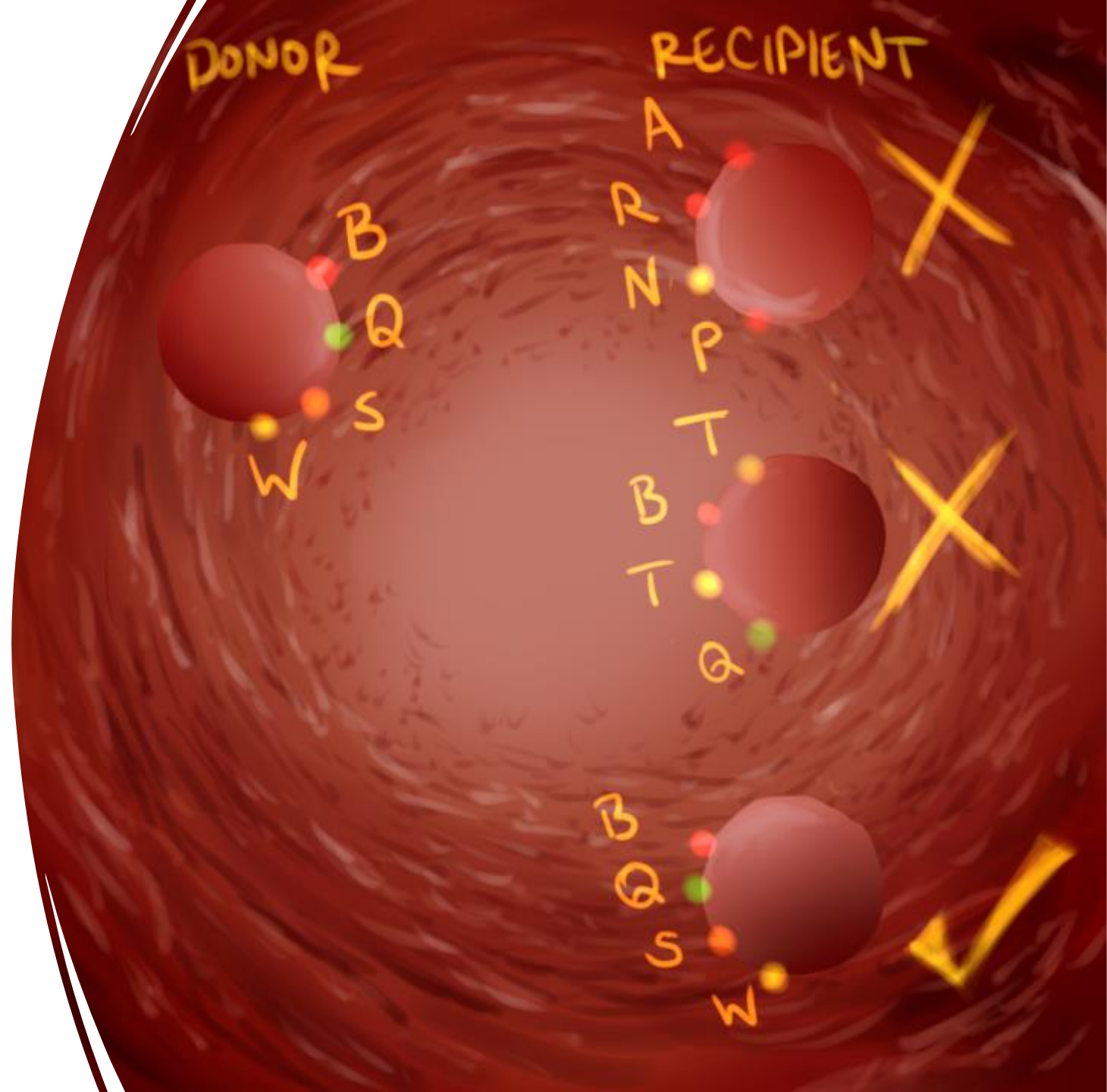


Συλλογή Αρχέγονων Κυττάρων από εθελοντή δότη

Καραγιαννίδου Αγγελική

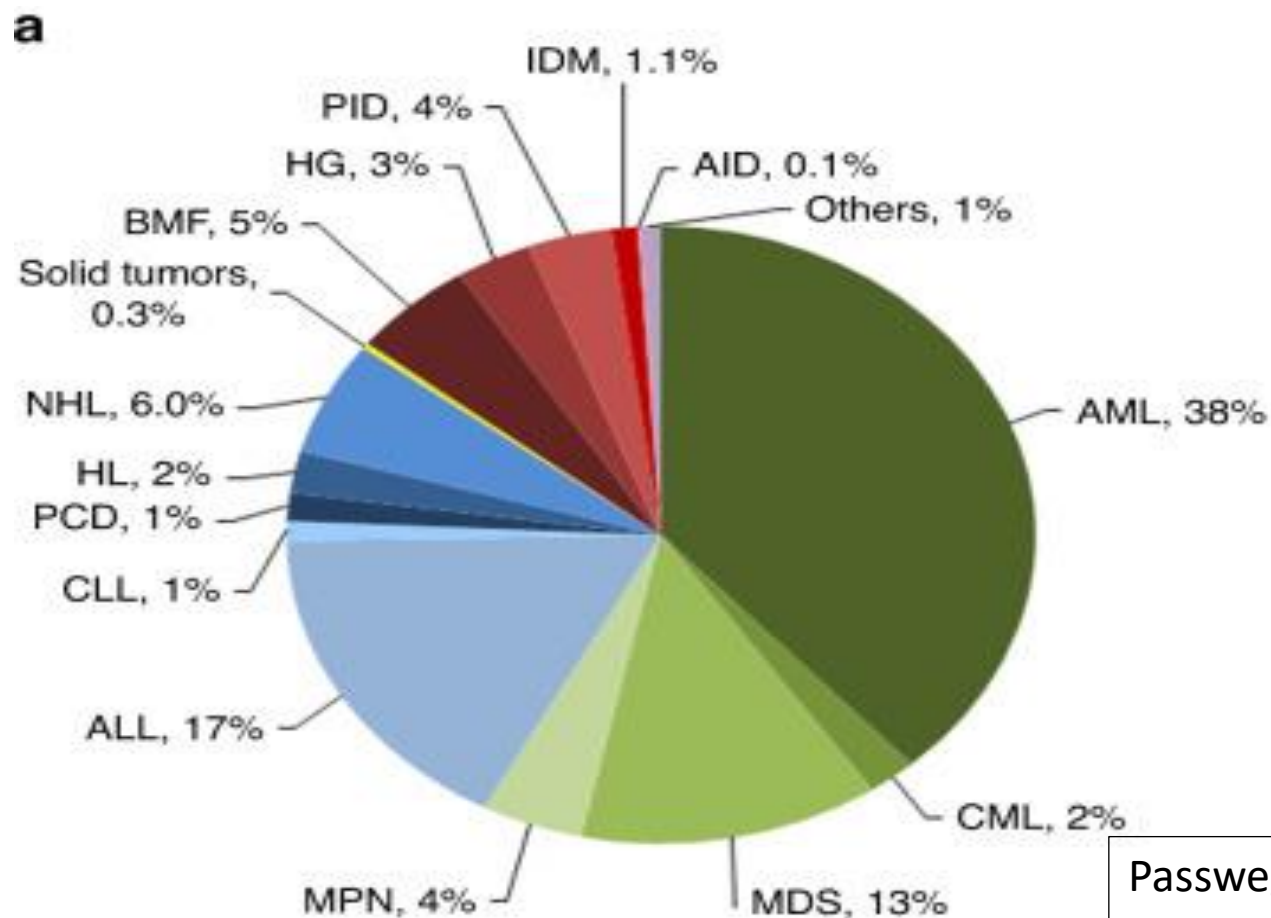
Βιολόγος, MSc, PhD

Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών
Κυττάρων, Β΄ ΠΠΚ, Αιματολογική
Μονάδα, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»



Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

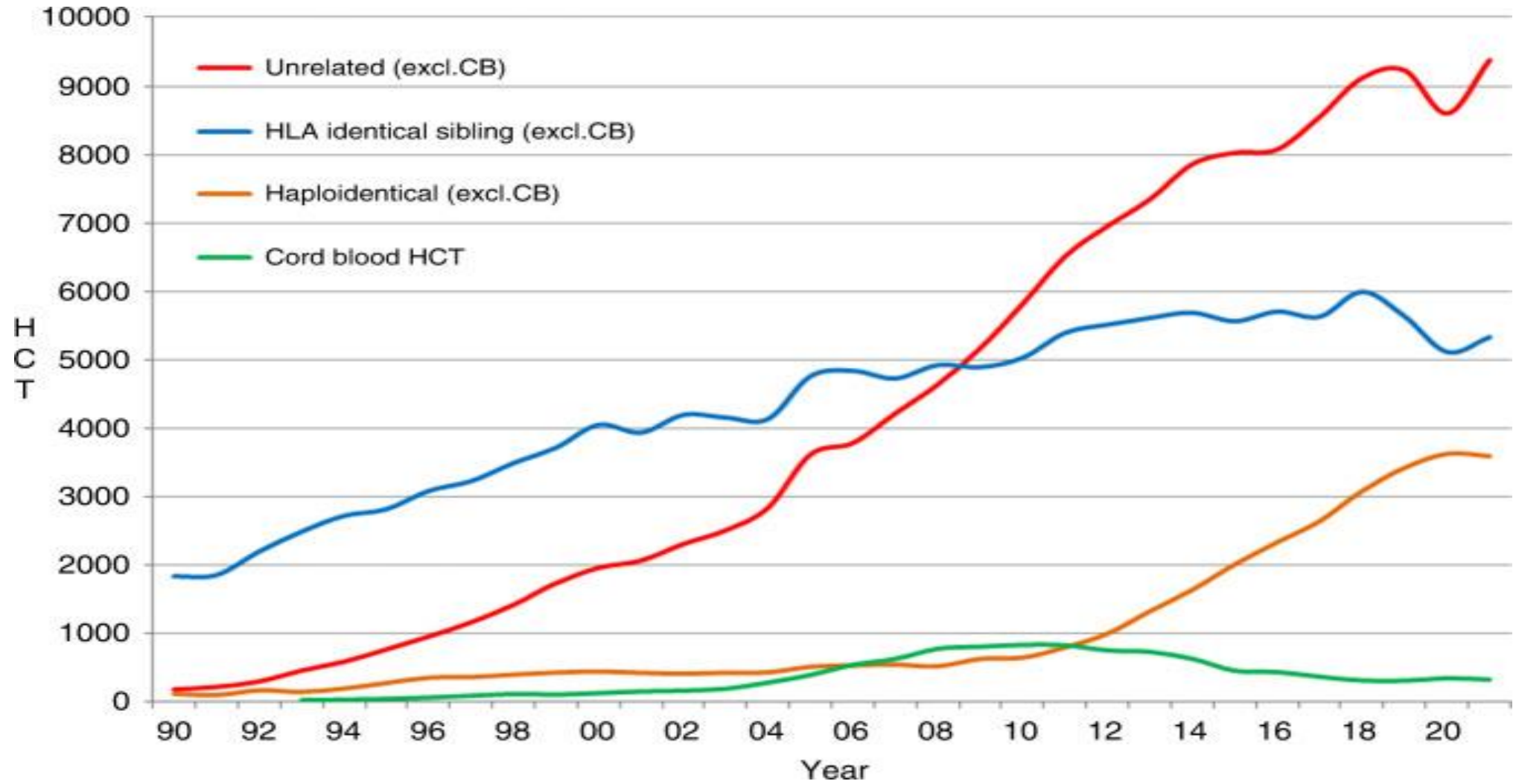
- Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί θεραπεία εκλογής για ένα πλήθος νοσημάτων, αιματολογικών ή μη.



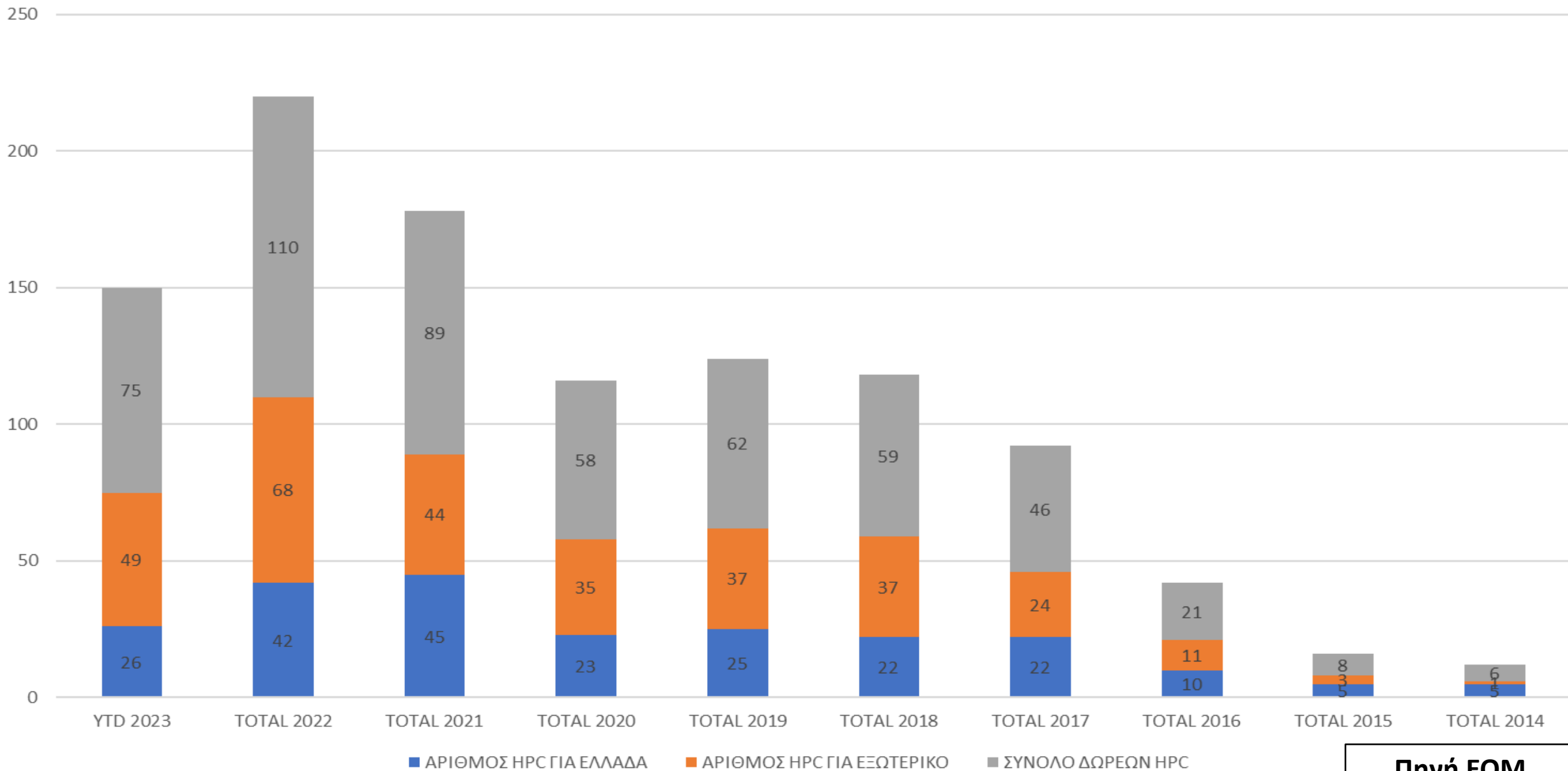
Δότες Αιμοποιητικών Μοσχευμάτων

- Συγγενείς Συμβατοί Δότες (MRD)
- Μη Συγγενείς Συμβατοί Δότες (MUD)
- Απλοταυτόσημοι Συγγενείς Δότες (Haplo-RD)
- Ομφαλοπλακουντιακό Αίμα (CB)

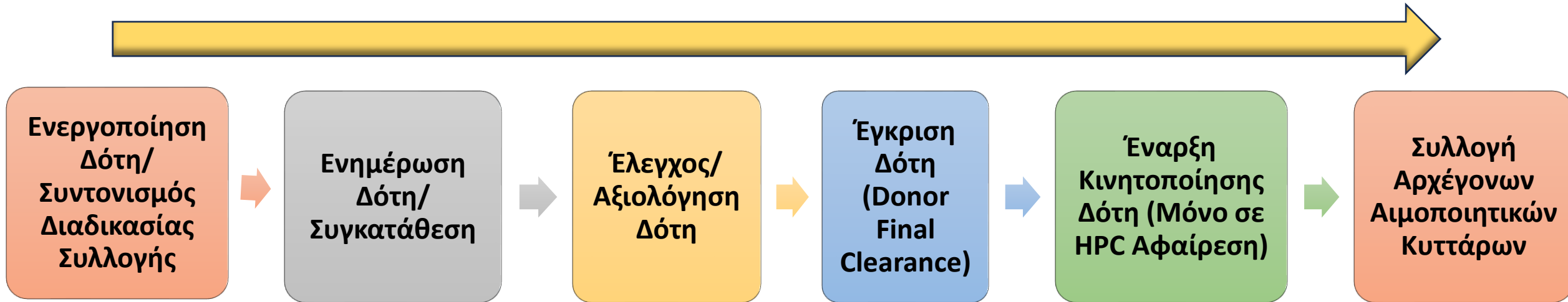
EBMT Activity Survey Report 2021



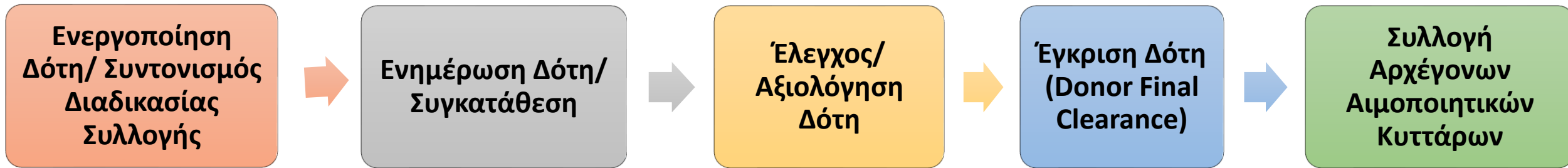
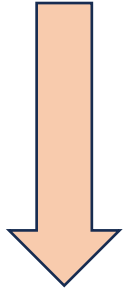
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΥΛΛΟΓΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΔΟΤΩΝ ΕΤΗ 2014-2023



Από την ενεργοποίηση του Δότη έως την Συλλογή....



Από την ενεργοποίηση του Δότη έως την Συλλογή....

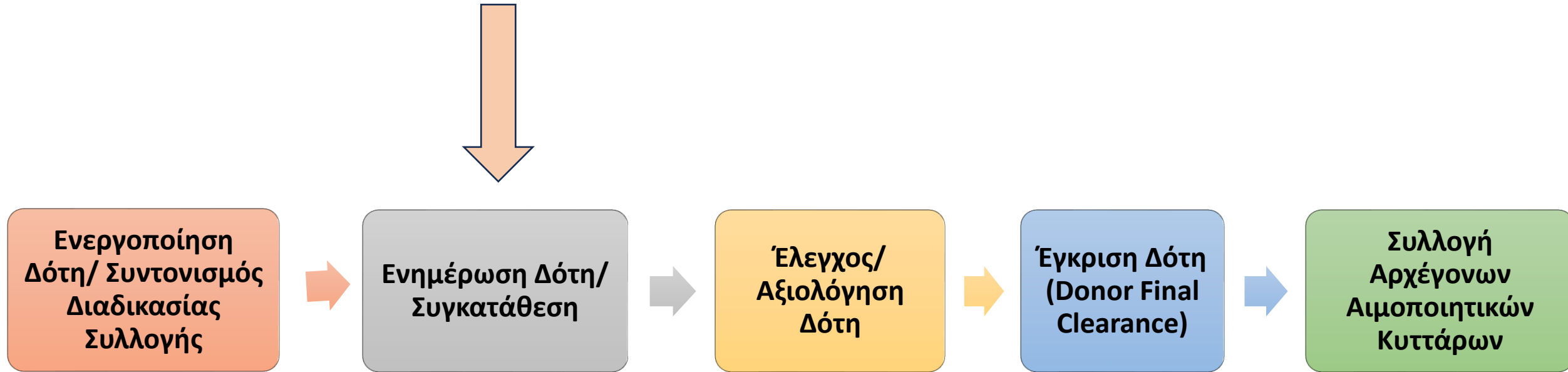


Συντονισμός Συλλογής Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων



- Αίτημα Συλλογής από ΕΟΜ
- Ενεργοποίηση Δότη
- Συντονισμός «ακριβείας»- Το μόσχευμα πρέπει να παραδοθεί στο μεταμοσχευτικό κέντρο σε προκαθορισμένη ημερομηνία
- Άριστη συνεργασία
- WMDA (02/2023) αυστηρή σύσταση για επικοινωνία PERSON-PERSON

Από την ενεργοποίηση του Δότη έως την Συλλογή....



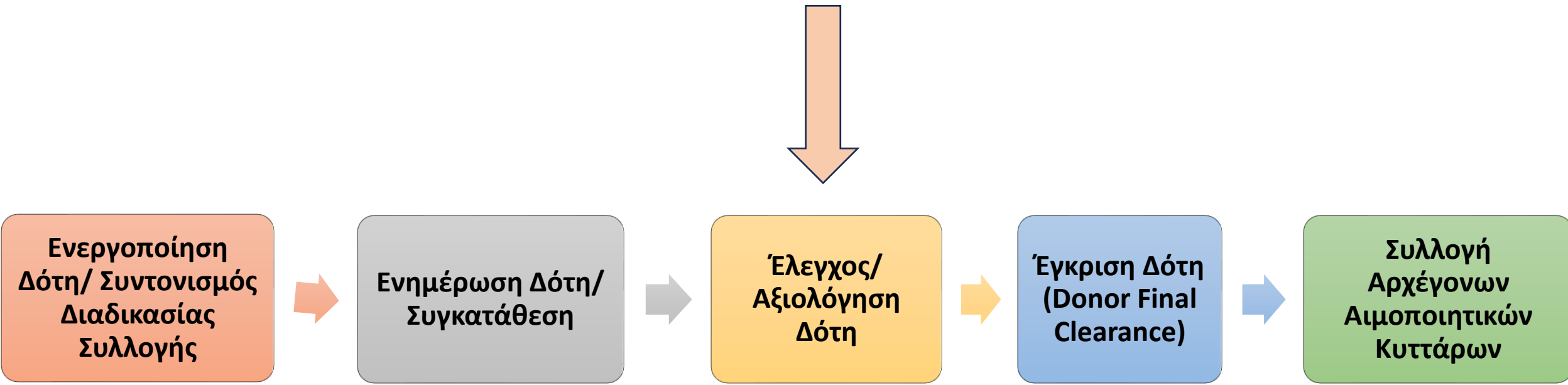
Ενημέρωση Δότη/ Συγκατάθεση

- Αναλυτική ενημέρωση του δότη από Ιατρό του Κέντρου Συλλογής σχετικά με:
 - Την αναγκαιότητα της δωρεάς
 - Την πλήρη ανωνυμία μεταξύ αυτού και του ασθενή
 - Των εναλλακτικών πηγών μοσχεύματος και συγκεκριμένα αυτής που έχει αιτηθεί το μεταμοσχευτικό κέντρο
 - Των σταδίων της διαδικασίας
 - Των πιθανών κινδύνων και επιπλοκών
 - Την περίπτωση επακόλουθης υποστήριξης του ασθενή με κυτταρικά προϊόντα (Λεμφοκύτταρα, Αιμοπετάλια)

Ενημέρωση Δότη/ Συγκατάθεση

- Ο δότης συναινεί τόσο για να υποβληθεί σε κλινικοεργαστηριακό έλεγχο όσο και για να προχωρήσει στην δωρεά μοσχεύματος
- Τέλος ο δότης ενημερώνεται ότι έχει δικαίωμα να αποσύρει την συγκατάθεση του οποιαδήποτε στιγμή αλλά και για τις δυσμενείς επιπτώσεις που θα είχε στην υγεία του ασθενή η μη έγκαιρη απόσυρση της συγκατάθεσής του

Από την ενεργοποίηση του Δότη έως την Συλλογή....



Έλεγχος – Αξιολόγηση Δότη

- Απαραίτητο στάδιο για διασφάλιση **ποιότητας** και **ασφάλειας** δωρεάς
 - ✓ Ελαχιστοποίηση Κινδύνου για τον Δότη από την διαδικασία Συλλογής
 - ✓ Προστασία Λήπτη από Μεταδιδόμενα Νοσήματα
- 2005, FDA Εξέδωσε κανονισμούς για συλλογή και επεξεργασία ανθρώπινων κυτταρικών προϊόντων προς μεταμόσχευση και έλεγχο του δότη
- 2007, Human Tissue Authority (HTA) Regulations- Κανονισμοί αξιολόγησης δοτών για ασφάλεια του λήπτη
- 2008, NMDP και WMDA οδηγίες αξιολόγησης εθελοντών ΜΣΔ με στόχο την ασφάλεια τους
- FACT- JACIE Διεθνή πρότυπα για την αξιολόγηση δοτών ΠΑΚ

Έλεγχος – Αξιολόγηση Δότη

- Υγιείς Ενήλικες (18-60 ετών)
- Πλήρες ιατρικό **ιστορικό**, ατομικό και οικογενειακό
- **Ερωτηματολόγιο** για μεταδιδόμενα νοσήματα
- Κλινική **εξέταση**
- **ΗΚΓ**
- **α/α θώρακος**, σε δότες >45 ετών ή αν η δωρεά είναι ΜΟ
- Πλήρης **βιοχημικός έλεγχος**
- **Ομάδα αίματος** και φαινότυπος
- Έλεγχος **μεταδιδόμενων** νοσημάτων, ορολογική εξέταση/ NAT (ΕΚΕΑ)
- Ανάγκη για επιπλέον εξετάσεις ανά περίπτωση δότη
- Ο έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται σε **<30 ημέρες** πριν την συλλογή



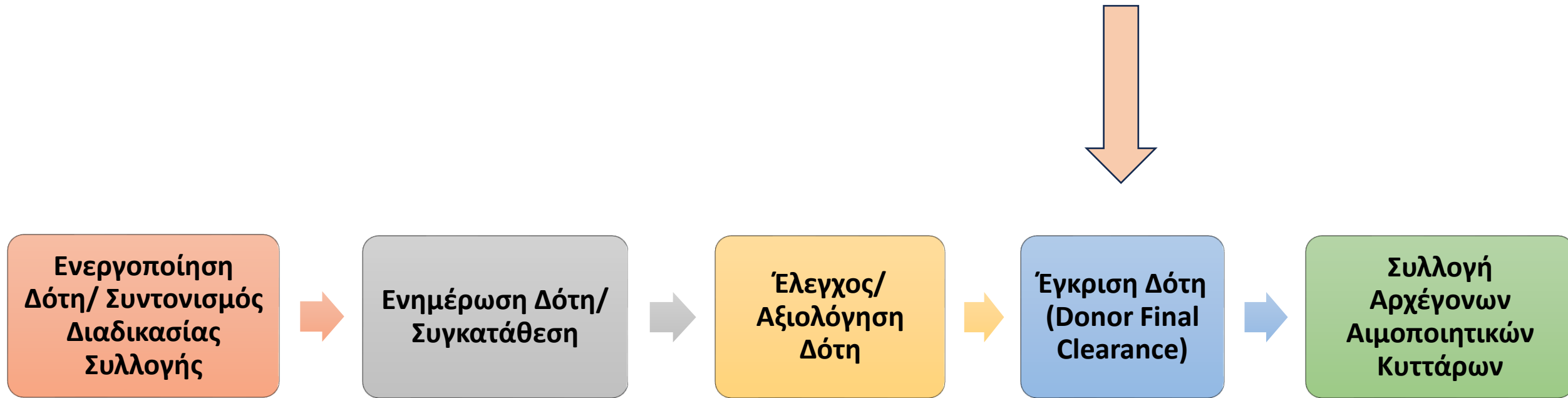
ΣΤΟΧΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

**ΕΝΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΣ
ΓΙΑ ΤΟΝ ΛΗΠΤΗ**

ΑΛΛΑ ΚΥΡΙΩΣ

Η ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΔΟΤΗ

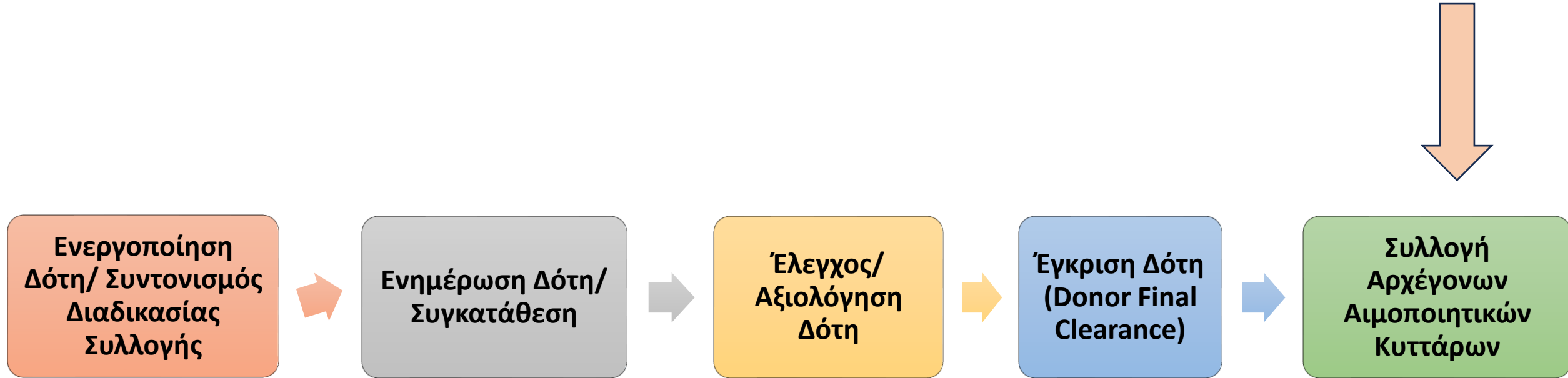
Από την ενεργοποίηση του Δότη έως την Συλλογή....



Τελική Έγκριση Δότη- Donor Final Clearance

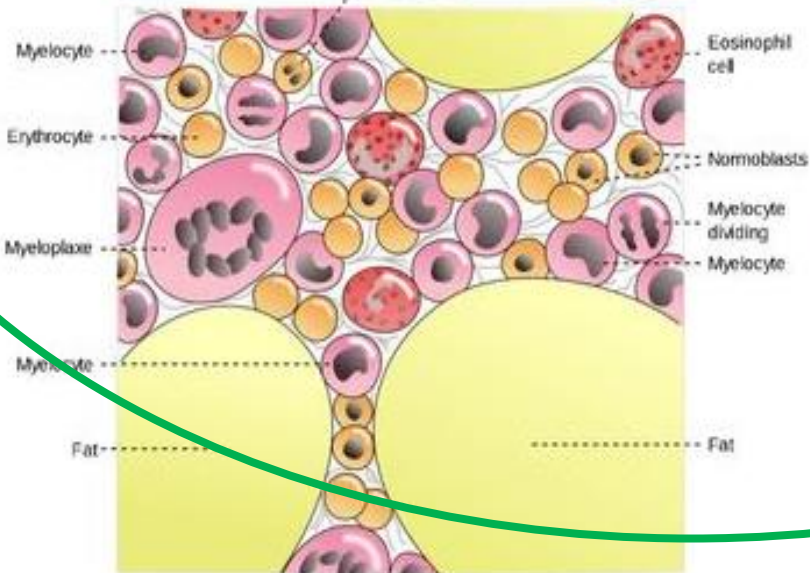
- Απαραίτητη προϋπόθεση πριν την έναρξη οποιασδήποτε διαδικασίας:
 - Σχήμα προετοιμασίας ασθενή
 - Κινητοποίηση δότη
 - Προγραμματισμός logistics
- Συνήθως ζητείται να είναι διαθέσιμο 8-10 ημέρες πριν την συλλογή
- ~2 εβδομάδες διαθέσιμες προκειμένου να ολοκληρωθεί η αξιολόγηση του δότη

Από την ενεργοποίηση του Δότη έως την Συλλογή....

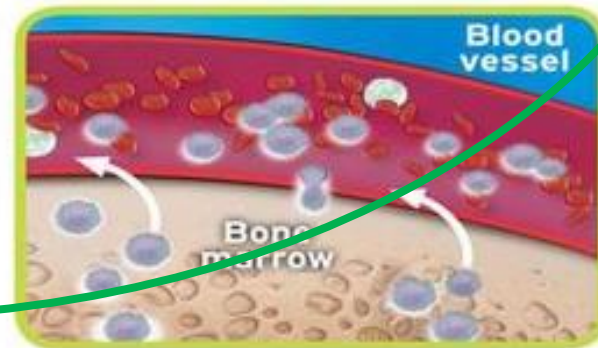
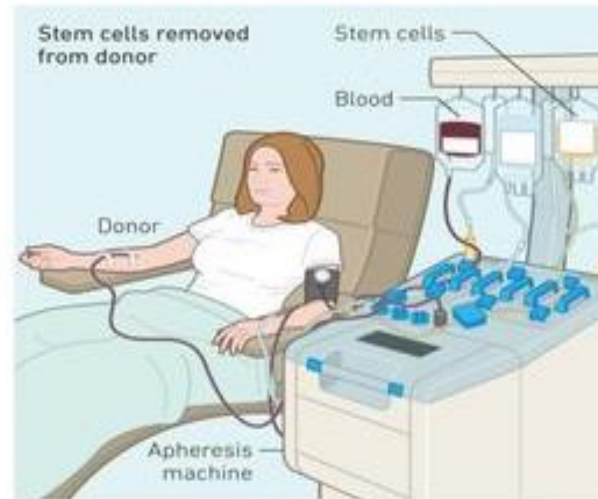


Πηγές Αιμοποιητικών Κυττάρων

Μυελός των Οστών



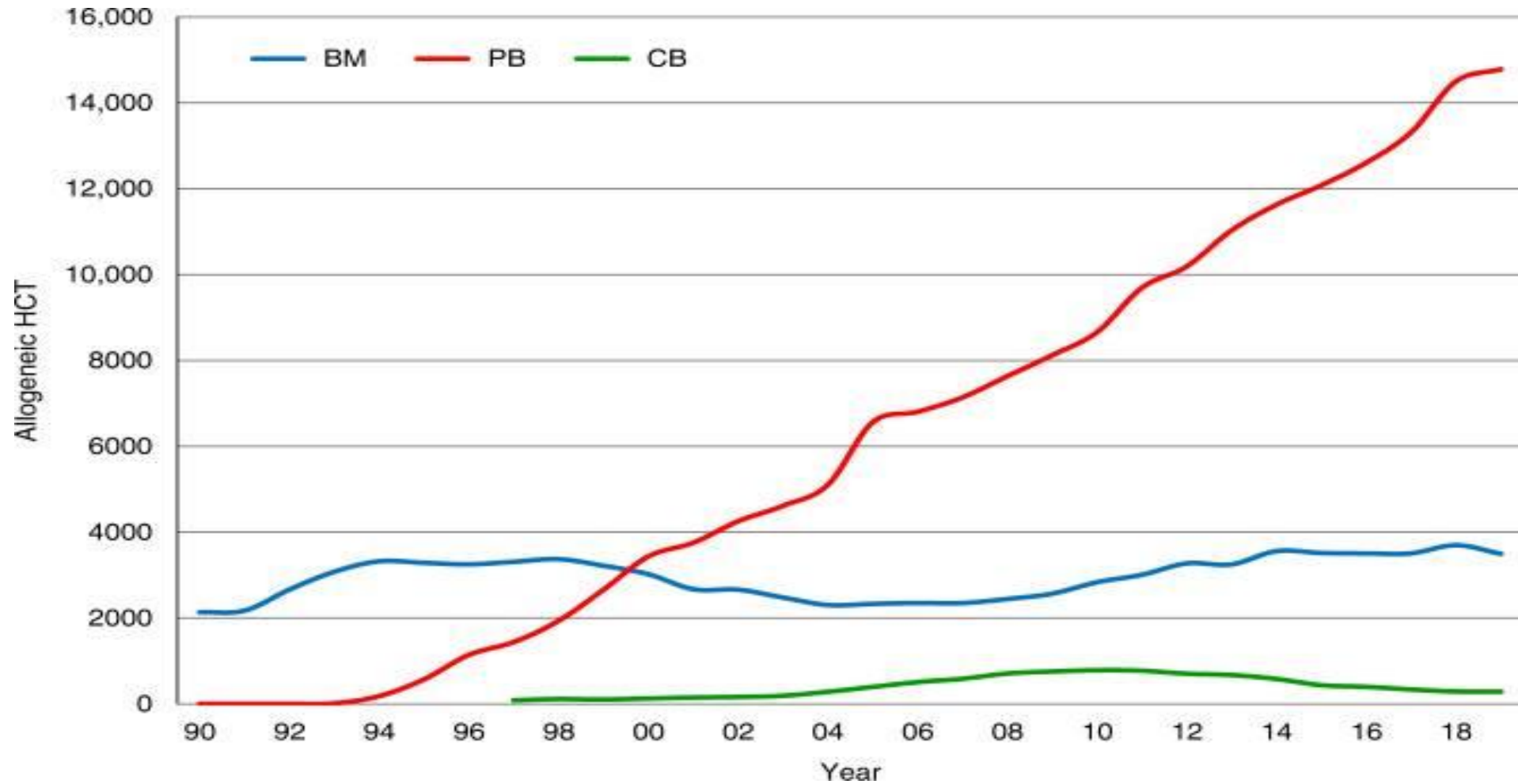
Περιφερικό Αίμα



Ομφαλοπλακουντιακό Αίμα (ΟΠΑ)



Πηγές Αιμοποιητικών Κυττάρων



Μυελός των Οστών vs Περιφερικό αίμα

ΑΣΘΕΝΗΣ

- Χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης GvHD
- Μικρότερος αριθμός ΠΑΚ – Παιδιατρικοί ασθενείς και SAA στους ενήλικες

ΔΟΤΗΣ

- Όχι G-CSF
- Επεμβατική διαδικασία- απαιτείται γενική αναισθησία
- Θέματα logistics: αίθουσα χειρουργείου, ομάδα αναισθησιολόγων, νοσηλεία δότη
- Αύξηση αριθμού ζητούμενων ΠΑΚ από ΜΚ- αύξηση όγκου ΜΟ που συλλέγεται- αύξηση πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητου συμβάντος

ΑΣΘΕΝΗΣ

- Μεγαλύτερος αριθμός χορηγούμενων ΠΑΚ- Γρηγορότερη εγκατάσταση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων- μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και ανάγκης μεταγγίσεων
- Μεγαλύτερη συχνότητα GvHD

ΔΟΤΗΣ

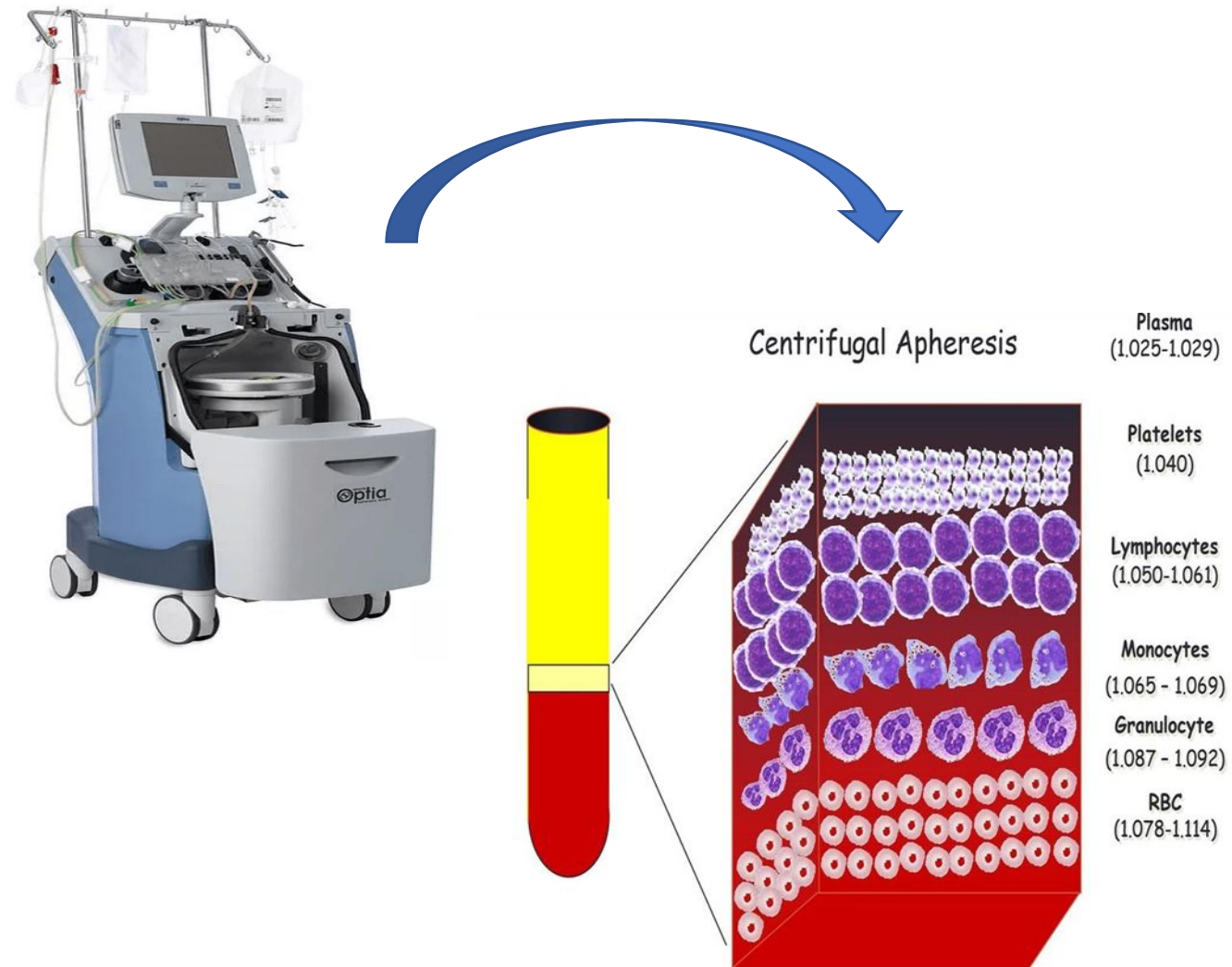
- Όχι επεμβατική διαδικασία
- Όχι ανάγκη νοσηλείας
- Λιγότερα ανεπιθύμητα συμβάντα

Συλλογή Αιμοποιητικών Κυττάρων από τον Μυελό των Οστών

- Αναρρόφηση από την οπίσθια λαγόνιο ακρολοφία
- Πολλαπλά σημεία παρακέντησης ώστε να επιταχύνεται η διαδικασία
- ~ 5ml ο όγκος κάθε αναρρόφησης προκειμένου να αποφεύγεται η μεγάλη πρόσμιξη με αίμα
- ACD-A και Ηπαρίνη ως αντιπηκτικά
- Ο μέγιστος όγκος συλλογής δεν μπορεί να υπερβαίνει τα 20ml/kg δότη (median 1050 mL, εύρος 180–2983 mL)
- Κύτταρα Στόχος: 3×10^8 nucleated cells/kg
- Στρατηγικές μετάγγισης δότη (πάντα 2 μονάδες διαθέσιμες):
 - ✓ Όχι μετάγγιση, μόνο αναπλήρωση υγρών
 - ✓ Αυτόλογη μετάγγιση
 - ✓ Σπάνια αλλογενής μετάγγιση

Συλλογή Αιμοποιητικών Κυττάρων από Περιφερικό Αίμα - PBSC

- **Αφαίρεση:** Διαχωρισμός ολικού αίματος στα συστατικά του με φυγοκέντρηση - συλλογή επιθυμητών συστατικών - επανέγχυση υπόλοιπων στον δότη/ασθενή
- Κυτταρικός Διαχωριστής- Συσκευή Αφαίρεσης (Spectra, Optia, Cellex)
- Φλεβική προσπέλαση ή κεντρική γραμμή
- Χρήση αντιπηκτικών (ACD-A, Ηπαρίνη ή συνδυασμός)





Συλλογή Αιμοποιητικών Κυττάρων από Περιφερικό Αίμα - PBSC

- Συλλογή Μονοπύρηνων με στόχο τα **HPC** (CD34⁺)
- Κινητοποίηση HPC στην περιφερική κυκλοφορία:
 - Αυξητικός παράγοντας **G-CSF** (LENOGRASTIM ή FILGRASTIM) σε δοσολογία 10μg/kg ΣΒ, με ανώτερο τα 960μg
- Αφαίρεση 4-5 ημέρες μετά την έναρξη κινητοποίησης, CD34⁺ στο ΠΑ > 20/μl CD34⁺
- Συνήθης δόση για αλλογενή μεταμόσχευση: **4- 5 x 10⁶CD34⁺ /kg** ΒΣΑ
- Εύρος επεξεργασία **2.7-3.5 TBV** του δότη, διάρκειας 3-5 ωρών
- Μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός συνεδριών για επίτευξη κυττάρων-στόχου είναι οι 2

Παράγοντες που επηρεάζουν κινητοποίηση υγιών δοτών

Factor	Estimate	p value	Influence on the CD34+ cell count in peripheral blood (Day +5)
Sex	-0.175	<0.0001	↓ ~ 33% if female
Age	-0.004	<0.0001	↓ ~ 8% per 10 years
BMI	0.014	<0.0001	↑ ~ 3% per BMI point
Smoking status (> 10 cigarettes/day)	-0.073	<0.0001	↓ ~ 15% if smoker
PLT count at baseline	0.001	<0.0001	↑ ~ 20% per $100 \times 10^9/L$
LDH at baseline	-0.026	<0.0001	↓ ~ 6% per $\mu\text{mol}^*(\text{sec}/L)$
Lymphocyte count at baseline			
Absolute	0.114	<0.0001	↑ ~ 30% per $10^9/L$
Relative	-0.007	<0.0001	↓ ~ 15% per 10% lymphocytes
Monocyte count (relative) at baseline	0.010	<0.0001	↑ ~ 25% per 10% monocytes
LUC count (relative) at baseline	-0.041	<0.0001	↓ ~ 9% per percent LUCs

Η βέλτιστη επιλογή του δότη...

- Δότες >40 ετών εμφανίζουν χειρότερη κινητοποίηση  ανάγκη μεγαλύτερης διάρκειας αφαίρεσης ή/και περισσότερες συνεδρίες
- Γυναίκες συνήθως μικρότερο σωματικό βάρος  επεξεργασία μεγαλύτερου όγκου αίματος
 - Κίνδυνος μετά την συλλογή μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, υπασβεστιαμία, υποκαλιαιμία
- Επιπλέον οι γυναίκες εμφανίζουν 2-3 φορές περισσότερες πιθανότητες ανάγκης προσπέλασης με κεντρική γραμμή σε σχέση με τους άντρες

Συλλογή Προγονικών Αιμοποιητικών Κυττάρων (HPC) από Περιφερικό Αίμα

- 2 - 5% των υγιών δοτών δεν επιτυγχάνουν μετά την κινητοποίηση στο ΠΑ > 20/μl CD34⁺ και κατηγοριοποιούνται ως «φτωχοί κινητοποιητές»
- Σε αυτόλογες μεταμοσχεύσεις χρήση ανταγωνιστών υποδοχέων (plerixafor- Mozobil™, Bridgewater, NJ)
 - Δεν επιτρέπει σύνδεση CD34⁺ (CXCR4) και στρωματικών κυττάρων MO (CXCL12), τα CD34⁺ μεταναστεύουν στην περιφέρεια
- Δεν υπάρχει έγκριση για χρήση του σε υγιείς δότες
- Επείγουσα συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων από MO- O δότης πρέπει να έχει υπογράψει συγκατάθεση

Συλλογή Λεμφοκυττάρων - DLI

- Donor Lymphocyte Infusion, **DLI**
- Κύτταρα στόχος: ώριμα λεμφοκύτταρα- CD3⁺
- Αλλογενείς Μεταμοσχεύσεις
 - Διατήρηση εγκατάστασης μοσχεύματος, διατήρηση ύφεσης, Graft-versus-leukemia (GvL) effect
- Δότης αρχικού αιμοποιητικού μοσχεύματος
- Δεν εφαρμόζεται κινητοποίηση
- Στόχος από 1×10^8 CD3⁺ /kg ΒΣΑ

Ανεπιθύμητα Συμβάντα Αφαίρεσης

- Σχετιζόμενα με την διαδικασία της αφαίρεσης

- Υπασβεσταιμία σχετιζόμενη με την χρήση ACD-A ως αντιπηκτικού
- Άλγος στην περιοχή τοποθέτησης του φλεβοκαθετήρα
- Θρομβοπενία
- Λεμφοπενία
- Παράταση του διαστήματος QT, ιδιαίτερα σε συνεδρίες μεγάλης διάρκειας
- Επιπλοκές σχετιζόμενες με την τοποθέτηση κεντρικής γραμμής (1 καταγεγραμμένος θάνατος δότη από αίμο/πνευμοθώρακα)






Ανεπιθύμητα Συμβάντα Αφαίρεσης

- Σχετιζόμενα με την χορήγηση G-CSF

- Συχνές- παροδικές παρενέργειες όπως άλγος στα οστά και τους μύες, ναυτία, πυρετός, κόπωση
 - Σπανιότερα αύξηση σε Ουρικό οξύ, LDH, ALT και ALP
 - Σπάνια σπληνομεγαλία, ενώ έχουν καταγραφεί και περιστατικά ρήξης σπληνός (1/5000)
 - Αλλεργικές αντιδράσεις (ήπιες έως αναφυλακτικά shock)
 - Θρομβώσεις
 - Αναζωπύρωση αυτοάνοσων νοσημάτων
- Ο κίνδυνος θνητότητας μετά την δωρεά ΠΑΚ από περιφερικό αίμα δεν είναι μεγαλύτερος από αυτή μετά την δωρεά ΜΟ (1/10.000-20.000)
 - Δεν παρατηρείται αύξηση εμφάνισης αιματολογικών ή μη κακοηθειών μετά την χορήγηση G-CSF σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό

Σήμανση και Διακίνηση ΠΑΚ

- Ταυτοποίηση - ιχνηλάτηση ΠΑΚ από τον δότη μέχρι τον λήπτη
- Κωδικοποίηση (ISBT 128 ή Eurocode)
- Σήμανση μολυσματικών
- Προετοιμασία και έλεγχος συνοδευτικών εγγράφων
- Διακίνηση στις ζητούμενες συνθήκες (2-8 °C ή -160 °C)
- Ημερομηνία λήξης **72 ώρες** μετά την έναρξη συλλογής
- Διασφάλιση ακεραιότητας ΠΑΚ και ασφάλειας εμπλεκόμενων στη μεταφορά

 W1221 16 123123 8 G	 4700	O Rh Positive  CAUTION BIOHAZARD
Brigham & Women's Hospital Boston, MA FEI# 0001277447		
Collection Date/Time  0161611312	For Use by Intended Recipient(s) Only	
09 Jun 2016 13:12 EDT (09 Jun, 2016 17:12 UTC)	Unrelated Donor	
Do Not Irradiate Do Not Use Leukoreduction Filter	Donor ID: 1234-5678-9	
 S2847480 DESIGNATED	 0161631312	Expiration Date/Time
HPC, APHERESIS Mobilized, CD34 enriched	11 Jun 2016 13:12 EDT (11 Jun, 2016 17:12 UTC)	
See Attached Documentation for Details Total Volume <u>99.5</u> mL	Intended Recipient FTDFCILAB, CAROLYN Recipient ID: BWH 97075287	
Store between 20 to 24 C Part: B0	CMCF Dana-Farber Cancer Institute 450 Brookline Ave Boston MA 02215 FEI# 3003934255	



Εθελοντές Δότες και COVID-19

Συγκριτική καταγραφή ετών 2019 και 2020 από WMDA και EBMT

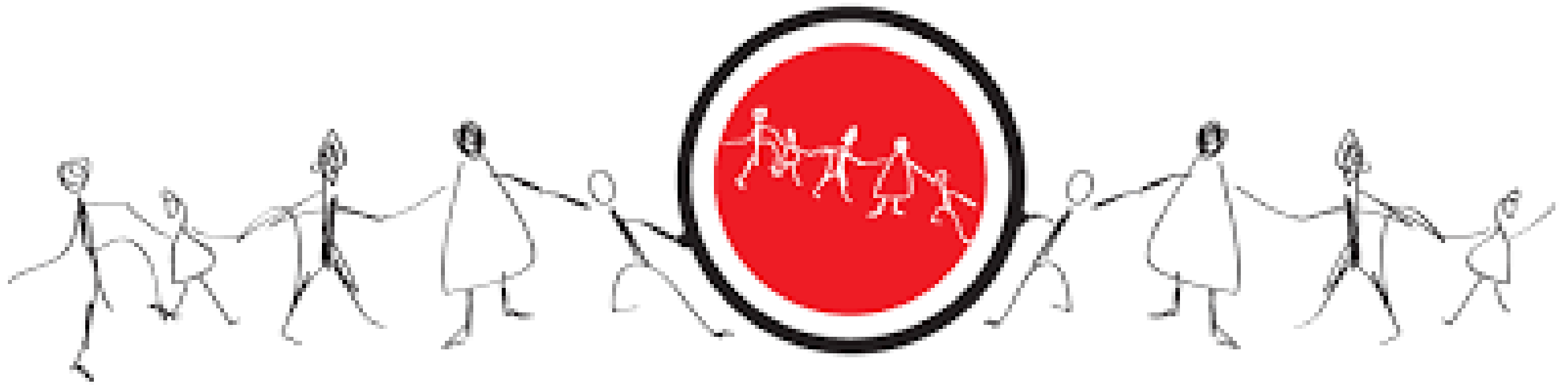
- Οι δωρεές από ΜΣΔ παρουσίασαν **μείωση 3.5%**, λόγω περιορισμών μετακίνησης, μη διαθεσιμότητας δότη και προτίμηση συγγενών δοτών ακόμα και απλοταυτόσημων
- Η μείωση αυτή συνίσταται **από μείωση κατά 29% των δωρεών ΜΟ** και **αύξηση κατά 2.6% των δωρεών PBSC**
 - μεγαλύτερος κίνδυνος έκθεσης του δότη σε COVID-19 κατά την νοσηλεία μετά από δωρεά ΜΟ
 - ευκολότερη κρυοκατάψυξη του PBSC (Διεθνείς Οδηγίες)
- Η χρήση **εθνικών κυτταρικών προϊόντων** αυξήθηκε από το 51.2% στο 53.5.%
- Οι δωρεές που έχρηζαν **διηπειρωτικής μεταφοράς** παρουσίασαν μείωση από το 24.6% στο 21%

Συγγενείς Συμβατοί Δότες- Είναι Εθελοντές?

- «Συναισθηματικοί» Δότες
- Διαχείριση από Μεταμοσχευτικά Κέντρα και όχι Registries
- Δεν υπάρχουν ηλικιακά όρια
- Μεγαλύτερης ηλικίας δότες έχουν συνοσηρότητες
 - Καρδιαγγειακές (κυρίως υπέρταση 9-53%)
 - Μεταβολικές (8-25%)
 - Ουρογεννητικές (2-8%)
- «Ελαστικότητα» στα κριτήρια επιλεξιμότητάς τους
- Δότες <18 ετών συγκατάθεση και κηδεμόνα- Διαχείριση από παιδιατρικά νοσοκομεία για έλεγχο και συλλογή
- **Ο ιατρός του ασθενή πρέπει να είναι διαφορετικός από τον ιατρό αξιολόγησης του δότη** (FACT-JACIE STANDARDS)

Συγγενείς Συμβατοί Δότες- Είναι Εθελοντές?

- Περιορισμένα δεδομένα ανεπιθύμητων συμβάντων για ΣΔ
- Προτεραιότητα ο ασθενής και όχι η κατάθεση safety reports
- Πολλά registries έχουν αρχίσει να υποστηρίζουν την δωρεά από ΣΔ, κυρίως αν διαμένουν σε διαφορετικές χώρες
- Διεθνής πρόταση για υποστήριξη των μεταμοσχευτικών κέντρων από τα εθνικά registries τόσο στην παρακολούθηση του ΣΔ μετά την συλλογή (follow-up) όσο και στην καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάντων



πάρε μέρος στην αλυσίδα | γίνε εθελοντής δότης

Ευχαριστώ

ΤΜΗΜΑ ΣΥΛΛΟΓΩΝ Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Προσωπικό

Επιστημονικός Υπεύθυνος
Καθηγ. Τσιριγώτης Παναγιώτης

Ιατροί

Γκίρκας Κων/νος
Χονδρόπουλος Σπυρίδων

Προϊστ. Νοσηλεύτης

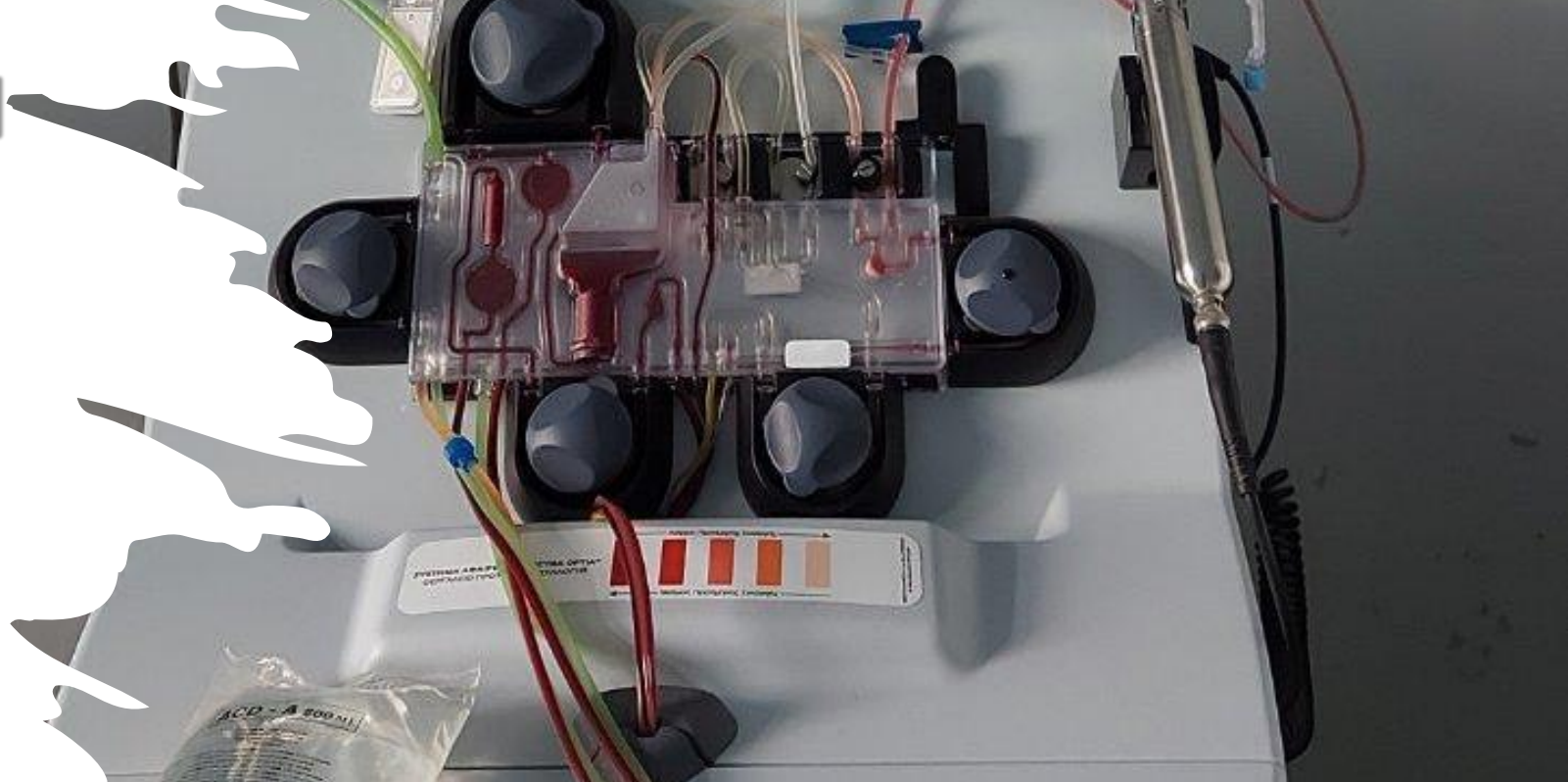
Λύτης Αλέξανδρος

Βιολόγος

Καραγιαννίδου Αγγελική

Τεχνολόγος- Συντονιστής

Βυθούλκας Διονύσιος



Εθελοντές Δότες και COVID-19

	Pre-Pandemic (N = 95)	Pandemic (N = 196)	p-Value
Requested CD34+ dose ($\times 10^6$ cells)	368.5 \pm 10.6	393.3 \pm 9.4	0.11
Requested dose CD34+ dose ($\times 10^6$ cells/kg recipient weight)	4.9 \pm 0.2	5.4 \pm 0.1	0.01
Collected CD34+ cell dose ($\times 10^6$ cells)	650.6 \pm 34	672.2 \pm 22.3	0.61
Collected CD34+ cell dose ($\times 10^6$ cells/kg recipient weight)	8.9 \pm 0.5	9.7 \pm 0.4	0.29
Proportion of cell dose requests filled (%)	88.4	87.2	0.79
Cryopreserved products (%)	1 (1.1)	140 (71.4)	<0.0001
Two-day collections (%)	2 (2.1)	10 (5.1)	0.35
Product not infused (%)	0 (0)	6 (3.1)	0.18
CVAD placement (%)	1 (1.1)	12 (6.1)	0.07
Donor- and Product-related severe adverse event (%)	0 (0)	5 (2.6)	0.17

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Αφαίρεσης Μακροχρόνια Παρακολούθηση Δοτών

