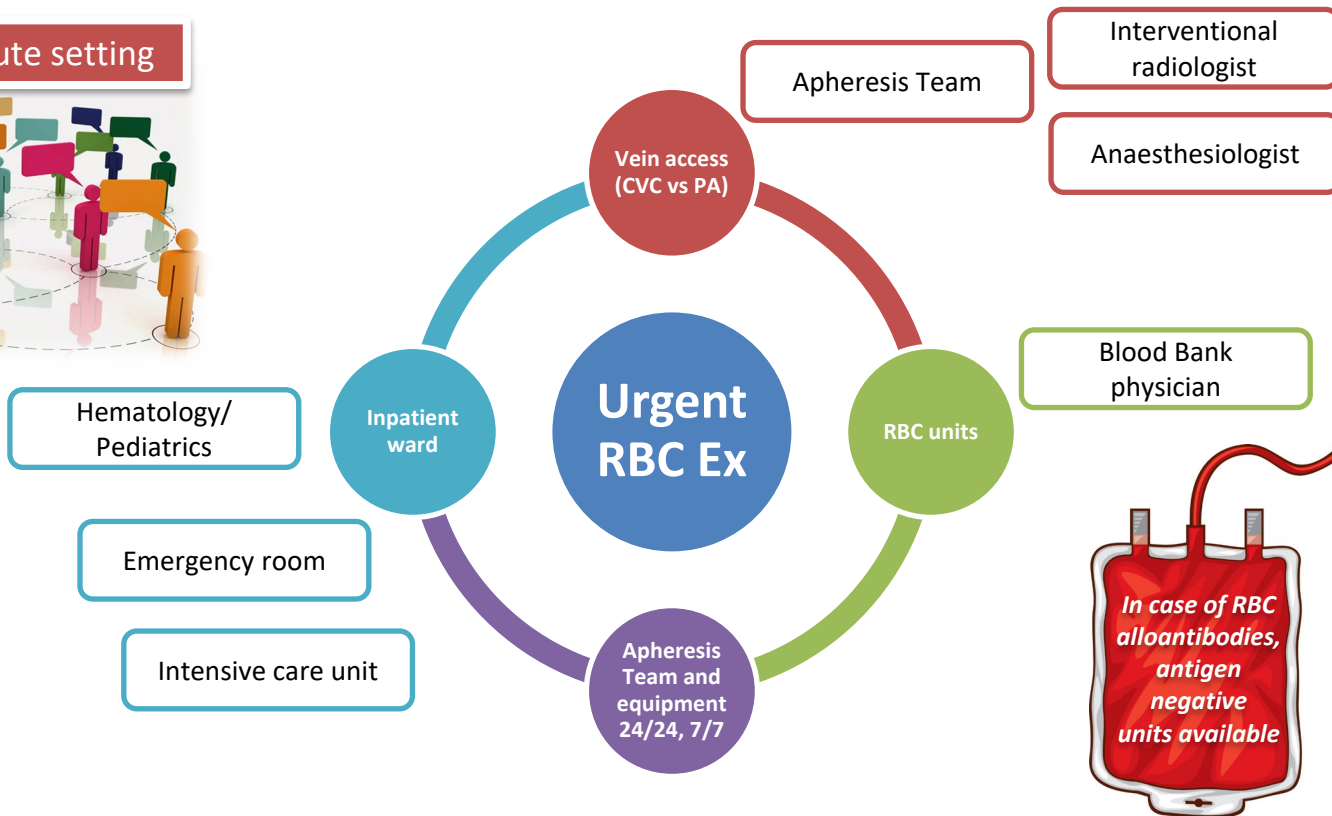
The goal is to reduce the abnormal hemoglobin (HbS) to <30%, target the total hemoglobin around 9 to 10 g/dL but not greater than 100 g/L and target hematocrit around 30% ($30\% \pm 3\%$) to prevent hyperviscosity

No guidelines on how soon RBC-Ex should be initiated for rapidly progressing ACS and stroke in sickle cell patients, the best practice is to initiate it ***as soon as possible***.

Alloimmunization to RBC can delay availability of RBC units for urgent RBC exchange, highlighting the importance of **early communication** with the blood bank when caring for a SCD patient requiring an urgent RBC-Ex procedure



RBC Ex in acute setting



Vascular access in Apheresis

Received: 29 March 2018 | Revised: 22 May 2018 | Accepted: 1 June 2018
DOI: 10.1002/ca.21643

WILEY

Journal of
Clinical Apheresis



RESEARCH ARTICLE

Choosing Wisely for apheresis

Laura Connelly-Smith¹ | Yvette C. Tanheco² | Vishesh Chhibber³ | Meghan Delaney⁴ |
Quentin Eichbaum⁵ | Christine Fernandez⁶ | Sarita Joshi⁷ | Joseph Schwartz² | Michael Linenberger¹

3.2 | Recommendation 1

3.2.1 | Do not place a central venous catheter if peripheral vein access is a safe and effective option

For most adult patients, peripheral access is the safest, quickest route for performing apheresis. However, if available, peripheral cannulation is preferred over peripheral cannulation in dialysis. However, not all patients have peripheral veins suitable for the large bore needles (16-20 gauge) and returning blood to the patient. High intravascular pressures may be required. In addition, for a disease process that requires prolonged daily treatment, peripheral access may not be the best choice. Central venous catheters are commonly used as an alternative; however, placement of central venous catheters are associated with complications: pneumothorax, hemothorax, hematoma, thrombosis, and infections.⁷ Avoidance of central venous catheters reduces the risk of harm.⁹⁻¹¹



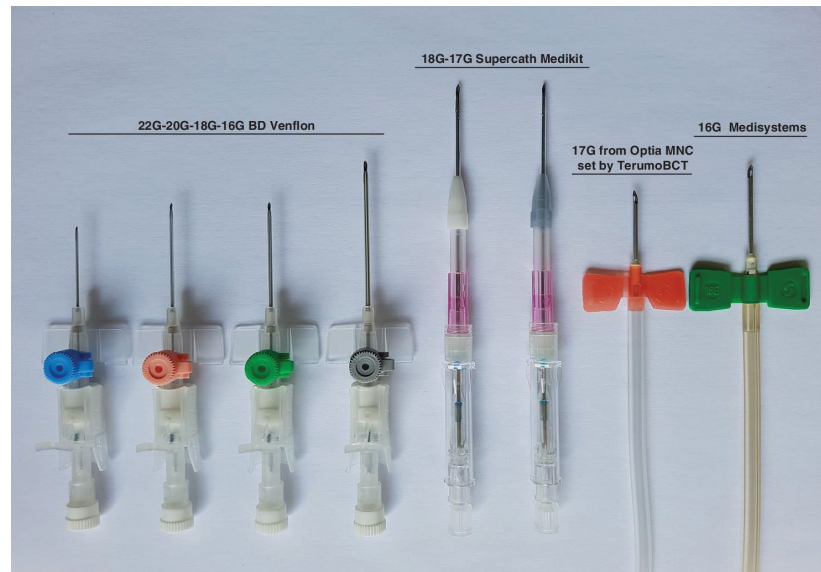
Vascular access in Apheresis

Thanks to the lower blood flow rate apheresis can be performed also with peripheral venous access devices such as steel needle or cannules

Venous access can be achieved wholly or in combination from peripheral veins, central venous catheters, arteriovenous (AV) fistulas, AV grafts and high flow ports, depending on patient's characteristics and treatment schedule. **In pediatric apheresis the considerations concerning vascular access included weight, age, ability to reach optimal blood flow, and patient cooperation**

Blood flow rate:

- 0.5-1 mL/kg/min for children
- 50-100 mL/min for adults



RBC-Ex in pediatrics must be carried out in a center with adequate expertise

RBC Exchange: indications

SICKLE CELL DISEASE, NON-ACUTE

Incidence: 273/100,000 (1/375 for Hb SS; 1/835 for Hb SC; 1/1667 for Hb S/β-thalassemia)

Indication	Procedure	Category	Grade
Stroke prophylaxis	RBC exchange	I	1A
Pregnancy/Recurrent vaso-occlusive crises	RBC exchange	II	2B
Pre-operative management	RBC exchange	III	2A

Volume treated: Volume necessary to achieve target HbS level

Replacement fluid: RBC units, HbS negative, leukocyte reduced, antigen-matched
(e.g., C/c, E/e, K)

Frequency: As needed to maintain target HbS level

Tabella V. Indicazioni alla terapia trasfusionale cronica

Indicazioni riconosciute in letteratura

- ♦ **Prevenzione primaria di uno stroke** in bambini con TCD patologico (Adams et al, 1998) (vedi cap. 8) **A**
- ♦ **Prevenzione secondaria di stroke** **A**
- ♦ **Scompenso cardiaco cronico**, anche se non ci sono studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nei bambini **C**

Indicazioni controverse

- ♦ **Insufficienza renale cronica** anche se non ci sono studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nei bambini
- ♦ **Frequenti crisi dolorose**: la controversia è relativa al rapporto costo/beneficio delle trasfusioni, non rispetto all'efficacia che è riconosciuta, anche se non ci sono studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nei bambini. Dall'introduzione dell'HU in età pediatrica, il regime trasfusionale cronico con trasfusioni periodiche per prevenire crisi dolorose appare una **seconda scelta** **C**
- ♦ **Acute chest syndrome ricorrente** in caso di mancata efficacia o controindicazioni alla terapia con HU, anche se non ci sono studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nei bambini. (vedi cap. 9)
- ♦ **Ulcere malleolari** (vedi cap. 17)
- ♦ **Sequestro splenico ricorrente**, in bambini molto piccoli con controindicazione alla splenectomia, come terapia di seconda linea (vedi cap. 11)
- ♦ **Priapismo ricorrente** (vedi cap. 12)
- ♦ **Ipertensione polmonare** (Klings et al, 2014; Detterich et al, 2015)

Indicazioni inappropriate o controindicazioni

- ♦ Anemia cronica stabile in paziente asintomatico
- ♦ Crisi dolorose acute non complicate
- ♦ Necrosi asettica della testa del femore della testa dell'omero, eccetto nei casi in cui si renda necessario un intervento chirurgico (vedi cap.10)

- ♦ Gravidanze singole non complicate (vedi cap.19)

Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

Gruppo di Lavoro "Patologia del globulo rosso"
Coordinatori: Silverio Perrotta-Giovanna Russo

LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA' PEDIATRICA IN ITALIA

Autori

Maddalena Casale, Maria Luisa Casciana, Andrea Ciliberti, Raffaella Colombatti, Giovanni Carlo Del Vecchio, Silvia Fasoli, Cinzia Favara Scacco, Paola Giordano, Valentina Kiren, Saverio Ladogana, Nicoletta Masera, Matteo Maruzzi, Agostino Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Giovanni Palazzi, Silverio Perrotta, Giovanna Russo, Laura Sainati, Piera Samperi, Paola Saracco, Marco Zecca

Coordinatore

Giovanna Russo¹

Revisori interni

Giovanna Russo¹, Piera Samperi¹, Laura Sainati², Raffaella Colombatti²

Revisori esterni* (autorevoli esperti di Ematologia Pediatrica)

Gian Luca Forni (Genova), Renzo Galanello (Cagliari), Antonio Piga (Orbassano-TO)

Revisore esterno* (Assoc. Ligure Talassemici, Talassemia International Federation)

A. Loris Brunetta (Genova)

*Versione 1 14 febbraio 2011

Versione 2 17 maggio 2012

Versione 3 30 gennaio 2018

Versione 4 26 Aprile 2023

Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

Gruppo di Lavoro "Patologia del globulo rosso"
Coordinatori: Silverio Perrotta-Giovanna Russo

LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA' PEDIATRICA IN ITALIA

Autori

Maddalena Casale, Maria Luisa Casciana, Andrea Ciliberti, Raffaella Colombatti, Giovanni Carlo Del Vecchio, Silvia Fasoli, Cinzia Favara Scacco, Paola Giordano, Valentina Kiren, Saverio Ladogana, Nicoletta Masera, Matteo Maruzzi, Agostino Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Giovanni Palazzi, Silverio Perrotta, Giovanna Russo, Laura Sainati, Piera Samperi, Paola Saracco, Marco Zecca

Coordinatore

Giovanna Russo¹

Revisori interni

Giovanna Russo¹, Piera Samperi¹, Laura Sainati², Raffaella Colombatti²

Revisori esterni* (autorevoli esperti di Ematologia Pediatrica)

Gian Luca Forni (Genova), Renzo Galanello (Cagliari), Antonio Piga (Orbassano-TO)

Revisore esterno* (Assoc. Ligure Talassemici, Talassemia International Federation)

A. Loris Brunetta (Genova)

*Versione 1 14 febbraio 2011

Versione 2 17 maggio 2012

Versione 3 30 gennaio 2018

Versione 4 26 Aprile 2023

Tabella II. Indicazioni trasfusionali nei vari tipi di interventi chirurgici

Tipo di intervento	Raccomandazione
Interventi chirurgici minori (emiorrafia, miringotomia, fimosi, adenotonsillectomia)	Forse possibile evitare trasfusioni preoperatorie
Interventi chirurgici maggiori (craniotomia, toracotomia, interventi ortopedici ed oculari)	Preferibile EEX a portare HbS < 30% e Hb intorno a 10 gr/dl
Altri interventi	Singola trasfusione a portare Hb 10 g/dl o ertitroexchange

Pre-HSCT??

SCD: stem cell transplantation (MRD)

	N	Median Follow up	Stem Cell Source	Conditioning Type	Conditioning Regimen	RBCEx
Glukman 2017	1000	54.5 (0.3-324.6) months	BM (84%), PBSC (7%), CB (9%)	MA	Bu +Cyclo(69%) and Treo + Thio +Flu	NR
Benitez-Carabante 2021	45	<5 years: 24 month (10 – 133) >5 years: 41 (11 – 246)	BM	MA	Bu+ Cyclo	NR
Hsieh 2014	30	3.4 years(1–8.6)		NMA	ALZ,300 cGy TBI, Sirolimus	YES
Bhatia 2014	18	1065.5 days (135–2731)	BM (15), CB (3)	MA	Flu, Bu and ALZ	NR
King 2015	52; SCD (43), β -Th (9)	3.42years (0.75–11.83)	BM (46), CB (5), BM+CB (1)	MA	ALZ, Flu, and MLP	NR
Saraf 2016	13	22 months (12 to 44)	PBSC	NMA	ALZ/300 cGyTBI, Sirolimus	YES

SCD: stem cell transplantation (MUD/HAPLO)

	N	Median Follow up	Stem Cell Source	Conditioning Type	Conditioning Regimen	RBCEx
Fitzhugh 2017	23; SCD (21), β -Tha (2)	3.17 years (0.67-6.16)	PBSC	NMA	ALZ, 400 cGy TBI, Sirolimus and PTCy	YES
Strocchio 2015	15	6.3 years (0.3–16.2)	BM, CB, PBSC	MA	Treo, Thio, Flu	NR
Shenoy 2016	52	26 months (12-62)	BM	MA	ALZ, Flu and MLP	NR
Gluckman 2020	71	38 months (2–154)	BM, PBSC	MA	Flu, Thio + Treo (64%) or Bu + Cyclo (12%).	NR
Saraf 2018	21	37.3months (7.9-72.5)	PBSC	NMA	ALZ, 4 Gy TBI, PTCy	YES
De la Fuente 2019	8	16.4 months (11.7 - 30)	PBSC	NMA	ATG, Flu, Cyclo, 3 Gy TBI, PTCy	YES
Foell 2017	16	13.3 months (3.8-23.1)	BM	NMA	ATG, Flu, Cyclo, and 200cGy TBI, PTCy	YES
Gilman 2017	9	26 months	PBSC	MA	ATG, Flu, Thio, Treo, CD3+/CD19+ depleted	YES
Gaziev 2018	10	49 months (14-60)	PBSC	MA	MLP, Thio, Flu, ATG	NR
<i>Marzollo 2019</i>	<i>11</i>	<i>2.35 years (0.8-6.54)</i>	<i>BM, PBSC</i>	<i>MA</i>	<i>ATG, Flu, Thio, Treo, CD3+/CD19+ depleted</i>	YES



Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

Accordo, ai sensi dell'Allegato I, punto 3, del decreto legislativo n. 16 del 2010, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Criteri per la selezione del donatore di cellule staminali emopoietiche".

Repertorio atti n.231/CSR del 30 novembre 2022

specifica.

Emoglobinopatie eterozigoti

Emoglobinopatie in eterozigosi asintomatiche documentate per trait beta o alfa talassemico o altre varianti emoglobiniche (HbE, HbD, HbC)

Con emoglobina $\geq 10,5$ e normale bilancio marziale. La condizione deve essere valutata nelle fasi di test di conferma e di work-up.

La condizione è notificata al PT.

Il ricevente deve essere informato riguardo all'acquisizione dell'alterazione emoglobinica specifica.

I casi dubbi devono essere valutati da Centro Specialistico per Emoglobinopatie.

Emoglobinopatie in eterozigosi asintomatiche per trait falcemico (HbAS), con anamnesi negativa per crisi falcemiche

Sono accettati donatori familiari se asintomatici e in buon compenso limitatamente alla donazione di CSE da BM, con opportuna preparazione come da raccomandazioni per la preparazione pre-operatoria in caso di interventi di chirurgia maggiore. Non ammesso predeposito per autotrasfusione.

La condizione è notificata al PT.

Il ricevente deve essere informato riguardo all'acquisizione dell'alterazione emoglobinica specifica.

- Donatore
- Ricevente

NON preclude l'arruolamento. La condizione deve essere registrata nell'anamnesi

NON preclude il proseguimento dell'iter di donazione

NON preclude la donazione

- Donatore
- Ricevente

Preclude l'arruolamento nel donatore non familiare.

Preclude il proseguimento dell'iter di donazione nel donatore non familiare

Preclude la donazione nel donatore non familiare

MANAGEMENT DEL SICKLE CELL TRAIT

Buone Pratiche SITE-AIEOP

Data di pubblicazione

Luglio 2021

Possono i soggetti con SCT donare cellule staminali emopoietiche (CSE) midollari?

Non sono presenti in letteratura studi recenti su soggetti con SCT che abbiano donato cellule staminali emopoietiche (CSE) midollari. In un lavoro del 1961 viene riportato che i riceventi di cellule staminali emopoietiche provenienti da donatori con SCT non hanno mostrato effetti indesiderati post-trapianto.

Pertanto le raccomandazioni del WMDA⁹¹ (World Marrow Donor Association) prevedono la possibilità che un soggetto con SCT possa donare cellule staminali emopoietiche midollari purché i valori dell'emoglobina rientrino nel range di normalità.

Possono i soggetti con SCT donare cellule staminali emopoietiche (CSE) periferiche? C'è un rischio aggiuntivo per il donatore con SCT alla donazione di CSE midollari o periferiche?

Anche se i dati presenti in letteratura su questo argomento mostrano che la mobilitazione di cellule staminali periferiche tramite l'utilizzo di G-CSF sia generalmente sicura e ben tollerata nei soggetti con SCT, è raccomandata una certa prudenza nell'utilizzo di questi donatori. Infatti anche se gli eventi avversi relati alla mobilitazione non differiscono da quelli che si manifestano nei soggetti senza SCT e non sono riportate crisi falcemiche è stato osservato che l'incidenza di questi eventi avversi sembra essere più frequente⁹²⁻⁹⁸.

Alcuni lavori riportano che la mobilitazione con G-CSF, il trattamento aferetico di ampi volumi di sangue, la manipolazione e la crioconservazione sono risultate sicure nei pazienti con SCT⁹².

Ulteriori studi riportano che la popolazione Afro-Americana mostra una risposta al G-CSF significativamente migliore in termini di mobilitazione di CD34+ rispetto a quella Caucasica, indipendentemente da altri parametri demografici ed ematologici. Gli eventi avversi e la mobilitazione delle CD 34+ sono risultati simili nei donatori Afro-Americani con e senza SCT⁹⁹.

Tuttavia pur in assenza di complicanze specifiche durante la mobilitazione con fattore di crescita in soggetti con SCT, il WMDA sconsiglia la donazione di cellule staminali da sangue periferico da parte di questi soggetti.

MANAGEMENT DEL SICKLE CELL TRAIT

Buone Pratiche SITE-AIEOP

Data di pubblicazione

Luglio 2021

C'è un maggior rischio di eventi avversi o complicanze nei soggetti con SCT sottoposti ad intervento chirurgico?

Vi sono in letteratura isolati reports di eventi avversi in SCT a seguito di eventi chirurgici a causa dell'ipossia o della ridotta perfusione durante la chirurgia. Alcuni autori raccomandano scambi eritrocitari per ridurre la % di HbS prima di alcune procedure chirurgiche maggiori, quali interventi di cardiocirurgia per bypass cardiopolmonari¹³⁹, o chirurgia trapiantologica o toracica; infatti durante la procedura di bypass cardiopolmonare possono verificarsi molti dei fattori favorenti il sickling quali stress, ipotermia, disidratazione, ipossia, infiammazione, acidosi, infezioni¹⁴⁰. In letteratura sono descritti molti case report/serie che descrivono l'utilizzo degli scambi eritrocitari nel periodo pre e perioperatorio con l'obiettivo di ridurre l'HbS al di sotto del 30% e quindi di ridurre il rischio di sickling e di eventi vasocclusivi¹⁴⁰⁻¹⁴³; tuttavia ci sono anche molti case report/serie che descrivono outcomes favorevoli di pazienti con SCT sottoposti a cardiocirurgia con valori di HbS >30% e non preparati nel periodo pre e perioperatorio con scambi eritrocitari^{144,145}.

Uno studio controllato ha dimostrato che non ci sono rischi aggiuntivi per interventi chirurgici per soggetti con SCT (rispetto a soggetti con normale Hb) non sottoposti a trasfusione inclusi casi di chirurgia intratoracica¹⁴⁶. Un altro studio controllato di chirurgia a cuore aperto in Africa ha mostrato assenza di eventi avversi correlati al sickling per 11 pazienti con SCT e 2 con doppia eterozigosi¹⁴⁷. Tuttavia due di questi pazienti con SCT sono deceduti a seguito di complicanze chirurgiche, gli autori hanno attribuito questi decessi alle severe lesioni cardiache piuttosto che alle conseguenze del sickling.

Le raccomandazioni italiane della SITE¹¹⁰ ed il presente pannello di esperti ritiene che i pazienti con SCT richiedono un trattamento pre-operatorio per interventi di chirurgia maggiore ed oculistica.

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration in individuals with sickle cell disease: time for a moratorium?

**Courtney D. Fitzhugh^{1,2}, Matthew M. Hsieh¹, Charles D. Bolan³, Carla Saenz⁴ and
John E. Tisdale^{1*}**

Table I. Details of individuals with SCD who received G-CSF

Year and reference	SCD type/age (years)	Indication	Peak white blood cell count (WBC) 10 ⁹ /L	% HbS/% HbC	G-CSF dose, duration (days), time between initiation to symptoms (days)	Precautions	Complications	Hospitalized?
1998 (1)	HbSS/34	Gene therapy study	63.4	NR	2.5 mcg/kg/day, 3, 3	None	VOC, ACS	Yes
2001 (3)	HbS-β ⁺ thal/58	Stage II invasive ductal breast cancer	6.4	NR	480 mcg/day, 4, 4	None	Multi-organ failure, survived	Yes
2001 (2)	HbSC/47	Donor for sibling with CML	70.9	NR	400 mcg/m ² /day ^b , 4, 4	None	Multi-organ failure and death	Yes
2003 (6)	HbSS/40	Diffuse large B-cell lymphoma	NR	NR	10 mcg/kg/day, 20 days, NA	Hypertransfusion ^c	None	No
2006 (4) ^a	HbSC/22	Stage IV large B-cell lymphoma	NR	NR	NR	None	VOC	Yes
			18.7	6	5 mcg/kg BID, 5, NA	Exchange transfusion	None	No
2008 (7)	HbSC/45	Multiple myeloma	69.6	10.2/9.4	16 mcg/kg/day, 4, NA	Erythrocytapheresis normal saline	None	No
2008 (5)	HbSC/56	Back-up collection for allo-BMT	53	46/47	5 mcg/kg BID, 3, NA	None	None	No
2008 (5)	HbSS/40	Back-up collection for allo-BMT	41	NR	5 mcg/kg BID, 3, 3	None	HTN, VOC	Yes
2008 (5)	HbSS/18	Back-up collection for allo-BMT	44.1	75	5 mcg/kg BID, 3, NA	None	None	No
2008 (5)	HbSS/23	Back-up collection for allo-BMT	105	25	5 mcg/kg BID, NR, NR	None	VOC, HA	Yes
2008 (5)	HbSS/30	Recurrent Hodgkin's disease	NR	14.4	5 mcg/kg daily, 3, 3	Transfusion ^d	Back/extremity pain	Yes

Received: 14 April 2017 | Revised: 24 May 2017 | Accepted: 25 June 2017


DOI: 10.1002/jca.21566

RESEARCH ARTICLE

WILEY



Granulocyte-colony stimulating factor administration among hemoglobin S trait donors: A single center experience from the Eastern Mediterranean region

Cigdem Gereklioglu^{1,2}  | Suheyl Asma² | Asli Korur² | Songul Tepebaşı¹ | Pelin Aytan¹ | Mahmut Yeral¹ | Ilknur Kozanoglu¹ | Can Boga¹ | Hakan Ozdogu¹

Conclusion: G-CSF seems safe in hemoglobin S trait donors. Their being eligible as donors would increase the chance of the patients for allogeneic stem cell transplantation in high prevalence regions. Further studies are required to reveal the safety profile of G-CSF in hemoglobin S carriers in different regions.



Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 310–311
© 2015 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 0268-3369/15
www.nature.com/bmt

LETTER TO THE EDITOR

Safety of stem cell mobilization in donors with sickle cell trait

Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 310–311; doi:10.1038/bmt.2014.252; published online 3 November 2014

Table 2. Comparison of adverse events between the sickle cell trait and non-sickle cell trait donor groups

Variable	Sickle cell trait group	Control group	P-value
Nausea and vomiting	0	0	^a
Bone pain	1	2	0.56
Chest pain	0	0	^a
Bleeding	0	0	^a
Splenic rupture	0	0	^a
Seizures	0	0	^a
Infection	0	0	^a
Transfusion	0	0	^a
Carpal-tunnel	0	0	^a
Parosethsia	1	0	0.32
Headache	3	2	0.65
Myalgia	0	1	0.32

^aCould not be estimated.



Pre-transplant myeloid and immune suppression, upfront plerixafor mobilization and post-transplant cyclophosphamide: novel strategy for haploidentical transplant in sickle cell disease

Gaurav Kharya¹ · Atish Bakane¹ · Shirali Agarwal¹ · Archana Rauthan¹

GCSF 10 mcg/kg was given subcutaneous (S/C) once daily for 5 days with plerixafor 0.24 mg/kg S/C start 10–12 h before initiation of harvest.

Peripherally harvested stem cells were collected with a target CD34 dose of 10 million cells per kg recipient body weight. All the donors were admitted on day 4 of GCSF administration and **were started on IV hydration**. Post-harvest, **all the donors were closely monitored for a week**.



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Safety and efficacy of plerixafor dose escalation for the mobilization of CD34⁺ hematopoietic progenitor cells in patients with sickle cell disease: interim results

Farid Boulad,^{1,2} Tsiporah Shore,³ Koen van Besien,³ Caterina Minniti,⁴ Mihaela Barbu-Stevanovic,⁵ Sylvie Wiener Fedus,⁶ Fabiana Perna,² June Greenberg,⁷ Danielle Guarneri,⁷ Vijay Nandi,⁵ Audrey Mauguen,⁸ Karina Yazdanbakhsh,⁵ Michel Sadelain² and Patricia A. Shi^{4,5}

Haematologica 2018
Volume 103(5):770-777



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Plerixafor enables safe, rapid, efficient mobilization of hematopoietic stem cells in sickle cell disease patients after exchange transfusion

Chantal Lagresle-Peyrou,^{1,2,3*} François Lefrère,^{4*} Elisa Magrin,^{1,4*} Jean-Antoine Ribeil,^{1,4*} Oriana Romano,^{3,5,6} Leslie Weber,^{2,3,7} Alessandra Magnani,^{1,4} Hanem Sadek,^{1,2,3} Clémence Plantier,^{1,4} Aurélie Gabrion,^{1,4} Brigitte Ternaux,^{1,4} Tristan Félix,^{3,5} Chloé Couzin,^{1,4} Aurélie Stanislas,^{1,4} Jean-Marc Tréluyer,⁸ Lionel Lamhaut,^{9,10} Laure Joseph,⁴ Marianne Delville,^{2,3,4} Annarita Miccio,^{3,5#} Isabelle André-Schmutz^{1,2,3#} and Marina Cavazzana^{1,2,3,4#}

Haematologica 2018
Volume 103(5):778-786



***Unità di Aferesi Terapeutica
a Valenza Regionale***
U.O.C. Immunotrasfusionale

Direttore Piero Marson

**Francesca Pavanello
Anca Irina Leahu
Tiziana Tison**

**Massimiliano Barbieri
Ivano Bettella
Monica Chinchio
Monica Libero
Patrizia Luisetto
Alessandra Masin
Stefano Terzariol**



aferesi.terapeutica@aopd.veneto.it

