SENATO DELLA REPUBBLICA

VIII LEGISLATURA

(N. 1004)

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori BOMPIANI, JERVOLINO RUSSO Rosa, COSTA, DEL NERO, SAPORITO, FIMOGNARI, D'AGOSTINI, DELLA PORTA, AMADEO, CODAZZI Alessandra, BOMBARDIERI, GRAZIOLI, BEVILACQUA, SANTALCO, DERIU, TRIGLIA, DAL FALCO, DI LEMBO, DE GIUSEPPE, MEZZAPESA, VENTURI, SPITELLA, TANGA, TIRIOLO, PAVAN, RICCI, MANENTE COMUNALE, COLELLA, GENOVESE, NEPI, PACINI e BUSSETI

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 10 LUGLIO 1980

Regolamentazione della citoaferesi

ONOREVOLI SENATORI. — Il sangue umano può esere utilizzato a scopo terapeutico con finalità e tecniche diverse. Sino a tempi abbastanza recenti l'uso pressochè unico era quello di trasfonderlo nella sua globalità, con trattamento che aveva la finalità prevalente di mantenerlo intatto in ogni componente.

Le diverse componenti del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine, plasma) hanno però compiti biologici molto diversi. La trasfusione di sangue intero, al fine di fornire a chi ne sia carente solamente gli elementi specifici che gli sono necessari, comporta diversi inconvenienti, di cui i principali sono l'apporto al paziente anche di quelle componenti del sangue di cui non ha bisogno (e che talvolta possono nuocergli) e la cattiva utilizzazione del sangue stesso che potrebbe essere, con maggiore utilità, frazionato. Sono state pertanto elaborate tecniche che consentono di prelevare dal donatore solo quelle componenti del sangue che di volta in volta, per specifica indicazione medica, vengono richieste al centro trasfusionale. La donazione di frazioni del proprio sangue crea situazioni di ordine biologico e talvolta giuridico diverse dalla donazione del sangue intero, e perciò già l'introduzione massiva dei prelievi della componente plasmatica del sangue è stata subordinata alla emanazione di provvedimenti legislativi appositi (decreto del Presidente della Repubblica 24 agosto 1971, n. 1256). Il disegno di legge che presentiamo alla vostra attenzione ha lo scopo di proporre una disciplina del prelievo, a scopo di successiva trasfusione, degli ele-

TIPOGRAFIA DEL SENATO (1600) — 2-3-4

menti cellulari del sangue più aderente allo sviluppo del settore.

La legge 14 luglio 1967, n. 592, « Raccolta, conservazione e distribuzione del sangue umano », ed il successivo decreto del Presidente della Repubblica 24 agosto 1971, numero 1256, in verità, già dettano alcune norme relative al prelievo, alla separazione e alla conservazione di componenti ematiche, realizzandosi la separazione con tecniche tradizionali (centrifugazione da flaconi o sacche, decantazione). Ma attualmente, essendo stati introdotti metodi (macchine separatrici) capaci di maggiori e reali possibilità di resa, ad esempio anche nel campo della separazione dei leucociti, si rende necessario rivedere una normativa antiquata, disciplinando le nuove procedure nella salvaguardia, in particolare, del donatore.

Il concetto di citoaferesi e le tecniche di esecuzione

Come innanzi brevemente premesso, sono state messe a punto apparecchiature in cui il sangue del donatore, immesso in un circuito contenente un agente separatore (che può essere o una centrifuga od un filtro), viene privato in maggiore o minor misura di piastrine e/o di leucociti (che verranno usati, poi, a scopo terapeutico su un soggetto ricevente) e rinviato al donatore.

Gli apparecchi utilizzano i seguenti princìpi:

Filtrazione: mediante una pompa il sangue viene fatto passare attraverso ad un filtro di fibre di nylon. I granulociti aderiscono alle fibre ed il sangue esce dal filtro deprivato di questi elementi. Completato il processo di filtrazione, i granulociti vengono eluiti dal filtro e recuperati con soluzione fisiologica o plasma.

Centrifugazione: altri apparecchi invece utilizzano il diverso peso specifico delle diverse frazioni ematiche.

Centrifugando sangue intero si separano in strati successivi dapprima gli eritrociti, successivamente i leucociti e le piastrine ed infine il plasma. La centrifugazione può essere effettuata o con apparecchi a ciclo discontinuo, cioè apparecchi in cui un volume di sangue viene prelevato in una camera di centrifugazione a forma di campana, centrifugato e, dopo asportazione della frazione desiderata, ritrasfuso al donatore, o con apparecchi in cui la centrifugazione e separazione dei vari elementi avviene a flusso continuo.

I particolari delle tecniche e le caratteristiche misurate *in vitro* ed *in vivo* dei granulociti prelevati mediante le tre tecniche fondamentali [centrifugazione a flusso continuo (CFC), ad esempio mediante apparecchio Aminco o IBM; centrifugazione a flusso intermittente (IFC), ad esempio mediante apparecchio *Haemonetics blood processor;* filtrazione a flusso continuo (CFF)] sono state descritte recentemente da Glasser L. (1979).

Le tecniche sono però in continua evoluzione in quanto continui sono i miglioramenti apportati agli apparecchi.

È di fondamentale importanza precisare che per ottenere un numero utile di granulociti i donatori sottoposti a prelievo mediante centrifugazione devono essere sottoposti a premedicazione con somministrazione di cortisonici e con infusione di soluzioni macromolecolari. Questa premedicazione può essere evitata, secondo alcuni autori, quando si usi la filtrazione. L'uso delle apparecchiature però comporta anche la necessità di somministrazione di anticoagulanti (eparina o citrato).

Modificazioni dei parametri biologici dei donatori

La valutazione sia di un eventuale danno al donatore sia della possibilità di reiterare la donazione trova fondamento in una esatta misura della perdita subìta dal donatore stesso durante ogni donazione. Naturalmente tale perdita non riguarda solo gli elementi espressamente donati, ma anche quelli perduti comunque per effetto della applicazione della tecnica.

1) *Perdita di plasma*: è minima nei procedimenti di leucofiltrazione; nei trattamenti che utilizzano invece la centrifugazione a flusso continuo o intermittente e l'impiego dei sedimenti tale perdita può raggiungere i 300-500 cc di plasma. Vari autori hanno segnalato una diminuzione delle proteine plasmatiche variabile dal 15 al 17 per cento.

2) *Perdita di piastrine*: normalmente la diminuzione di piastrine nel donatore risulta inferiore al numero di piastrine presenti nel prodotto finale, e questo si spiega con la mobilitazione di piastrine dal *pool* splenico. Comunque è stata constatata una diminuzione di circa il 30 per cento delle piastrine circolanti in un donatore sottoposto a piastrinoaferesi e di circa il 10-15 per cento delle piastrine circolanti in un donatore sottoposto a leucoaferesi. I valori iniziali vengono ristabiliti in pochi giorni.

3) *Perdita di leucociti*: normalmente i granulociti circolanti non diminuiscono in rapporto alle leuco-piastrinoaferesi anche nei casi in cui queste sono state ripetute giornalmente nello stesso donatore, sebbene possano inizialmente diminuire, per aumentare poi al termine del procedimento. Le modificazioni del conteggio dei leucociti e della formula leucocitaria debbono essere controllate, ma non sono comunque tali da costituire un fattore limitante la frequenza delle aferesi stesse.

4) *Perdita di linfociti*: può osservarsi una perdita di linfociti. Ad esempio durante la piastrinoaferesi a flusso continuo si è riscontrata una perdita di circa 2-5 per 10^9 linfociti; così è stata segnalata la presenza di CFU nei concentrati granulocitari. Tuttavia possibili disordini immunologici od ematologici sub-clinici a lungo termine non sono stati studiati e documentati.

5) *Perdita di globuli rossi* (*GR*): è molto variabile a seconda delle metodiche usate. Ad esempio in corso di piastrinoaferesi con separatori a flusso discontinuo si può calcolare la perdita di circa il 25-30 per cento di globuli rossi *in toto*. Per la leucoaferesi la perdita di globuli rossi è variabile anche in rapporto all'uso di agenti sedimentati e di eventuali centrifugazioni finali del concentrato prodotto e può andare da 30 cc a 150 cc.

Quest'ultima perdita appare importante in quanto sottoposta già ora a precise norme legislative. La vigente legge trasfusionale, infatti, limita la possibilità di donazione di sangue a ben precisi volumi. La perdita di eritrociti che si verifica come evento collaterale nel corso di citoaferesi non può superare quindi quei volumi che sono consentiti dalla legge che dispone i limiti della trasfusione volontaria di sangue intero.

VALIDITÀ DELLA TECNICA DI CITOAFERESI

Per quanto riguarda l'efficacia, i lavori in letteratura sono numerosi e concernenti sia la trasfusione di granulociti sia la trasfusione di piastrine.

Le tecniche oramai stanno entrando tra quelle abitualmente usate. In particolare la trasfusione di granulociti aumenta la sopravvivenza nei pazienti che hanno una setticemia documentata.

I granulociti trasfusi raggiungono il luogo dell'infezione (Schiffer C. e altri, 1975) e circolano normalmente (Mc Cullough e altri, 1976; Meuret G. e altri, 1976) quando sono prelevati sia con tecnica di centrifugazione discontinua (Strauss R.G., 1979) sia con centrifugazione continua o filtrazione (Mc Cullough e altri, 1976).

Pazienti che si prestano ad essere trattati con trasfusione di granulociti sono quelli affetti da leucemia acuta o quelli in cui si sono verificate insufficienze midollari transitorie.

Prevalentemente alta in tempi recenti la richiesta di trasfusioni di leucociti in ospedali pediatrici.

Per rispondere a queste richieste, *équipes* specializzate sono sorte presso molti centri trasfusionali, soprattutto negli Stati Uniti.

Una ulteriore richiesta appare prevedibile tenendo conto del fatto che le terapie antineoplastiche effettuate con citostatici portano al blocco dell'attività midollare, a carenza quindi nel paziente di quegli elementi che possono essergli arrecati mediante citoaferesi.

Sotto la spinta delle strategie terapeutiche anti-neoplastiche che si mettono a punto, è prevedibile che le richieste di citoaferesi aumenteranno in modo impressionante nei prossimi anni. Ad esempio presso il « Johns Hopkins Hospital », uno dei maggiori centri oncologici degli Stati Uniti, le richieste di citoaferesi sono passate da poco più di 100 nel 1974 ad oltre 2.000 nel 1979, e si prevede che giungeranno a 4.000 nel 1980.

Esigenze e finalità del disegno di legge

L'insorgente necessità di citoaferesi ha creato in Italia un certo disagio in quanto, in carenza di provvedimenti legislativi in merito, i centri trasfusionali evadono le richieste con l'esitazione di chi teme di compiere atti illegali; d'altra parte i dirigenti delle Associazioni dei donatori non si sentono guidati e sorretti nel sedare alcune sensazioni di preoccupazione sempre più diffuse tra i donatori, sensazioni non giustificate ma non di meno capaci di interrompere lo spirito umanitario e di collaborazione che caratterizza l'opera delle Associazioni stesse.

Questa situazione trova corrispondenza in esigenze fondamentali, che possono così esprimersi:

1) garanzia di sicurezza e tutela del donatore;

2) normative sull'operato dei centri trasfusionali a tutela del ricevente.

Mentre quest'ultima esigenza è già contemplata nella normativa generale che regola il funzionamento dei centri trasfusionali e delle donazioni di sangue, riteniamo utile — prima di passare ad un esame degli articoli del disegno di legge che proponiamo — riassumere i problemi che si pongono per ottenere una efficace tutela del donatore.

La tutela del donatore

1) *I rischi per il donatore*

Al donatore vengono sottratte notevoli quantità di piastrine o leucociti, con i rischi correlati alla quantità di sangue « processato » in sede extracorporea, agli anticoagulanti somministrati con la reinfusione del sangue, agli eventuali farmaci necessari per una resa sufficientemente valida per separare i neutrofili, vale a dire somministrazione di plasma *expanders* e di corticosteroidi. In pratica, ci si trova di fronte ad un soggetto che è contemporaneamente donatore e ricevente e per il quale si assommano i potenziali rischi dell'una e dell'altra configurazione.

I rischi ipotizzabili per i donatori, sempre nell'ambito di una corretta applicazione delle metodiche, appaiono essere quindi di questo tipo:

a) conseguenze della privazione della particolare componente donata (piastrine, con eventuale rischio di *deficit* della coagulazione; granulociti, con eventuale depauperamento delle difese);

b) rischi connessi con il ripetersi delle operazioni di aferesi; questi ultimi derivano dagli insulti meccanici inferti alle varie componenti ematiche durante l'operazione di separazione, soprattutto per attivazione del complemento;

c) rischi connessi con la somministrazione di sostanze farmacologiche (steroidi o macromolecole inerenti che, mobilizzando gli elementi figurati del sangue, aumentano l'efficacia della tecnica di raccolta; oppure anticoagulanti necessari all'esecuzione della tecnica);

d) rischi, infine, connessi con la normale donazione di sangue intero, e cioè: embolia d'aria, tossicità da citrato, raffreddamento del corpo, reazione vasovagale, trasmissione di epatite (attraverso le apparecchiature, anche se monouso).

Dei rischi sopra elencati, quelli al punto *a*) non sono reali. La sottrazione anche massiccia di leucociti o piastrine, nelle condizioni e ad intervalli di tempo che verranno in seguito discussi, viene infatti integrata rapidamente dall'organismo sano, secondo quanto insegna la fisiologia e la esperimentazione: non sussiste quindi il rischio di produrre danno permanente all'integrità fisica del donatore.

Per quanto riguarda gli altri rischi, essi sono evitabili con una attenta cura della tecnica di esecuzione oppure sono perfettamente controllabili e dominabili da personale esperto in materia trasfusionale.

Il problema giuridico si profila in quanto il donatore diventa ricevente del suo sangue contenente anticoagulanti o plasma *expanders*, e pertanto si pone il problema sulla liceità di tale trattamento in un soggetto sano.

Sembra opportuno allora ricordare alcune disposizioni che regolano la condotta medica in genere e quelle più specifiche della legge trasfusionale, sotto questo riguardo.

La questione può essere inquadrata nell'ampio problema del diritto del soggetto alla integrità fisica, cui fa riscontro un approccio legislativo di estremo interesse, e cioè che nessuno può disporre del proprio corpo quando la menomazione conseguente implichi il verificarsi di un danno permanente (articolo 5 del codice civile: « *Atti di disposizione del proprio corpo* - Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente dell'integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume »).

Tale norma venne a suo tempo richiamata anche a proposito della donazione del sangue ad uso trasfusionale e dell'explanto cutaneo; ma, tenuto conto della reparabilità e transitorietà del danno eventualmente arrecato alla persona, gli atti relativi furono ritenuti legittimi. La legittimità dell'atto nel caso della citoaferesi appare tanto maggiore quando si tengano presenti sia la motivazione essenzialmente etica dell'azione, sia il fatto che, quando l'azione di aferesi sia condotta sotto la guida di precise norme, il rischio di danno permanente per il donatore appare sostanzialmente nullo, pur in presenza di possibili, anche se modeste, reazioni transitorie.

In particolare, quest'ultimo problema permane più vivo non tanto per la asportazione di piastrine, in cui le operazioni tecniche e quindi gli inconvenienti ipotizzabili sono identici a quelli che si verificano per la plasmaferesi (tecnica già in uso da anni e già regolamentata da precise norme legislative con il decreto del Presidente della Repubblica 24 agosto 1971, n. 1256, « Regolamento per l'esecuzione della legge 14 luglio 1967, n. 592 », capo IV), quanto per la leucoaferesi, cioè l'asportazione di granulociti, per la quale è necessario somministrare soluzioni macromolecolari e, preferibilmente, pretrattare il soggetto con farmaci idonei a mobilizzare i granulociti neutrofili. I plasma *expanders* più usati dalla leucoaferesi sono: HES (*), gelatine o destrano. Sono ben note, in letteratura, le reazioni allergiche di vario tipo ed intensità prodotte dai sopra citati plasma *expanders*, particolarmente in soggetti genericamente allergici. Pur tuttavia la loro frequenza è estremamente rara e la sintomatologia, specie se tempestivamente identificata, dominabile con adatta terapia, per cui la reazione rimane un fatto fortuito, privo di postumi di natura permanente.

Una precisa normativa sulla frequenza dei prelievi, e quindi delle somministrazioni, è in grado anche di evitare i rischi eventuali di accumulo di queste sostanze nell'organismo del donatore. La prescrizione di una limitazione precisa del numero delle donazioni o di norme per il giudizio della idoneità del donatore è in grado quindi, in sintesi, di escludere qualsiasi rischio rilevante per i donatori stessi. A questo proposito va segnalato che recentemente negli Stati Uniti sono state pubblicate le espe-

---

(*) HES, *hydroxgethyl starch* (Volese, McGay Laboratories, Glendale, California - USA).

Soluzione di molecole amidiche di peso molecolare 400.000 circa usata come plasma *expander*, non in commercio in Italia, al momento.

rienze maturate, senza danni gravi ai donatori, in 23.000 casi di donazione di leucociti.

2) *La scelta dei donatori*

Un secondo problema connesso con la tutela del donatore è la « scelta » del soggetto idoneo.

La donazione di sangue intero, eseguita come attualmente esperienza e legislazione prescrivono, è atto che per la sua innocuità e rapidità di esecuzione ha perso quasi ogni carattere di drammaticità sul piano emotivo e di impegno su quello fisico.

La citoaferesi invece necessita ancora di tempi di esecuzione relativamente lunghi (nell'ambito di 2 o 3 ore in totale).

In tale tempo il donatore deve rimanere adagiato e connesso al circuito esterno rappresentato dall'apparecchiatura di separazione (separatore cellulare). Questo protrarsi della tecnica non comporta danno fisico in sè, in quanto la posizione è mantenuta ovviamente con il massimo conforto possibile, ma di per sè costituisce un non indifferente impegno fisico ed emotivo.

In passato, la scarsa esperienza sulla innocuità della donazione di elementi cellulari e l'impegno di tempo e fisico inerente alla citoaferesi hanno indotto molti operatori a selezionare per la donazione i parenti stessi dei pazienti. Il fatto però che l'esperienza abbia consentito di annullare le preoccupazioni inerenti ai rischi della donazione ha fatto prevalere i vantaggi che possono derivare dalla donazione da parte di volontari non correlati e iscritti ad Associazioni regolari, cioè noti e controllati.

Tali vantaggi sono stati sottolineati da Mc Elligott del Milwaukee Blood-Center (Wisconsin, USA) e sono soprattutto i seguenti:

1) evitare *stress* ai parenti di pazienti gravi nel dover ricercare donatori o sottoporsi a trattamenti ravvicinati;

2) i pazienti senza familiari non sono messi in condizioni svantaggiose;

3) è meglio riservare i parenti compatibili per eventuali trapianti di midollo, senza favorire allo-immunizzazioni specifiche pericolose;

4) l'aferesi con donatori non correlati permette uno svolgimento più sereno, con meno rischi di complicazioni, mancando la forte tensione emotiva esistente nei parenti di un malato grave. Ciò consente anche per la citoaferesi di raggiungere il livello professionale della donazione volontaria di sangue intero.

L'uso di donatori volontari iscritti in regolari Associazioni consente anche un altro vantaggio biologicamente molto più rilevante consistente nella possibilità di tipizzazione preventiva degli antigeni tissutali (del sistema HLA) del donatore. Organizzando quindi gruppi di donatori volontari preventivamente tipizzati per quanto riguarda il loro assetto antigenico e controllati dal punto di vista medico, che preventivamente si dichiarano disponibili alla donazione su richiesta, è possibile effettuare prelievi abbastanza lontani nel tempo ad ogni singolo donatore ed effettuare la citoaferesi nelle condizioni di massima sicurezza anche per quanto riguarda ipotetici rischi futuri.

D'altra parte i vantaggi connessi con le donazioni effettuate da donatori volontari periodici, disponibili ad effettuare donazione su richiesta di un centro trasfusionale, non devono far escludere la possibilità di donazione da parte di parenti dei pazienti riceventi e di donatori occasionali.

I due tipi di comportamento (donazione periodica da parte di donatore volontario noto e donazione occasionale) vanno, però, distinti in quanto gli inconvenienti che si possono attribuire in via ipotetica alla donazione di frazioni ematiche sono per lo più connessi con la iterazione della donazione stessa.

3) *Il controllo sanitario del donatore*

Il controllo del donatore va effettuato tenendo conto degli eventuali rischi precedentemente accennati e delle eventuali controindicazioni connesse al fatto che alcune situazioni organiche fisiologiche (come, per esempio, la gravidanza), o patologiche, controindicano la donazione.

In particolare la normativa che disciplina il controllo della idoneità del donatore dovrà tenere conto in primo luogo delle norme trasfusionali vigenti e poi delle seguenti considerazioni di ordine generale, evitando quei donatori in cui siano riscontrabili:

anamnesi di disturbi cardiaci, in particolare disturbi del ritmo. Questo per i possibili effetti del citrato usato nelle aferesi sul Ca ionizzato con alterazioni della ripolarizzazione rilevabili anche al ECG;

anamnesi di *deficit* di coagulazione, in particolare quando devono essere adottate procedure che utilizzano l'eparina (per lo stesso motivo è bene escludere donne in periodo mestruale);

anamnesi di episodi di edema che controindicano l'uso di macromolecole o cortisonici;

anamnesi di fenomeni allergici o iperergici.

Vi sono anche controindicazioni derivanti dalla tecnica stessa del prelievo.

Per esempio, nel caso di aferesi con premedicazione del donatore è necessario rilevare eventuali malattie che possano trarre danno dai corticosteroidi (ipertensione, ulcere pregresse, eccetera); altra controindicazione è l'assunzione di farmaci da parte del donatore prima delle aferesi (ad esempio l'aspirina può provocare la separazione di piastrine poco efficienti ed inoltre può aumentare il rischio di sanguinamento in un donatore eparinizzato).

Tra le caratteristiche personali di un donatore sarà necessario valutare innanzi tutto: l'età, che non deve essere superiore ai 50 anni; il peso del donatore (sono consigliabili i donatori di corporatura robusta in relazione ai problemi derivanti dai volumi ematici extracorporei che si possono avere durante la procedura di aferesi; è comunque importante valutare il peso in rapporto all'altezza e definire anche con approssimazione il volume sanguigno totale del donatore, tenendo presente che il volume extracorporeo non deve mai superare il 15 per cento del volume totale); il profilo biochimico-clinico ed ematologico in modo da approfondire la semeiotica cardio-vascolare, epatico-digestiva, neuro-vegetativa, linfatica (tale semeiotica deve essere completata da un esame elettrocardiografico ed eventualmente da Rx toracico).

La citoaferesi a significato direttamente terapeutico

Come è noto, in forme di emoblastosi caratterizzate da ipercitemie (eccesso di globuli bianchi o rossi, o di piastrine) vi può essere indicazione a ridurre la massa cellulare in eccesso. In tal caso, è evidente che la frequenza delle singole aferesi e la quantità di volta in volta asportata non debbono, necessariamente, corrispondere a quanto è stabilito nella norma generale, ma debbono essere valutate caso per caso dal curante.

Rimangono d'obbligo, invece, le cautele operative generali indicate dalla legge.

Commento ai singoli articoli

Art. 1. — Definisce l'oggetto del provvedimento legislativo indicando esattamente sia il soggetto donatore, sia l'oggetto della donazione, sia la finalità dell'intervento che giustifica, come detto, l'intervento stesso. L'articolo definisce, inoltre, il provvedimento fondamentale di tutela del donatore, la reinfusione cioè di quelle frazioni ematiche non strettamente indispensabili al fine terapeutico.

Art. 2. — Definisce la donazione tra donatori occasionali e donatori periodici. Questa distinzione ha una ben precisa finalità.

La citoaferesi non presenta praticamente reali rischi immediati per il donatore.

Il provvedimento legislativo tende però anche a garantire i donatori stessi da quegli ipotetici fatti negativi che potrebbero apparire evidenti in futuro, dopo l'aumento della già lunga esperienza maturata in rapporto alla iterazione della pratica di aferesi.

La possibilità di un rischio potenziale e non noto (per esempio quello connesso al-

l'accumulo nell'organismo di macromolecole che l'organismo catabolizza con difficoltà o quello di lesioni alla parete vascolare, con aumento dell'incidenza di malattie aterosclerotiche, rischio già ipotizzato nel caso di donatori di plasma sottoposti ad un ritmo di donazioni eccessivo per lunghi periodi) appare strettamente collegata con l'iterazione dell'operazione per lunghi periodi di tempo.

Un ritmo eccessivo di donazioni non è prevedibile per il donatore occasionale o per il parente di un ammalato, ma potrebbe divenire reale per i donatori tesserati dalle varie Associazioni di donatori volontari.

Il limitare quindi il numero dei prelievi effettuati a donatori periodici sembra sufficiente a prevenire anche gli eventuali rischi ora ignoti o mal valutabili.

Art. 3. — La limitazione della donazione in funzione dell'età corrisponde, per quanto riguarda il limite inferiore di età, soprattutto alla finalità di tutelare gli individui giovani in un'azione che comporta disponibilità del proprio corpo sottoposto ad una, per quanto giustificata, lesione reversibile.

Il limite superiore, invece, stabilito in accordo a quello previsto nella maggioranza dei lavori pubblicati, tiene conto di quelle modificazioni regressive soprattutto dell'apparato cardiocircolatorio che possono rendere pericoloso sia il prelievo di sangue sia la somministrazione farmacologica necessaria alla mobilizzazione dei leucociti.

Tali limiti peraltro possono essere, in via del tutto eccezionale, valicati quando, nel caso concreto ed in condizioni di urgenza, vi siano necessità insuperabili di ordine immunologico.

Art. 4. — Il sottoporsi, da parte di un soggetto sano, ad una somministrazione farmacologica quale quella di corticosteroidi o soluzioni macromolecolari, utilizzate per la mobilizzazione dei leucociti, appare gesto diverso dalla donazione e quindi comporta la necessità di un'esauriente informazione, che trova la sua conferma nell'apposizione di specifico consenso scritto.

Artt. 5 e 6. — Tengono conto delle vigenti norme in tema di donazione di sangue e di quelle cautele che devono essere considerate minime per la tutela del donatore, secondo quanto precedentemente accennato.

Naturalmente questo elenco di esami non è limitativo all'operato del sanitario che opera il prelievo. Esso, in quanto responsabile degli eventuali danni che possono pervenire al donatore, è sempre tenuto all'effettuazione di tutti quegli accertamenti che la sua esperienza e l'accurata anamnesi gli faranno ritenere necessari.

Art. 7. — È possibile che il miglioramento delle tecniche consenta in futuro che la esecuzione della citoaferesi venga effettuata da parte di personale diplomato. Allo stato attuale delle conoscenze sembra però più opportuno che l'intervento venga eseguito da personale medico esperto in materia trasfusionale in quanto, pur non essendo prevedibili rischi rilevanti per il donatore o per il paziente-ricevente, solo l'esperienza trasfusionale consente di provvedere tempestivamente alla diagnosi e alla terapia di quegli effetti collaterali negativi (reazioni di tipo allergico, ipocalcemia, embolia, eccetera) il cui verificarsi (pur non essendo nè prevedibile nè probabile) è però sempre possibile.

Proprio a questo fine già le disposizioni vigenti in materia trasfusionale hanno previsto la presenza in centri trasfusionali delle attrezzature adatte alla rianimazione.

La richiesta di ambiente separato è giustificata da un doppio ordine di motivi.

L'aferesi è azione che con le tecniche attualmente disponibili comporta una permanenza di 2-3 ore a letto, in situazione di impegno anche emotivo, e quindi la necessità di un ambiente riparato da stimoli.

In secondo luogo, cosa ancor più importante sul piano biologico, il circuito di separazione in cui il sangue del donatore viene fatto transitare ha le caratteristiche di un circuito aperto; di qui la necessità di utilizzare il massimo delle cautele microbiologiche e di tutelare il donatore e il ricevente da inquinamenti o infezioni eseguendo l'operazione in un ambiente distinto da

quello dove vengono svolte altre attività del centro trasfusionale stesso.

Art. 8. — Garantisce sia il donatore che la qualità del prodotto, pur consentendo una certa elasticità nella scelta del luogo dove vengono eseguite le citoaferesi. Per motivi organizzativi, o perchè può essere difficile trasportare particolari pazienti, può essere utile che la citoaferesi venga eseguita al di fuori dei confini ambientali del centro trasfusionale (per esempio in una sezione).

È importante però che la tutela del donatore e del ricevente fornita dalla professionalità del centro trasfusionale non venga a cadere e questo può avvenire solo se la citoaferesi viene effettuata in una struttura che, pur non coincidendo topograficamente con il centro trasfusionale, sia però organicamente dipendente dal centro trasfusionale stesso.

Art. 9. — Donatori occasionali, soprattutto se parenti di pazienti, possono, tenuto conto del fatto che esauriscono la loro attività di donazione nell'ambito di un ciclo di tempo molto breve, effettuare donazioni con una frequenza un poco maggiore di quella estremamente prudenziale che sarà indicata per i donatori periodici.

Tutte le tecniche di separazione attualmente usate, però, quale più (centrifugazione) quale meno (filtrazione), comportano, come precedentemente detto, una perdita di eritrociti. La dimensione di questa perdita costituisce di per sè un limite all'effettuazione di citoaferesi da parte dei donatori occasionali.

La legge trasfusionale vigente infatti limita la possibilità di donazione di sangue in funzione del volume di eritrociti donati dal donatore nel corso delle trasfusioni stesse.

La perdita quindi di eritrociti che si verifica come evento indesiderato ma inevitabile nel corso di citoaferesi non può superare, quando lo steso donatore esegua più donazioni di leucociti o piastrine, il volume totale massimo che lo stesso donatore potrebbe donare qualora effettuasse donazioni di sangue intero.

Art. 10. — La limitazione arrecata ai donatori abituali di due citoaferesi annuali tiene conto del fatto che i donatori regolarmente tesserati possono protrarre la loro attività di donazione per molti anni. Il limitare le donazioni a due annuali li tutela da qualsiasi rischio, anche ipotetico.

È però possibile e verosimile che nei prossimi anni, aumentando la già vasta esperienza, venga esclusa la possibilità di un reale danno al donatore anche con ritmi di donazione più frequenti.

Questo appare tanto più probabile quanto più si tenga conto del costante miglioramento delle tecniche e delle apparecchiature.

Potrebbe essere utile il prevedere che gli organi competenti abbiano diritto di mutare, mediante semplice regolamento e non provvedimento legislativo, le disposizioni degli articoli 9 e 10.

Art. 11. — Non comporta la necessità di commento in quanto la copertura assicurativa del donatore è già prevista nelle vigenti leggi trasfusionali; tuttavia si è ritenuto opportuno ribadirne l'esigenza.

Art. 12. — Alcuni autori italiani propongono la sospensione autorizzata dal luogo di lavoro per 2 giorni, in quanto la citoaferesi richiede un impegno fisico ed emotivo un poco superiore rispetto ad una trasfusione di sangue, che per legge comporta l'autorizzazione all'assenza dal lavoro per 1 giorno.

La proposta di riposo per 2 giorni è vista con favore dalle organizzazioni dei donatori e potrebbe costituire incentivo alla donazione, ma non trova corrispondenza con quanto avviene all'estero, dove tale periodo di riposo non è previsto.

Art. 13. — Si riferisce a quelle particolari circostanze in cui l'aferesi si identifica con un « gesto terapeutico » in se stesso, ed è volto ad individuare la responsabilità operativa di chi l'effettua.

Art. 14. — Richiama la necessità di un regolamento di attuazione.

DISEGNO DI LEGGE

Art. 1.

Con il termine di citoaferesi si indica quel complesso di operazioni che permette di prelevare ad un soggetto i componenti cellulari (piastrine e/o globuli bianchi) di cui si ha necessità terapeutica, con immediata o contemporanea reinfusione del plasma e delle cellule non separate (globuli rossi, piastrine o leucociti).

Art. 2.

Il donatore può essere occasionale oppure periodico, secondo quanto previsto dalle leggi trasfusionali vigenti.

Art. 3.

La citoaferesi può essere di norma praticata in soggetti sani in età non inferiore a 18 anni e non superiore a 50. Solo in casi di documentata necessità ed urgenza tali limiti possono essere estesi, in ogni caso mai al disotto dei 16 anni ed oltre i 60 anni.

Il donatore dovrà essere adeguatamente informato sui rischi connessi all'aferesi e dovrà esprimere per iscritto il proprio consenso.

I minori di anni 18, per essere accettati, debbono avere il consenso del genitore esercente la patria potestà o del tutore.

Art. 4.

Nei casi in cui il donatore sia sottoposto a premedicazione farmacologica attuata per mobilizzare i granulociti neutrofili, è necessario che il consenso scritto si estenda anche all'autorizzazione all'uso della premedicazione stessa.

Art. 5.

I donatori per la citoaferesi debbono possedere i requisiti fisici previsti dagli articoli 46, 47 e 57, capo I, del decreto del Presidente della Repubblica 24 agosto 1971, n. 1256. Inoltre, prima di ogni aferesi, debbono essere sottoposti ad un attento esame anamnestico-clinico sull'apparato cardiovascolare, digestivo e linfatico.

Art. 6.

Oltre agli esami prescritti dalla legge 14 luglio 1967, n. 592, e dell'articolo 49 del relativo regolamento di esecuzione approvato con decreto del Presidente della Repubblica 24 agosto 1971, n. 1256, il donatore, prima di ogni citoaferesi, deve essere sottoposto ai seguenti controlli: esame emocromocitometrico con formula leucocitaria; conteggio delle piastrine; tempo di emorragia; tempo di protrombina; tempo di tromboplastina parziale; elettrocardiogramma; elettroforesi proteica.

Art. 7.

La citoaferesi deve essere eseguita da un medico esperto in materia trasfusionale, in ambiente separato, munito, oltre che delle necessarie apparecchiature di separazione cellulare, di attrezzature adatte alla rianimazione.

Art. 8.

La separazione cellulare viene eseguita in un centro trasfusionale regolarmente autorizzato o in strutture trasfusionali dipendenti dal centro stesso.

Art. 9.

La frequenza annuale della citoaferesi per il donatore occasionale deve essere limitata nei termini massimi della perdita totale di sangue concessa dalla legge trasfusionale (4 x 6 ml/Kg. per l'uomo; 4 x 5 ml/Kg. per la donna), tenuto conto che in ogni citoa-

feresi vi è una minima sottrazione di globuli rossi.

Art. 10.

La frequenza della citoaferesi per i donatori periodici volontari non deve essere superiore a 2 volte in un anno; in caso di particolari necessità, in circostanze immunologiche eccezionali, questa frequenza potrà essere portata a 4 volte l'anno.

Art. 11.

L'ente gestore dei centri ove viene eseguita la citoaferesi deve stipulare apposita assicurazione per gli eventuali danni di rilevanza patrimoniale alla persona del donatore in rapporto di causalità con la citoaferesi. Saranno inoltre oggetto di adeguata copertura assicurativa gli eventuali infortuni *in itinere* del donatore convocato per le operazioni di aferesi nell'ambito di due ore prima e due ore dopo. Ove il danno sia prodotto dal concorrere di fattori causali estranei all'infortunio assicurato, l'indennizzo sarà dovuto per la sola parte di danno di cui l'infortunio stesso sia la causa necessaria e senza la quale il danno non si sarebbe verificato.

Art. 12.

Il donatore deve poter usufruire, a richiesta, di due giorni di riposo retribuito dopo ogni seduta citoaferesica.

Art. 13.

Le limitazioni della presente normativa non si applicano necessariamente alle aferesi eseguite su malati a scopo terapeutico diretto, sulla base di richiesta scritta e documentata del medico curante. Le aferesi vengono comunque eseguite sotto la diretta e specifica responsabilità del direttore del centro trasfusionale.

Art. 14.

Il Ministero della sanità emanerà il relativo regolamento di attuazione entro sei mesi dalla promulgazione della presente legge.