

TRANSFUSION

RICERCA ORIGINALE

Open Access

Concentrati di globuli rossi nel sangue del cordone ombelicale per trasfusione neonatale pretermine: approfondimenti dal trial multicentrico BORN

[Claudio Pellegrino](#), [Patrizia Papacci](#), [Carlo Dani](#), [Francesco Cresi](#), [Giulia Remaschi](#), [Giulia Ansaldo](#), [Carmen Giannantonio](#), [Maria Francesca Campagnoli](#), [Barbara Vania ...](#) [Vedi tutti gli autori](#)

Prima pubblicazione: 29 aprile 2026

<https://doi.org/10.1111/trf.70241> Identificatore di Oggetto Digitale (DOI)

visualizza metriche

SEZIONI



PDF

CITE

STRUMENTI

CONDIVIDI

Abstract

Contesto

Lo studio BORN ha suggerito che l'uso di globuli rossi del sangue cordonale (CB-RBC) per trasfondere gravemente neonati predefiniti migliora significativamente gli esiti clinici rispetto ai RBC standard da donatore adulto (A-RBC).

Progettazione e metodi dello studio

Lo studio illustra la produzione del concentrato CB-RBC e la gestione delle scorte in nove banche CB partecipanti allo studio BORN. I requisiti di qualità erano quelli stabiliti dalla regolamentazione europea

per i concentrati di globuli rossi impoveriti di leucociti in soluzione additiva. È stato riportato il tasso di conformità tra i centri.

Risultati

Durante lo studio BORN, sono state processate 451 unità CB-RBC e 107 trasfuse a 69 pazienti nel braccio di intervento. Tuttavia, per 67 richieste di trasfusione, non erano disponibili unità CB-RBC compatibili e sono stati somministrati globuli rossi per adulti. L'inventario CB-RBC comprendeva una piccola frazione delle unità CB raccolte durante il periodo dello studio, suggerendo che molti non hanno raggiunto la soglia di volume definita dal protocollo di 67 mL al momento della raccolta. I risultati del controllo qualità hanno mostrato che l'84,0% delle unità ha raggiunto livelli di ematocrito target (Htc) (50–70%), con tassi di successo più elevati nei centri che elaborano più unità CB. Tutti i centri rispettarono gli standard di qualità, mantenendo i leucociti residui sotto 1×10^6 e emolisi di stoccaggio terminale sotto lo 0,8% in oltre il 90% dei casi. La disponibilità di CB-RBC era significativamente limitata dal tempo necessario per i risultati dei test batterici e dalla necessità di irradiazione γ .

Discussione

Questi dati suggeriscono che la produzione standardizzata di CB-RBC è riproducibile. Inoltre, estendere la conservazione CB-RBC a 21 giorni potrebbe massimizzare l'utilità dell'inventario.

Abbreviazioni

- **A-RBC** • Globuli rossi di donatore adulto
- **BPD** • Displasia broncopulmonare
- **CB** • Sangue del cordone umbilicale
- **CB-RBC** • sangue del cordone rosso
- **ELGAN** • neonati di età gestazionale estremamente bassa
- **HbA** • Emoglobina adulta
- **HbF** • Emoglobina fetale
- **RBC** • Globuli rossi
- **ROP** • Retinopatia della prematurità

1 INTRODUZIONE

La ricerca clinica sulla trasfusione neonatale ha recentemente messo in discussione il dogma preesistente che guida l'amministrazione dei prodotti ematici. Soprattutto nel contesto clinico della prematurità, la mancanza di evidenze sull'impatto benefico dell'uso abbondante di prodotti ematici ha portato a una riduzione delle soglie di trasfusione sia per i globuli rossi (RBC) sia per i concentrati di piastrine, mentre oggi sono riconosciute alcune indicazioni per la somministrazione del plasma.¹⁻⁴ Allo stesso modo, un corpo crescente di prove ha stabilito un collegamento tra trasfusioni e risultati peggiori. Tra i meccanismi patogenetici sottostanti, lo stress ossidativo trasmesso dagli stessi prodotti ematici sembra essere implicato.⁵ Una delle conseguenze della trasfusione di globuli rossi nei neonati in età gestazionale estremamente bassa (ELGAN) è la sostituzione non fisiologica dell'emoglobina fetale (HbF) con quella adulta (HbA).⁶ Trasfusioni ripetute di globuli rossi aumentano in modo anomalo i livelli di HbA e, a causa della minore affinità con l'ossigeno dell'HbA, a livello cellulare si comporta una sfida iperossica.⁷ Questo processo probabilmente peggiora il decorso clinico delle cosiddette "malattie correlate allo stress ossidativo", un gruppo di condizioni tipicamente osservate in questi fragili pazienti dotati di una risposta antiossidante compromessa.⁸

In uno studio condotto nel 2015, abbiamo dimostrato la fattibilità di trasfondere neonati pretermine con concentrati di globuli rossi ottenuti da un'unità allogenea solidaria donata di sangue cordonale

(CB).⁹ Successivamente, nello studio CB-Trip proof-of-concept, abbiamo dimostrato che i concentrati di CB-RBC aumentano la concentrazione di Hb senza influenzare i livelli fisiologici di HbF.¹⁰ Infine, nel successivo studio BORN, abbiamo scoperto che la trasfusione di ELGAN con CB-RBC nei primi anni di vita postnatale riduce l'incidenza di forme più gravi di retinopatia della prematurità (ROP)¹¹ e displasia broncopolmonare (BPD),¹² le malattie correlate allo stress ossidativo più frequenti che possono influire negativamente sulla qualità della vita a lungo termine di questi pazienti.¹³

Durante gli studi sopra menzionati, abbiamo perfezionato i metodi per trasformare intere unità CB in concentrati di RBC, per stabilire il volume minimo di unità processabili e massimizzare il recupero di massa dei RBC anche da unità a basso volume. Inoltre, lo studio BORN ci ha posto la sfida di ottenere standard riproducibili tra le diverse banche CB distribuite nel territorio nazionale. Considerando che opera solo una banca CB per regione, dati operativi multicentrici comparabili sono essenziali per supportare la traduzione clinica di questa strategia di trasfusione. Questo manoscritto si concentra sulla fattibilità produttiva e sull'implementazione operativa di un inventario CB-RBC per i pazienti nello studio BORN. Le informazioni fornite possono rappresentare un modello per futuri studi sulle trasfusioni CB-RBC, nonché la base per l'implementazione di questo approccio rivoluzionario nella pratica clinica.

2 MATERIALI E METODI

2.1 Progettazione dello studio

Il disegno dello studio e i risultati sono già stati riportati.^{13, 14} In breve, BORN è stato uno studio clinico prospettico, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato, che ha arruolato neonati pretermine partoriti in età gestazionale (GA) compresa tra 24 + 0 e 27 + 6 settimane. I pazienti sono stati reclutati in otto Unità di Terapia Intensiva Neonatale (NICU) e le unità CB sono state fornite da nove banche CB appartenenti alla Rete Italiana delle Banche del Sangue del Cordone. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS (ID 4364, Prot. N. 003590/21) e di tutti i centri partecipanti ed è stato registrato al <https://clinicaltrials.gov> (NCT05100212). Le pazienti sono state randomizzate 1:1 per ricevere fino a 29 + 6 settimane di età post-mestruale (PMA) sia globuli rossi da donatore adulto (A-RBC, braccio di controllo) sia CB-RBC allogenici (braccio di intervento). Se non erano disponibili unità CB-RBC compatibili, venivano somministrate unità A-RBC. Dopo 29 + 6 settimane di PMA, tutti i pazienti hanno ricevuto i globuli rossi A. Sia le unità A-RBC che CB-RBC sono state abbinare per gli antigeni del gruppo sanguigno ABO/RhD e γ -irradiate alla distribuzione. La randomizzazione è stata effettuata nelle banche del sangue tramite lo strumento Research Electronic Data Capture (REDCap) (RRID:SCR_003445) ospitato presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS (<https://redcap-irccs.policlinicogemelli.it/>). L'allocazione del braccio non era visibile ai neonatologi. Per mantenere l'accecamento, gli A-RBC e i CB-RBC sono stati distribuiti nello stesso tipo di sacchi. L'esito primario era il tasso di ROP grave (definita come ROP stadio 3 o superiore nella zona I o II e/o presenza di malattia positiva) alla dimissione o a 40 settimane di PMA, a seconda di quale si verificasse per primo.

2.2 Raccolta e trattamento CB-RBC

La Figura 1 riassume il flusso delle unità CB dalla raccolta alla trasfusione o allo scarto. L'idoneità alla donazione è stata definita secondo il regolamento italiano sulla donazione di cellule staminali ematopoietiche per CB. Durante la consulenza pre-donazione, le coppie sono state informate che le unità CB ritenute inadatte al trapianto potevano essere processate in concentrati di globuli rossi e utilizzate per trasfondere neonati pretermine arruolati nello studio BORN. Una minoranza delle banche CB adottò un modulo di consenso specifico, mentre la maggior parte dei Comitati Etici locali ritenne adeguato il consenso informato nazionale, poiché comprendeva l'uso di unità di sangue di cordone non adatte al trapianto. Le unità CB sono state raccolte in 30 mL di CPD. I criteri per la lavorazione nei concentrati di globuli rossi erano (1) contenuto totale di cellule nucleate $<1,2 \times 10^9$ cellule e nessun altro criterio che possa impedire l'uso del trapianto secondo la normativa italiana (cioè, storia materna o paterna di cancro, malattie autoimmuni ereditarie o genetiche, malattie infettive durante la gravidanza)¹⁵; (2) volume >67 mL con Hct $>32\%$; (3) nessun coagulo o plasma emolitico; (4) test diretto

antiglobulina negativo; e (5) raccolta effettuata entro 44 ore prima della lavorazione. Il personale responsabile dell'elaborazione è stato adeguatamente formato prima dello studio. Tutte le unità venivano conservate a 2–6°C fino alla lavorazione, che comprendeva (a) la filtrazione del sangue totale attraverso i filtri BioR Flex (Fresenius Kabi) e la raccolta del sangue filtrato nella borsa del Sistema di Stoccaggio CompoFlex 4F RCC; (b) centrifugazione del sangue filtrato a 2979g, per 10 minuti, a temperatura ambiente; (c) la frazionazione con il separatore di celle Compomat G5 (Fresenius Kabi) con due diversi programmi predefiniti a seconda che il volume post-filtrazione fosse < o >80 mL; (d) il recupero e la sospensione dei globuli rossi in soluzione additiva salina, adenina, glucosio, mannitolo (SAG-M) in un rapporto 2:1. Gli standard di qualità per i CB-RBC erano gli stessi stabiliti dalla normativa europea per i concentrati di globuli rossi impoveriti di leucociti in soluzione additiva e includevano il contenuto residuo di leucociti dopo la filtrazione <math>< 10^6</math> cellule (come valutato tramite citometria a flusso secondo le procedure standard del centro), HCT 50–70%, e tasso di emolisi di immagazzinamento finale <math>< 0,8\%</math> del contenuto iniziale di Hb in almeno il 90% delle unità testate.¹⁶ Dopo la lavorazione, tutti i concentrati di CB-RBC sono stati analizzati per la contaminazione batterica e fungina, utilizzando bottiglie di emeniocoltura pediatrica Bact/Alert e un sistema di rilevamento automatico (Biomérieux, Marcy-l'Etoile, Lione, Francia), e conservati a una temperatura tra 2 e 6°C. I criteri per il rilascio erano: sierologia negativa per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV) e sifilide, test negativo degli acidi nucleici per HIV, HBV e HCV su campioni di plasma materno raccolti al momento del parto, e test microbiologico negativo. La durata massima di conservazione era di 14 giorni per consentire l'irradiazione γ .¹⁶ Sono state utilizzate unità non trasfuse per valutare il livello di emolisi di stoccaggio finale (Figura 1).

Cord Blood Red Cells, Leukocyte-depleted, in additive solution (CB-RBCs)

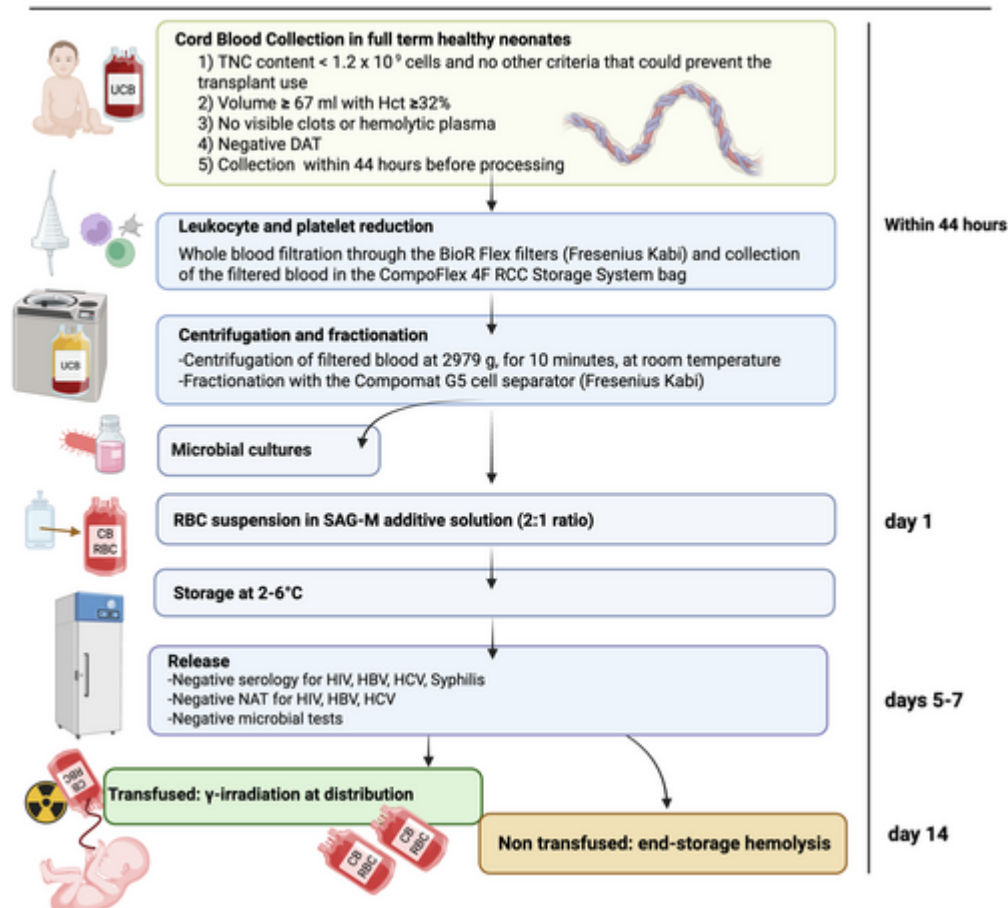


FIGURA 1

Visualizzatore di figure si aprePowerPoint

Principali parametri di idoneità adottati nello studio BORN per la trasformazione delle unità CB in concentrati di RBC. La lavorazione è stata effettuata entro 44 ore dalla ritiro. Dopo la leucodeplezione e la centrifugazione, sono stati utilizzati aliquote di globuli rossi e plasma per test di coltura batterica e fungina. I globuli rossi venivano sospesi in soluzione additiva SAG-M e conservati a 2–6°C (giorno 1). Le unità CB-RBC sono state rilasciate dopo che i test microbici sono risultati negativi (giorno 5–7), e le

unità sono state trasfuse entro il giorno 14 per consentire l'irradiazione γ . Le unità non utilizzate per la trasfusione sono state impiegate per valutare il tasso di emolisi di stoccaggio finale. CB, sangue del cordone; SAG-M, soluzione salina, adenina, glucosio, manitolo; RBC, globuli rossi.

2.3 Raccolta dati

I dati sono stati raccolti in REDCap in un eCRF dedicato. Sono stati registrati i parametri alla raccolta (data e ora, volume, emocromo cellulare completo [CBC], tipizzazione ABO/Rh), durante la lavorazione (data e ora, volume concentrato dei globuli rossi, emocromo, leucociti residui, emoglobina libera) e alla fine della conservazione (emocromo completo, emoglobina libera).

2.4 Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come mediana e intervallo relativo dal 25° al 75° percentile (intervallo interquartile [IQR]), e le variabili categoriche come proporzioni (n , %). Per le differenze tra i gruppi venivano utilizzati il test esatto di Fisher per le variabili categoriche e il test *Mann-Whitney U* per le variabili continue. La correlazione era espressa dal coefficiente di correlazione di Spearman o Pearson, a seconda del caso (r). Sono stati applicati test bilaterali e il livello statistico di significatività è stato fissato a 0,05. Sono state effettuate misurazioni di controllo qualità su sottoinsiemi di unità. Tutti i dati disponibili sul controllo qualità sono stati inclusi senza imputazione di dati mancanti e i risultati sono stati riportati in base al numero di unità testate. Sono stati utilizzati il Software Statistico NCSS10 2015 (NCSS, LLC., Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/ncss](https://www.ncss.com/software/ncss)) e GraphPad Prism versione 10.0.0 (GraphPad Software, Boston, Massachusetts, [USA, www.graphpad.com](https://www.graphpad.com)).

3 RISULTATI

3.1 Inventario CB-RBC e impatto sulla gestione dello studio

Lo studio BORN è iniziato a dicembre 2021 e si è concluso a dicembre 2024. Durante il periodo di studio triennale, sono state prodotte 451 unità CB-RBC da nove banche CB. Un totale di 18 unità (3,9%) è stata trovata positiva ai test microbici e quindi non sono state rilasciate: il tasso di positività tra i centri variava dallo 0% al 10,3% ($p < 0,001$ a χ^2 test). Il numero di unità processate era solo una piccola frazione rispetto a quelle delle 5467 unità raccolte negli stessi siti durante il periodo di studio (dati della Rete Italiana del Sangue Cordonale disponibili al <https://www.centronazionale sangue.it/rapporti-di-attivita-delle-banche-sco/>) (Figura 2): la proporzione media di unità CB raccolte processate nei CB-RBC era dell'8,4% (IQR 6,0–10,6), con un'elevata variabilità tra i centri, che variano dal 2,7% al 18,9% ($p < 0,001$ a χ^2 test). Questo risultato poteva essere spiegato solo in parte dalla decisione di dare priorità alle unità dei gruppi O per la frazionazione (70,5%, Tabella 1). Il numero di unità processate era proporzionale al numero di unità CB raccolte presso la banca CB ($r = 0,742$, Figura 3A) e dei pazienti arruolati nella corrispondente NICU ($r = 0,757$, Figura 3B).

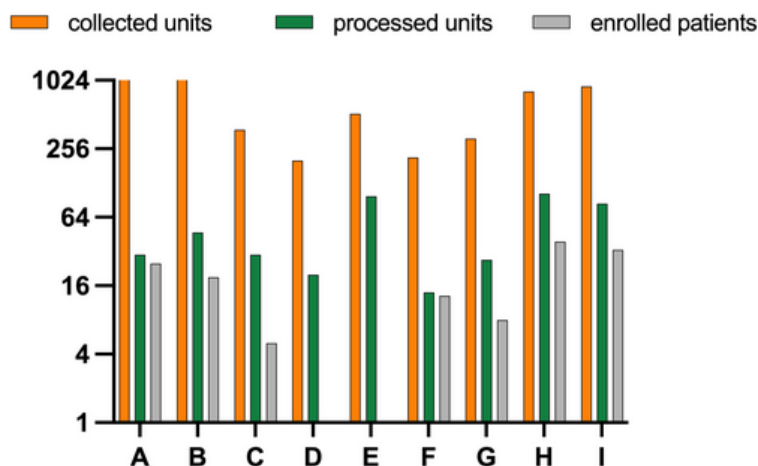


FIGURA 2**Visualizzatore di figure si apre PowerPoint**

Numero totale di unità di sangue del cordone ombelicale raccolte nelle banche partecipanti, numero di unità processate in concentrati CB-RBC per lo studio BORN e numero di pazienti arruolati nelle corrispondenti NICU, quando presenti. I dati sono forniti su una scala logaritmica di base 2. CB-RBC, sangue del cordone-globuli rossi; NICU, unità di terapia intensiva neonatale.

TAVOLO 1. Parametri delle 451 unità di sangue del cordone raccolte e processate nelle 9 banche del sangue partecipanti allo studio BORN.

	A		B		C		D	
	N 30		N 47		N 30		N 20	
Volume, mL	89.0 (81.7–99.3)		103.0 (95.0–118.0)		88.5 (69.5–115.5)		94.0 (83.8–102.8)	
Hct, %	36.2 (34.3–37.8)		34.6 (32.9–36.3)		35.7 (33.9–37.1)		37.1 (34.7–38.7)	
Massa del globulo rosso, mL	32.0 (28.7–37.2)		37.0 (32.0–42.0)		32.5 (24.5–41.5)		33.0 (30.2–39.2)	
Hb, g/dL	11.3 (10.9–12.0)		11.4 (10.6–12.0)		11.3 (10.8–11.7)		11.9 (11.0–12.6)	
Leucociti, 10 ⁹ /L	11.1 (10.1–13.0)		9.3 (7.7–10.9)		10.1 (9.6–12.8)		9.4 (7.2–11.6)	
Piastrine, 10 ⁹ /L	220 (191–260)		202 (178–224)		221 (201–255)		195 (160–243)	
Conformi al volume di partenza ^a	30 (100)		47 (100)		24 (80)		20 (100)	
Positivo ai test microbici	0 (0)		1 (2.3)		3 (10.3)		0 (0)	

Unità tipizzate	N 30	N 47	N 30	N 20	N 98	N 10	N 25	N 75
O positivo	20 (66.7)	35 (74.5)	16 (53.3)	7 (35.0)	65 (67.7)	4 (40.0)	9 (36.0)	49 (65.3)
O negativo	3 (10)	6 (12.8)	4 (13.3)	1 (5.0)	6 (6.3)	0 (0)	1 (4.0)	9 (12.0)
Un punto positivo	7 (23.3)	5 (10.6)	7 (23.3)	7 (35.0)	17 (17.3)	4 (40.0)	7 (28.0)	8 (10.7)
Un negativo	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (5.0)	5 (5.1)	1 (4.0)	4 (16.0)	3 (4.0)
B positivo	0 (0)	0 (0)	2 (6.6)	2 (10.0)	4 (4.1)	0 (0)	3 (12.0)	5 (6.7)
B negativo	0 (0)	1 (2.1)	0 (0)	2 (10.0)	0 (0)	1 (10.0)	1 (4.0)	1 (1.3)

- Abbreviazioni: Hb, emoglobina; HTC, ematocrito; globuli rossi, globuli rossi; GB, globuli bianchi.
- ^a Per essere idonei alla frazionazione, le unità di sangue del cordone ombelicale dovrebbero avere un volume iniziale di >67 mL con un ematocrito >32%. I dati sono espressi come mediana (intervallo dal 25° al 75° percentile) o *n* (%).

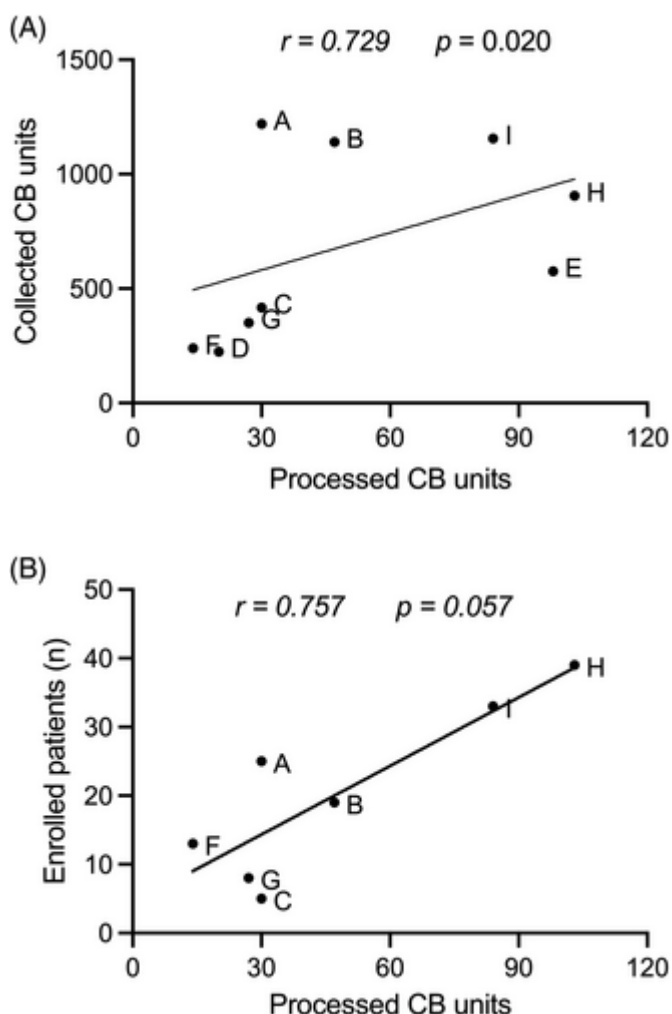


FIGURA 3

[Visualizzatore di figure si apre PowerPoint](#)

Numero di unità di sangue del cordone umbilicale processate in diversi centri. (A) Correlazione con il numero di unità raccolte nelle banche del sangue del cordone. (B) Correlazione con il numero di pazienti arruolati nell'unità di terapia intensiva neonatale corrispondente.

Durante lo studio, un totale di 458 unità di globuli rossi sono state trasmesse a 118 su 142 pazienti arruolati: da 240 a 60 neonati nel braccio di controllo e da 218 a 58 pazienti nel braccio di intervento. In particolare, 431 (94,1%) trasfusioni sono state somministrate prima delle 32 settimane di età, e 402 (87,8%) prima delle 30 settimane. In totale, 351 trasfusioni erano A-RBC e 107 CB-RBC. Le unità CB sono state rilasciate a un'età mediana di 7 giorni (IQR 5–11) e sono state irradiate alla distribuzione. Per quanto riguarda le trasfusioni somministrate prima delle 30 settimane di età, che hanno segnato la fine del periodo di intervento, i pazienti del braccio sperimentale hanno ricevuto 80 CB-RBC e 67 unità A-RBC. Questi ultimi sono stati somministrati perché al momento della richiesta di trasfusione non erano disponibili unità CB-RBC, nonostante il gran numero di unità processate. Come riportato, gli esiti dello studio BORN sono stati significativamente influenzati da queste deviazioni del protocollo.¹³ Infatti, 24 (42,8%) su 56 pazienti valutabili nel gruppo di intervento hanno ricevuto anch'essi A-RBC, spiegando l'incidenza simile di retinopatia grave nell'analisi intenzionale-a-trattare.¹³

3.2 Caratteristiche principali delle unità CB e parametri di qualità dei concentrati CB-RBC

La Tabella 1 illustra le caratteristiche delle 451 unità CB alla raccolta e la loro distribuzione di tipizzazione ABO/Rh. Il volume mediano alla raccolta era di 90 mL (IQR 76–102), HCT 36,2 (IQR 34,3–38,5) e concentrazione di Hb 11,4 g/dL (IQR 10,8–12,2). Un totale di 437 unità (96,9%) ha soddisfatto i

criteri di volume e Hct definiti dal protocollo (volume >67 mL ed ematocrito [Hct] >32%), e 14 (3,1%) no, con una distribuzione diversa tra i centri ($p < 0,001$ a χ^2 test).

La leucodeplezione veniva eseguita filtrando intere unità CB prima della frazionazione. Il filtro BioR Flex, commercializzato per i concentrati di globuli rossi, è stato utilizzato a questo scopo grazie alle sue dimensioni più ridotte rispetto ai filtri del sangue intero. Inoltre, i dati preliminari hanno mostrato che ha portato a un recupero di massa dei globuli rossi migliore rispetto al filtraggio dei concentrati di RBC, come avevamo fatto in studi precedenti.^{11, 12} Prima dell'inizio dello studio, l'uso off-label del filtro BioR Flex è stato convalidato presso il centro di coordinamento e i risultati sono riassunti nella Tabella 2. Un totale di 40 unità CB con un volume mediano di 78 mL (IQR 69–94) e un HCT mediano del 37,3% (IQR 34,7–39,2) sono stati filtrati in un tempo medio di 3,8 minuti (IQR 3,6–4,3). La filtrazione ha prodotto una perdita volumetrica mediana del 27% (IQR 23–32), con un volume mediano post-filtrazione di 58 mL (IQR 48–73) (Tabella 2). Il recupero della massa dei globuli rossi è stato del 72,3% (IQR 67,0–77,1). La leucodepletimento è stata valutata tramite citometria a flusso dei globuli bianchi residui (GBC) in 31 unità CB. I risultati hanno mostrato una riduzione del 99,9% (IQR 99,9–99,9) del contenuto di globuli globuli (WBC) e un residuo mediano per unità di $0,014 \times 10^6$ WBC (IQR 0,005–0,036). In totale, 30 delle 31 unità valutate (96,8%) nel protocollo di validazione avevano un residuo di globuli globuli $<1 \times 10^6$ (Tabella 2). La filtrazione ha inoltre portato a una sostanziale riduzione del contenuto piastrinico, rimuovendo l'88,8% (IQR 84,1–90,7) delle piastrine iniziali.

TAVOLO 2. Validazione pre-studio della leucodeplezione.

	Unità CB
	N 40
Volume di prefiltrazione, mL	77.1 (70.4–94.3)
Pre-filtrazione Hct, %	37.3 (34–7-39.2)
Massa dei globuli rossi pre-filtrazione, mL	29.0 (24.8–34.3)
Globuli bianco di pre-filtrazione, 10 ⁶ /unità	754 (606–998)
PLT di prefiltrazione, 10 ⁹ /unità	17.4 (14.4–20.7)
Volume post-filtrazione, mL	55.7 (47.6–72.9)
Perdita di volume, %	27.3 (22.9–32.0)
Hct post-filtrazione, %	36.0 (34.2–38.9)
Massa dei globuli rossi post-filtrazione, mL	21.0 (16.7–27.2)
Recupero di massa dei globuli rossi, %	72.3 (67.0–77.1)
WBC post-filtrazione, 10 ⁶ /unità ^a	0.014 (0.005–0.036)
Rimozione dei WBC, % ^a	99.9 (99.9–99.9)
Conformi per i WBC residui ^a	30 (96.8)
PLT post-filtrazione, 10 ⁹ /unità	1.8 (1.4–2.9)
Rimozione del PLT, %	88.8 (84.1–90.7)

- Abbreviazioni: CB, sangue del cordone; HTC, ematocrito; globuli rossi, globuli rossi; GB, globuli bianchi.

- ^a Dati relativi a 31 unità CB. I dati sono espressi come mediana (intervallo dal 25° al 75° percentile) o *n* (%).

La Tabella 3 illustra i principali parametri dei concentrati di globuli rossi frazionati durante lo studio BORN. Tutte le unità sono state processate entro 44 ore dalla prelievo, con un intervallo mediano di 26,0 ore (IQR 20,4–35,8). I concentrati di globuli rossi avevano un volume mediano di 39 mL (IQR 30–50), un Hct mediano di 56,1 (IQR 52,3–59,4) e un contenuto mediano di Hb per unità di 6,8 g (IQR 5,2–8,5). Il recupero di massa dei globuli rossi nei concentrati di globuli rossi era il 64,6% (IQR 58,4–72,0) della massa iniziale dei globuli rossi ed era leggermente correlato al volume ($r = 0,099$, $p = 0,039$) e alla massa dei globuli rossi ($r = 0,111$, $p = 0,021$) al momento della raccolta. Come previsto, il volume dei concentrati di CB-RBC era proporzionale al volume al momento della raccolta ($r = 0,705$, $p = 0,001$), al valore iniziale di Htc ($r = 0,348$, $p = 0,001$) e alla massa dei RBC ($r = 0,747$, $p < 0,001$). Analogamente, il contenuto finale di Hb dei concentrati CB-RBC era proporzionale al volume dell'unità alla raccolta ($r = 0,705$, $p < 0,001$), al valore di Htc ($r = 0,348$, $p < 0,001$), alla massa dei globuli rossi ($r = 0,783$, $p < 0,001$) e al contenuto di Hb ($r = 0,793$, $p < 0,001$).

TAVOLO 3. Elaborazione dei dati e controlli di qualità delle unità CB-RBC prodotte durante lo studio BORN.

	A	B	C	D
	(n 30)	(n 47)	(n 30)	(n 20)
Raccolta moduli intervalli, ore	30.5 (20.7–38.8)	28.3 (26.0–30.4)	25.8 (24.0–32.6)	22.6 (19.0–26.0)
Volume CB-RBC, mL	39.5 (30.7–48.5)	44.0 (34.0–50.0)	53.0 (44.5–61.0)	35.0 (28.0–42.0)
Hct, %	57.6 (54.2–60.7)	58.0 (56.0–59.5)	47.5 (44.3–52.7)	57.0 (53.0–61.0)
Massa del globulo rosso, mL	22.0 (18.0–27.5)	25.0 (20.0–29.0)	27.0 (20.0–32.0)	20.5 (15.0–26.0)
Recupero di massa dei globuli rossi, %	68.6 (63.4–75.7)	65.8 (62.2–69.6)	84.4 (69.3–96.2)	57.5 (48.0–67.0)
Hb/unità, g	6.9 (5.5–8.6)	8.2 (6.4–9.4)	8.3 (6.2–10.3)	6.4 (5.0–8.0)
Piastrine, 10 ⁹ /unità	2.3 (1.3–3.3)	3.9 (2.7–5.1)	2.3 (0.8–4.1)	1.6 (0.8–2.4)
Rimozione delle piastrine, %	87.4 (83.9–91.5)	82.5 (77.9–85.5)	87.8 (82.9–94.7)	90.4 (87.0–93.8)
Conformi ai valori Htc ^a	29 (96.7)	47 (100)	10 (33.3)	18 (90)
Conformi per i WBC residui	30/30 (100)	45/46 (97.8)	29/29 (100)	20/20 (100)
Emolisi in fase terminale	0.23 (0.01–0.47)	0.24 (0.17–0.35)	0.39 (0.31–0.63)	0.51 (0.31–0.71)
Conforme/testato per l'emolisi di stoccaggio finale ^a	10/10 (100)	7/8 (87.5)	20/22 (90.9)	16/17 (94.1)

- **Nota:** Solo le unità CB raccolte <44 ore erano idonee alla frazionazione. I dati sono espressi come mediana (intervallo dal 25° al 75° percentile) o *n* (%).
- **Abbreviazioni:** CB-RBC, globuli rossi del sangue del cordone; Hb, emoglobina; HTC, ematocrito; NA, non valutato; NR, non segnalato; GB, globuli bianchi.
- ^a I requisiti di qualità per i CB-RBC includevano Htc tra il 50% e il 70%, globuli rossi residui <10⁶ per unità, e tasso di emolisi dopo 14 giorni di stoccaggio inferiore allo 0,8% dell'Hb iniziale nel 90% delle unità valutate.

Il contenuto di piastrine nei concentrati di CB-RBC era di $1,9 \times 10^9$ /unità (IQR 0,9–3,7), confermando che quasi il 90% del contenuto iniziale di piastrine è stato rimosso dopo la filtrazione. L'intervallo tra la raccolta e la lavorazione sembrava influenzare il tasso di riduzione delle piastrine, con una diminuzione maggiore dopo una conservazione più lunga ($r = 0,153$, $p = 0,001$).

Per quanto riguarda i requisiti di qualità del concentrato di RBC, 379 delle 451 (84,0%) unità CB-RBC avevano valori di HCT in post-elaborazione compresi tra il 50% e il 70%, con tassi di conformità significativamente diversi tra i centri ($p < 0,001$ a χ^2 test). I centri con attività di volume più elevato hanno prodotto unità CB-RBC con valori di Hct significativamente più alti ($r^2 = 0,05$ all'analisi di regressione lineare tra unità processate e valori Hct dei CB-RBC prodotti, $p < 0,001$), suggerendo che le prestazioni dei centri potrebbero essere migliorate ampliando la pratica. Le unità CB che non soddisfacevano i criteri definiti dal protocollo al momento della raccolta (volume >67 mL e Htc $>32\%$) produssero più frequentemente concentrati di CB-RBC con Htc basso (64,3% dei CB-RBC con Htc $<50\%$ vs. 12,6% tra le unità conformi, $p < 0,001$). In tutti i centri, oltre il 90% delle unità CB-RBC testate presentava globuli globuli rossi residui $<1 \times 10^6$ senza differenze tra loro ($p = 0,606$ a χ^2 test). Analogamente, il tasso di emolisi di stoccaggio finale era inferiore allo 0,8% del contenuto iniziale di emoglobina in 117 delle 123 (94,3%) unità indagate, senza differenze tra i centri ($p = 0,251$ a χ^2 test). Il tasso di emolisi di stoccaggio finale non era correlato alle caratteristiche delle unità, inclusi il volume di CB, l'intervallo tra la raccolta e la lavorazione, il volume unitario di CB-RBC, il contenuto di Hb e le piastrine residue e i globuli globuli chiari.

4 DISCUSSIONE

La logica dello studio BORN rivoluziona l'approccio alla terapia trasfusionale dei neonati estremamente prematuri.¹³ Il concetto centrale è garantire che i livelli fisiologicamente elevati di HbF persistano in questi pazienti, anche dopo trasfusioni di globuli rossi. La valutazione degli esiti nei pazienti assegnati al braccio sperimentale dello studio BORN è stata gravemente influenzata da un alto tasso di deviazioni dal protocollo, con oltre il 40% che ha ricevuto anche trasfusioni standard di globuli rossi.¹³ Di conseguenza, il vantaggio delle trasfusioni CB-RBC non è emerso nell'intera popolazione di pazienti (analisi intenzionale di trattare), ma solo nel sottogruppo di pazienti correttamente trasfusi secondo l'allocazione del braccio (analisi per protocollo).¹³ Nonostante queste limitazioni, il potenziale beneficio clinico di questo nuovo approccio trasfusionale per ROP grave e BPD ha attirato notevole attenzione.¹⁷⁻²¹ La condivisione dei dati sulle 451 unità CB raccolte e processate durante il periodo dello studio BORN, insieme al fatto di evidenziare le sfide incontrate, potrebbe aiutare a orientare la progettazione di futuri studi clinici che esplorano questo approccio trasfusionale.

Come detto sopra, un problema importante riscontrato nello studio BORN è stata la disponibilità insufficiente di unità CB-RBC per i pazienti nel braccio di intervento, cosa inaspettata dato che 5467 unità CB sono state raccolte nello stesso periodo nelle banche CB partecipanti. Tra le 451 unità CB-RBC frazionate durante lo studio, solo 107 sono state trasfuse, mentre per 67 richieste di trasfusione per pazienti nel braccio di intervento non c'erano unità CB-RBC disponibili. Il gran numero di unità raccolte che non sono state processate nei globuli rossi suggerisce che molte di esse non soddisfacevano i criteri definiti dal protocollo. L'inventario dello studio BORN includeva solo le unità raccolte nelle precedenti 44 ore: questo intervallo è stato stabilito secondo la soglia di 48 ore generalmente accettata per le unità di trapianto, stimando una durata totale di lavorazione di 4 ore. Tuttavia, non si può escludere che anche il CB raccolto prima possa essere adatto alla trasfusione e che estendere questa finestra potrebbe migliorare la disponibilità senza compromettere la qualità del prodotto.²² Un ulteriore criterio di idoneità per l'elaborazione era il volume. Si riconosce che il momento della pinzatura del cordone influenza significativamente il volume del CB e il contenuto cellulare sia nel parto vaginale che in quello cesareo, sia nella raccolta della placenta in utero che ex utero.²³⁻²⁷ Per neonati vigorosi e sani, WHO, ACOG e NICE raccomandano vivamente di ritardare il clamping del cordone per almeno 1 minuto, specialmente in contesti a poche risorse con accesso limitato a cibi ricchi di ferro.²⁸⁻³⁰ Questo approccio è stato seguito in tutti i centri partecipanti allo studio BORN, e il volume mediano di unità CB riportato di 90 mL (IQR 76–102) conferma che il ritardo del clamping del cordone come raccomandato è ancora compatibile con la raccolta di un'unità CB adatta per la trasformazione in concentrati di globuli rossi. Tuttavia, è concepibile che la disponibilità di unità CB adatte alla trasfusione possa essere sostanzialmente aumentata migliorando i metodi di raccolta. Curiosamente, uno studio recente sulla donazione solidale CB ha illustrato approcci innovativi che combinano cure empatiche basate su storie con flussi di lavoro efficienti e riducenti gli sprechi, che possono migliorare efficacemente la fiducia, il coinvolgimento dei pazienti e la soddisfazione del personale, portando a tassi di donazione significativamente più alti e a unità di qualità.³¹ Il metodo di frazionamento utilizzato nello studio BORN produce una perdita del 25–30% del volume iniziale dell'unità CB durante la

filtrazione. Considerando una dose di trasfusione di 20 mL/kg,³² si stima che frazionare unità CB con un volume minimo di 67 mL e un valore di Htc del 32% avrebbe prodotto concentrati di CB-RBC adatti all'uso clinico. Come previsto, il volume e il contenuto totale di HB di CB-RBC dipendevano dal volume e dal contenuto di massa di RBC delle unità iniziali. Tuttavia, i centri che elaborano più unità producono concentrati di RBC con un Htc più alto, indicando che l'espansione delle pratiche potrebbe migliorare le prestazioni di lavorazione.

Un ulteriore problema che ha influenzato significativamente l'inventario CB-RBC durante lo studio BORN è stata la breve durata a conservazione delle unità. In generale, gli studi di conservazione in vitro indicano che la durata di conservazione dei CB-RBC può essere limitata a 21 giorni.³³⁻³⁵ Le unità CB-RBC non potevano essere rilasciate fino a risultati negativi dei test batterici, richiedendo 5–7 giorni. Inoltre, tutte le unità RBC trasfuse durante lo studio BORN sono state irradiate alla distribuzione; Poiché le unità più vecchie di 14 giorni non possono essere irradiate, ciò limitò ulteriormente la finestra temporale di distribuzione a 7–9 giorni totali. Si raccomanda la depurazione dei leucociti pre-conservazione dei componenti ematici per ridurre le reazioni avverse alle trasfusioni, limitare le infezioni trasmesse e migliorare la conservazione dei globuli rossi.³⁶ La filtrazione completa CB ha portato a una leucodeplezione altamente soddisfacente, con oltre il 99% delle unità che presentavano meno di 1×10^6 globuli rossi residui, limite ancora raccomandato dalle linee guida EDQM più recenti per i concentrati di RBC in soluzione additiva impoverita di leucociti.³⁷ Inoltre, i globuli rossi residui erano inferiori a 10^5 Celle/unità in più del 90% dei casi. È generalmente riconosciuto che i componenti sanguigni possono essere considerati sicuri per il CMV se contengono $<5 \times 10^6$ leucociti/unità.³⁸ Di conseguenza, un conteggio totale del WBC $<1 \times 10^6$ /unità è considerata sicura per il CMV e adatta alla trasfusione neonatale.³⁹ Tuttavia, a meno che non si verifichi infezione da CMV durante la gravidanza, i CB-RBC non comportano rischio di trasmissione del CMV da parte del donatore. A differenza dei componenti ematici degli adulti, i globuli comuni residui nei CB-RBC mostrano un fenotipo ingenuo e tollerante, tipico delle cellule neonatali.⁴⁰ Tutte queste considerazioni mettono in discussione la necessità di irradiare le unità CB-RBC per prevenire la malattia innesto contro ospite associata alla trasfusione (TA-GvHD).⁴¹ I neonati in generale, e in particolare i neonati pretermini, sono considerati a rischio di TA-GvHD a causa di casi aneddotici di TA-GvHD descritti dopo trasfusione intrauterina e trasfusione di sangue a scambio neonatale.⁴² Di conseguenza, le linee guida italiane raccomandano componenti sanguigni irradiati e per questi pazienti.³² Un'analisi dei rapporti degli ultimi 10 anni del programma nazionale di emovigilanza britannico, Serious Hazards of Transfusion (2010–2019), ha evidenziato l'assenza di TA-GvHD tra 956 episodi di mancata ricezione dei componenti irradiati, suggerendo un ruolo protettivo per i metodi di lavorazione moderni.⁴³ Considerando questi aspetti, le linee guida più recenti sulla prevenzione della TA-GvHD omettono l'irradiazione per i neonati senza un difetto noto o sospetto dell'immunità cellulare.⁴⁴ Un ulteriore aspetto per evitare l'irradiazione delle unità CB è che sono disponibili dati scarsi sui danni ai CB-RBC irradiati,³³ mentre è noto che l'irradiazione compromette la qualità dei globuli rossi adulti, aumentando l'emolisi e compromettendo l'apporto di ossigeno.^{45, 46}

I concentrati CB-RBC sono un prodotto ematico innovativo e non sono previsti standard di qualità specifici nelle attuali linee guida sui prodotti ematici.³⁷ A parte i valori Hct, tutti e nove i centri dello studio BORN hanno rispettato la conformità ai globuli globulari residui. Sette di loro hanno inoltre rispettato i tassi di emolisi di stoccaggio terminale, mentre due centri non hanno riportato i dati. Nel complesso, questi risultati suggeriscono che il metodo di elaborazione utilizzato nello studio BORN potrebbe essere adatto per scalare la trasfusione CB per un uso clinico più ampio. La nuova normativa europea per le sostanze di origine umana favorisce l'introduzione di componenti sanguigni innovativi adottando la metodologia GAPP (facilitating the Authorization of Preparation Process) da parte delle autorità nazionali competenti europee. Il GAPP include una valutazione standardizzata tra gli stati membri per valutare la sicurezza e l'efficacia dei nuovi prodotti, e procedure armonizzate per determinare il livello di evidenza clinica (dalla validazione in vitro al follow-up clinico) necessario per autorizzare il nuovo processo di preparazione.⁴⁷ Infatti, per promuovere la trasfusione CB-RBC nei neonati preterm da un contesto sperimentale limitato a un uso clinico più ampio, sarà necessario ottenere l'autorizzazione dell'autorità competente tramite la metodologia GAPP. La metodologia GAPP utilizza lo Strumento di Valutazione Interattiva EuroGTP II per determinare la novità e i rischi associati a nuovi componenti o preparativi, nonché le misure future per garantirne la sicurezza e l'efficacia.⁴⁸ Secondo i dati di elaborazione e clinici disponibili, lo strumento EuroGTP II ha stimato che

l'uso di questo nuovo componente comporta un basso rischio, che può essere ulteriormente ridotto da un attento monitoraggio dei dati di elaborazione e degli effetti trasfusionali.⁴⁷

Infine, va menzionato che durante lo studio BORN abbiamo utilizzato i criteri di idoneità stabiliti dal quadro normativo italiano per la donazione di cellule staminali ematopoietiche CB.¹⁵ La valutazione include la valutazione della storia clinica paterna e materna ed è focalizzata su un'ampia gamma di malattie ereditarie e genetiche potenzialmente trasmesse dall'innesto. I criteri di idoneità per la donazione di CB per trasfusione potrebbero essere adeguatamente rivisti, limitando la valutazione alla storia materna e concentrandosi sulle malattie trasmissibili. Si spera che questa semplificazione possa portare a una maggiore propensione delle donne incinte a donare CB.

In conclusione, la trasfusione CB-RBC per gli ELGAN è supportata da una solida logica biologica. I dati clinici preliminari suggeriscono che l'HbF esercita un effetto protettivo fisiologico in questi pazienti, mentre le evidenze riguardanti la qualità e la sicurezza del prodotto rimangono molto incoraggianti.¹³ In futuro, perfezionamenti operativi come metodi più rapidi per rilevare la contaminazione da microbi o tecnologie di inattivazione dei patogeni specifici per CB-RBC miglioreranno senza dubbio l'utilizzo dell'inventario CB. Attualmente, la scalabilità della lavorazione CB, come progettata nello studio BORN, apre la strada ai prossimi passi per una prima implementazione di questo approccio trasfusionale sotto il monitoraggio precauzionale dell'autorità nazionale competente. I dati del presente studio suggeriscono che ospedali con grandi popolazioni di pazienti e alta capacità di raccolta CB siano probabilmente più adatti alla fase iniziale dell'implementazione. Inoltre, aumentare la consapevolezza tra donatori e ostetriche attraverso iniziative educative mirate è essenziale per aumentare l'offerta di unità CB. Inoltre, collaborare con neonatologi e associazioni di genitori prematuri potrebbe rivelarsi fondamentale per promuovere la donazione altruistica informata di CB.

RINGRAZIAMENTI

Gli investigatori di BORN sono debitori al personale delle NICU e delle banche di sangue cordonale che partecipano a BORN, il cui prezioso lavoro rende possibile lo studio. Inoltre, esprimono profonda empatia e gratitudine verso i genitori di tutti i bambini "nati troppo presto" iscritti a BORN. Pubblicazione open access facilitata dall'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito dell'accordo Wiley - CRUI-CARE.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non esserci conflitti di interesse.

DICHIARAZIONE DI DISPONIBILITÀ DEI DATI

I dati che supportano i risultati di questo studio sono disponibili dall'autore corrispondente su ragionevole richiesta.

RIFERIMENTI



Prima visione