

LA MEDICINA RIGENERATIVA: Approccio multidisciplinare

Napoli 16 aprile 2011

La medicina rigenerativa: up to date

Medicina trasfusionale

Dott. Saverio Misso

GEL - PIASTRINICO

Potente induttore della rigenerazione e della riparazione dei tessuti

La storia del gel-plt inizia con la proposta di Withaman e coll. (1997) di integrare piastrine concentrate con la colla di fibrina.

Nel 1998 viene pubblicato il famoso lavoro di Marx e coll. sull'utilizzo del gel-plt come induttore della rigenerazione ossea in campo odontostomatologico.

Withaman DH et al.: Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofacial Surg* 1997; 55:1294-1299

R.E. Marx et al.: Platelet plasma rich: Growth factors enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral med. Oral pathol*, 1998; 85:638-646.

Terapia delle ulcere cutanee croniche

- Neuropatiche
- Diabetiche
- Decubito
- Vascolare
- Traumatiche

Induce granulazione

Allevia il dolore

Chirurgia odontostomatologica

Cisti del mascellare
Esiti di apicectomia
In pazienti con difetto
di cicatrizzazione

Attività osteogenetica

Chirurgia maxillo-facciale

- Resezioni maxillo-facciale
- Fistole oro-nasali
- Ricostruzione mandibolare
- Rialzo del seno mascellare

Chirurgia oculistica

Interventi del Foro maculare
Si usano piastrine iperconcentrate

Chirurgia ortopedica

- Osteosintesi
- Resezione ossea dell'Ileo
- Artroprotesi

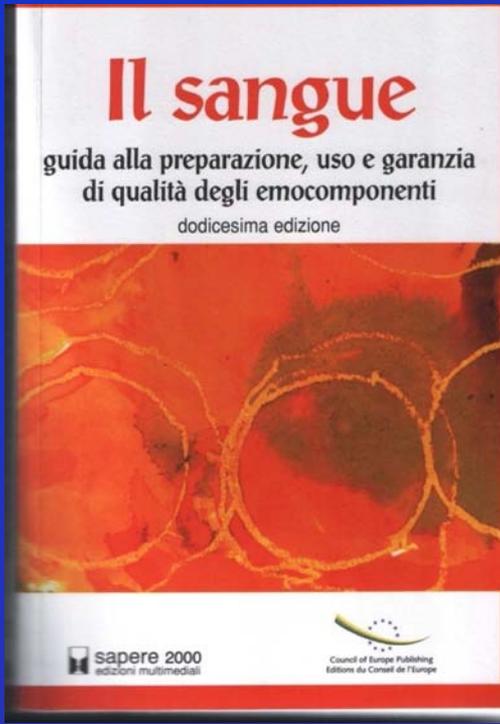
- Aumento della mineralizzazione
- Aumento della densità trabecolare dell'osso
- Osteoconduzione
- Riempimento di difetti ossei
- Riduzione di perdite ematiche

Criticità

- Standardizzazione
- Aspetti e Percorsi Organizzativi

Concentrato piastrinico

“Emocomponente derivato da sangue intero fresco (o da aferesi) che contiene la maggior parte delle piastrine in forma terapeuticamente efficace”



*Il sangue: guida alla preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti
Raccomandazione n. R (95) 15 del Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa*

Regolato da:

- Norme
- Raccomandazioni
- Indicazioni cliniche

Concentrato piastrinico

per uso “topico”:

- libere interpretazioni tecniche
- non standardizzato
- spesso non accompagnato da controlli di qualità

Modalità di applicazione:

- Unica
- Limitata a poche
- Estesa per molte settimane con una o più applicazioni a settimana
- Razionale per l'uso del gel-plt valido per una serie pressoché infinita di situazioni cliniche

Modalità di Applicazione :

- con o senza crioprecipitato
- associata a : garze grasse, lembi cutanei, colla di fibrina, cellule espanse in vitro, osso di varia natura, bioceramiche, ecc. ecc.
- a cielo aperto o a cielo coperto

Può essere utilizzato:

- in ambiente ospedaliero protetto e controllato (sala operatoria)
- in ambiente ambulatoriale ospedaliero
- in ambiente extraospedaliero convenzionato o sorvegliabile (ambulatorio privato convenzionato, ADI, ecc.)
- gli additivi usati per la gelificazione sono dei più vari (calcio; siero; trombina di varia origine, produzione, concentrazione; batroxobina; osso e sostituti ossei; ecc.)

Inoltre

Non vi è consenso sull'utilizzo di terminologia

Plasma Ricco di Piastrine

Concentrato piastrinico + crioprecipitato

Concentrato piastrinico + crioprecipitato +
trombina

Crioprecipitato + trombina

Concentrato piastrinico + trombina

Concentrato piastrinico

Standard prodotto



I livello

concentrazione PLT
(valore facilmente ottenibile e
confrontabile)

II livello

Dosaggio fattori di crescita
Fattori della coagulazione
Esame di sterilità
Conta leucociti

Definire uno standard di prodotto è
difficoltoso per:

- Molteplicità di modalità di produzione
- Dosaggio terapeutico
- Modalità di somministrazione

Ed inoltre.....

Dosaggio diretto di Growth Factors (GF)

Esecuzione complicata: il gel piastrinico è un campione biologico non contemplato nei kit per il dosaggio di GF, dove vengono considerati come campioni solo plasma o siero.

Al momento attuale, l'unico standard di prodotto è

la *conta piastrinica*

Ma quale prodotto utilizzare?

Gold standard è rappresentato dal

Gel-plt autologo

Situazioni che impediscono la produzione di gel-plt autologo

- Paziente piastrinopenico
- Accessi vascolari compromessi
- Paziente settico
- Lesione molto estese
- Paziente troppo piccolo
- Paziente positivo per HBV, HCV, HIV.

Quando il clinico, in queste condizioni, è in grado di documentare che l'utilizzo del gel potrebbe avere grandi vantaggi “quoad vitam” o “quoad functionem” rispetto al non utilizzo del gel, si ritiene che possa, con ragionevole grado di sicurezza per sé e per il paziente, accedere all'utilizzo

del gel piastrinico omologo

Restano però alcune considerazioni da fare ...

Borzini-Mazzucco in
PROGRESSI IN EMAFERESI (lezione XI corso Nazionale
aggiornamento in emaferesi); Volume XI ed SIDEM
(Catanzaro) 11-13 maggio 2006

- È necessario/utile/inutile utilizzare PRP, PLT “fresche”?
- È possibile/utile/sconsigliato utilizzare PRP, PLT “scadute” per uso infusioneale?
- È possibile utilizzare buffy-coats di 48 ore non più utile per preparare plt ad uso infusioneale (contaminazione batterica, emolisi, proteine coagulazione)
- È possibile utilizzare PRP da pool di buffy-coats integrati con Plasma Fresco Congelato (proteine della coagulazione)

- E' necessario/utile/inutile allestire PRP e Gel con crioprecipitato?
- Se si utilizza il crioprecipitato, da quale plasma va preparato ? (aferesi, frazionamento, virus inattivato, quarentato...)
- È utile rispettare la identità ABO?
- In caso di non identità ABO, è preferibile rispettare la compatibilità maggiore o minore?

Come va qualificato il prodotto? (validazione biologica convenzionale, contenuto e concentrazione piastrinica, residuo leucocitario, residuo eritrocitario, certificato di sterilità?)

Il prodotto deve essere necessariamente “fresco” o può essere aliquotato e stoccato?

- Se stoccato in aliquote di quali dimensioni?
(5-10-20-30-50...mL)
- Se stoccato congelato, quale data di scadenza?
(3 mesi a -30°C , 6 mesi a -40°C ,
1 anno a -75°C ?)
- I controlli di contaminazione vanno fatti su tutti i prodotti (o su tutte le aliquote) liberando per l'uso il prodotto solo dopo aver acquisito il referto di negatività batteriologica?

Rispettate determinate esigenze cliniche e medico-legali, il prodotto omologo può essere preparato, stoccato ed assegnato.

Tuttavia prima di validare e certificare un prodotto e un processo, è necessario definire sia i requisiti minimi richiesti al prodotto autologo, che i requisiti clinici di produzione e di sicurezza richiesti ad un prodotto omologo.

Terrasini (Pa), 28-30 maggio 2009:

Inviati a 278 SIT (100%) questionario su GEL-PLT:

- Quale prodotto veniva utilizzato
- Come veniva utilizzato
- In che modo veniva preparato;
- Su quali pazienti se ne faceva uso
- Quali patologie trattate;
- Controlli di qualità
- Tracciabilità

178 SIT (63%)

26% Non utilizza emocomponenti ad uso topico

74% Utilizza con evidente variabilità nei processi di preparazione , campi di applicazione, CQ e tracciabilità dei prodotti utilizzati

Conclusione

dall'analisi dei risultati si evince la necessità di una migliore omogeneizzazione della produzione, stoccaggio ed utilizzo degli emocomponenti ad uso topico su tutto l'ambito territoriale, pianificando se possibile l'organizzazione nella prestazione, nonché controlli periodici sulla qualità del prodotto e sulla sua tracciabilità

SIMTI, Milano, 9-12 giugno 2010:

Geremicca-Strada

E' opportuno individuare Centri di Riferimento per definire standard di II livello; inoltre sottolineano il ruolo della SIMTI nel cercare di definire la corretta nomenclatura dei prodotti ad uso topico, per proseguire con l'emanazione degli standard di ogni singolo prodotto e la emanazione delle Linee guida sul corretto utilizzo degli emocomponenti ad uso topico

Regione Campania

22 SIT:

16/22 (73%) produce ed utilizza emocomponenti
ad uso topico

6/22 (27%) non produce ed utilizza emocomponenti
ad uso topico

Regione Campania

Dei SIT che producono ed utilizzano il Gel:

HOME-MADE	14/16
Home Made + AUTOMATICO	1/16
Automatico	1/16
AUTOLOGO + OMOLOGO	15/16
Autologo	1/16
TROMBINA	14/16
CRIOPRECIPITATO	2/16

Regione Campania

Dei SIT che utilizzano il Gel:

STANDARD DI PRODOTTO

CONCENTRAZIONE DELLE PIASTRINE	100%
STERILITA' DEL PRODOTTO	100% random
PRESENZA DEI LEUCOCITI	60%
DETERMINAZIONE DEI FATTORI DI CRESCITA	0

Regione Campania

Applicazione campo Chirurgico:

Chirurgia generale	Tutti
Ortopedia	Tutti
Chirurgia speciale (mano)	Uno
Chirurgia plastica	Tutti
Oculistica	Uno
Chirurgia vascolare	Uno

Regione Campania

Applicazione campo Medico:

Terapia delle ulcere cutanee croniche

- Neuropatiche
- Diabetiche
- Decubito
- Vascolare
- Traumatiche

Percorsi/Richieste di Gel-Plt:

- Trasfusione una unità di piastrine (omologo, autologo)
- Autotrasfusione: mini prelievo per produzione Gel
- Applicazione emocomponenti ad uso topico
- Medicazioni con applicazione di emocomponenti

Competenze e tariffe

**Nessun riconoscimento tranne che per un solo
SIT**

Poiché autologo automatico, l'applicazione viene riconosciuta come prestazione professionale ed una parte degli introiti vengono riutilizzati per l'acquisto di kits

Centro Regionale Sangue (CRS)

- Emanare linee guida;
- Compito di raccogliere dati relativi ai risultati ottenuti con utilizzo di emocomponenti di uso topico per consentire monitoraggio dell'efficienza del trattamento;
- Controlli

Livello Regionale: Aspetti tecnici

Pianificazione dell'organizzazione delle
prestazioni

**La normativa di riferimento può essere solo
quella regionale che stabilisca :**

chi

dove

come

quando

LIVELLO STATALE

- **E' indispensabile stabilire un prezzo unitario di cessione dei singoli prodotti per gli scambi Interregionali**
- **Il prezzo per gli scambi interregionali deve essere a mL di prodotto indipendentemente dalla tecnologia adottata?**

LIVELLO NAZIONALE

Legge 219/05 e dei D.M. 03/03/05 e D.M. 01/09/95:

Servizio Trasfusionale ha un ruolo preciso di riferimento operativo e di governo sulla produzione e distribuzione degli emocomponenti per uso topico

E' necessario:

che la materia venga regolamentata, a livello regionale, con apposite convenzioni tra le Aziende Sanitarie, sede di struttura Trasfusionale e le altre strutture sanitarie, secondo i principi indicati nel **D.M. 01/09/95** (“Disciplina di rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche o private accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche”)

Tale Decreto prescrive che la convenzione regolante i rapporti tra le strutture pubbliche dotate di Servizio Trasfusionale e le altre, debba disciplinare

“Tutte le attività connesse all’assegnazione, conservazione e distribuzione di sangue umano e dei suoi componenti, al sistema urgenza/emergenza e all’attività di Medicina Trasfusionale”

In linea con quanto sopra, **Regione Lombardia nel 2009 (24/02/'09)** ha formulato un'interessante bozza di convenzione tipo, per la **produzione di emocomponenti ad uso topico ai sensi del D.M. del 01/09/'95.**

Tale convenzione precisa e delinea la pratica applicazione dei trattamenti topici con emocomponenti presso strutture sanitarie extra-ospedaliere e/o ambulatoriali

Tale proposta convenzionale della Regione Lombardia appare, quindi, un utilissimo esempio applicativo, per garantire a tutti i pazienti le medesime chances di un trattamento il più concretamente utile ed aggiornato e che può proporre elementi di innovazione terapeutica di notevole rilievo clinico, umano e sociale.

Tariffario



REGIONE UMBRIA
BOLLETTINO UFFICIALE
n. 23 del 26 maggio 2010
Piano Regionale Sangue

Tabella A

Tariffe emocomponenti ad uso topico (€) da donazione omologa (da sacca quadrupla 400/450ml di sangue intero)

1) PRP (ogni 3 ml) = 15,50 €

2) Crioprecipitato (ogni 3 ml) = 3,00 €

3) Trombina (1ml) = 2,00 € Supplemento ordinario n. 1 al «Bollettino Ufficiale» - serie generale - n. 23 del 26 maggio 2010 43

Tabella B

Tariffe emocomponenti ad uso topico (€)
da donazione autologa

1.a Gel piastrinico + Colla di fibrina da predeposito (100 ml prodotto finale) = 210,00 €

1.b PRP da singola sacca per 45 ml = 150,00 €

1.c Trombina da singola sacca 10 ml = 10,00 €

1.d Crioprecipitato da singola sacca 45 ml = 50,00 €

2.a PRP da singola sacca per 10 ml = 120,00 €

2.b Trombina da singola sacca 1ml = 3,20 €

2.c Crioprecipitato da singola sacca 10 ml = 50,00 €

3.a Gel piastrinico + colla di fibrina da aferesi (66 ml prodotto finale) = 310,50 €

3.b PRP da singola sacca per 30 ml = 250,50 €

3.c Trombina da singola sacca 6ml = 10,00 €

3.d Crioprecipitato da singola sacca 30ml = 50,00 €

4. PRP (per infiltrazione e/o collirio autologo) da provetta certificata (ogni 3 ml) = 150,00 €

5. Gel piastrinico (PRP) con sistema dedicato, da sangue intero 6 ml = 706,80

Regione Piemonte

Bollettino Ufficiale n. 08 del 26 / 02 / 2004

Deliberazione della Giunta Regionale 26
gennaio 2004, n. 53-11600

- Gel Piastrinico da provetta euro 80,00
- Gel Piastrinico da unità di
sangue euro 180,00
- Gel Piastrinico da unità di PLT da
plasmapiastrinoafersi euro 300,00

Regione Sicilia

26 NOVEMBRE 2004 - N. 51

Colla di fibrina (plasma da aferesi)	174,76
Colla di fibrina (plasma da scomposizione)	57,00
Colla di fibrina (plasma da aferesi multicomponent)	89,00
Gel piastrinico da provetta (fino a 30 ml)	160,00
Gel piastrinico da sacca di sangue intero (30-100 ml)	360,00
Gel piastrinico da plasma - piastrinoaferesi (>100 ml)	600,00

Regione Campania

