

Sağlıklı Vericilerde G-CSF Kullanımı Gerçekten Masum mu?



Prof C BOĞA

THD Ulusal JACIE Projesi Yürütücüsü

JACIE Ulusal Temsilci /JACIE Hakemi

Başkent Üniversitesi

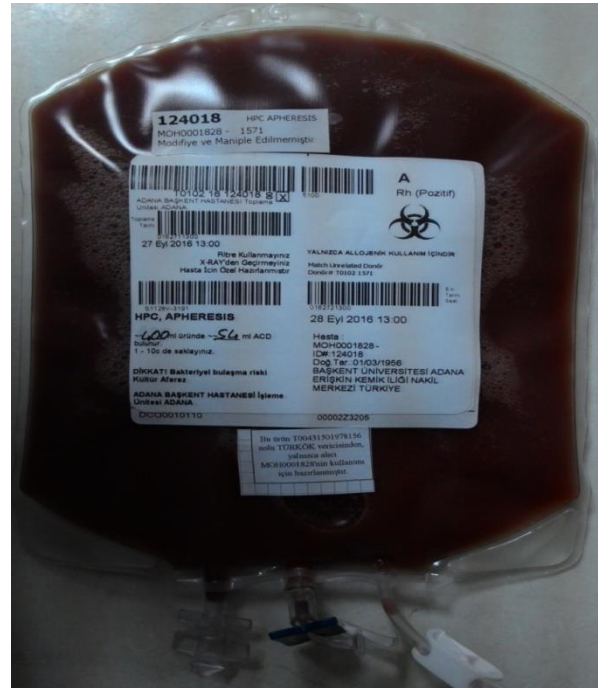
Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Yüregir, Adana

drcanboga@hotmail.com

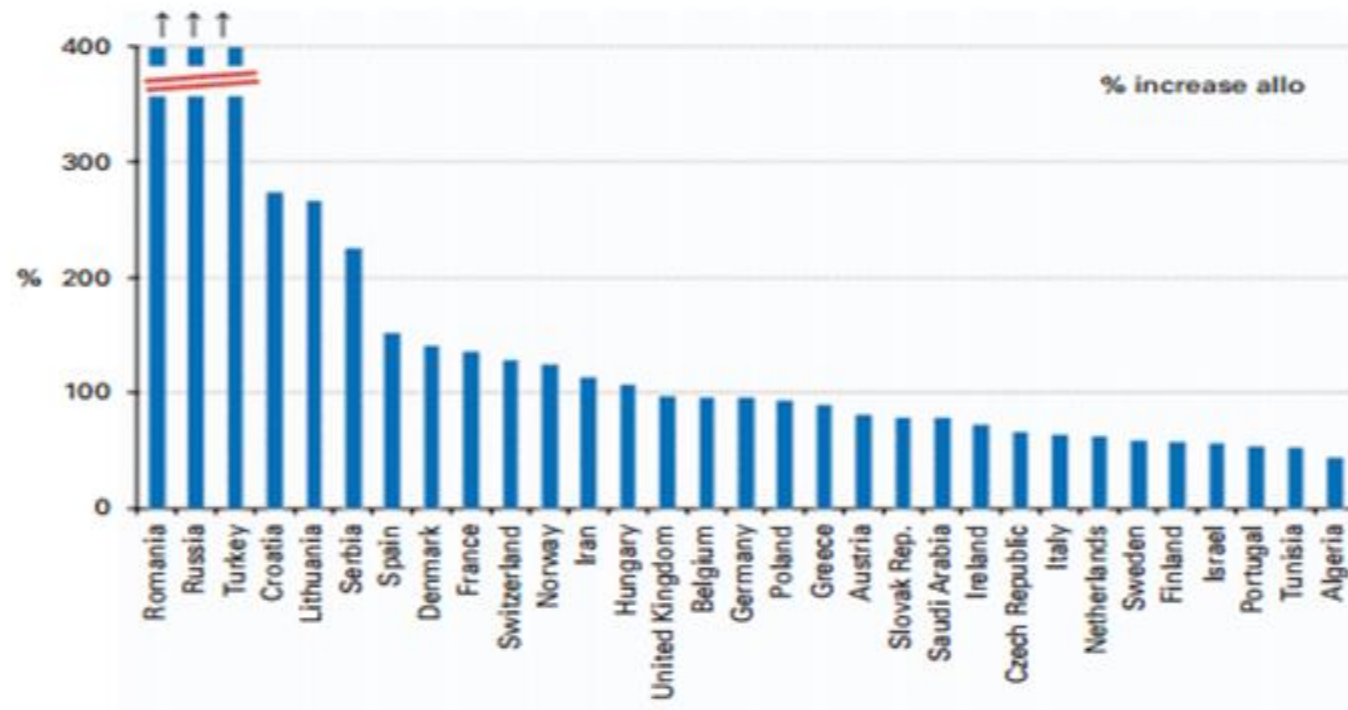


Son yıllarda, akraba ve akraba dışı vericilerden allojenik HKHN aktivitesi artmaktadır.



Hematopoietik kök hücre ürünü

Ülkelere göre allo KHN aktivite artış yüzdesi: EBMT 2004-2014



Gönüllü kök hücre bağışçıları

Dünya Kemik İliği Donör Birliği (WMDA) kayıtlarında 55 ülkeden yaklaşık 28 milyon gönüllü mevcut.

Yılda 12.000 akraba dışı gönüllü bağışçıdan nakil yapılmaktadır

Sadece, dünyanın en büyük donör kaydı olan Ulusal Kemik İliği Donör Programına (NMDP) kayıtlı donörlerden 30,000 den fazla akraba dışı nakil gerçekleştirilmiştir.

TÜRKÖK Kayıtlarında hedef ilk planda 500.000 vericiye ulaşmaktır.

SEPT
17TH
2016

WORLD MARROW
DONOR DAY 2016



THANK
YOU!
DONOR



Yasal dayanak

2004/23/EC sayılı Parlamento direktifi (madde 13 ve madde 15)

2006/17/EC ve 2006/86/EC sayılı Komisyon direktifleri

Ulusal kanun ve yönetmelikler

Uluslararası standartlar

FACT-JACIE

Netcord-FACT gibi.

Güvenlik konuları

- Donör güvenliği
- Hasta güvenliği
- Hücresel ürün güvenliği
- Çalışan güvenliği

Donör değerlendirme-SOP



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
ADANA ERİŞKİN KEMİK İLİĞİ NAKİL MERKEZİ



Doküman Adı : DONÖR DEĞERLENDİRME VE GÜVENLİĞİ

Doküman Türü : Prosedür

Doküman Kodu : KIT-KU-006

Sayfa No: 1/13

Revizyon Tarihi: 07/01/2013

Revizyon No: 03

Yayın Tarihi : 12/10/2010

YAZAN

Adı-Soyadı : Prof. Dr. Can Boğa

Ünvanı: Klinik Program Medikal Direktörü

ONAYLAYAN

Adı-Soyadı : Songül Tepebaşı

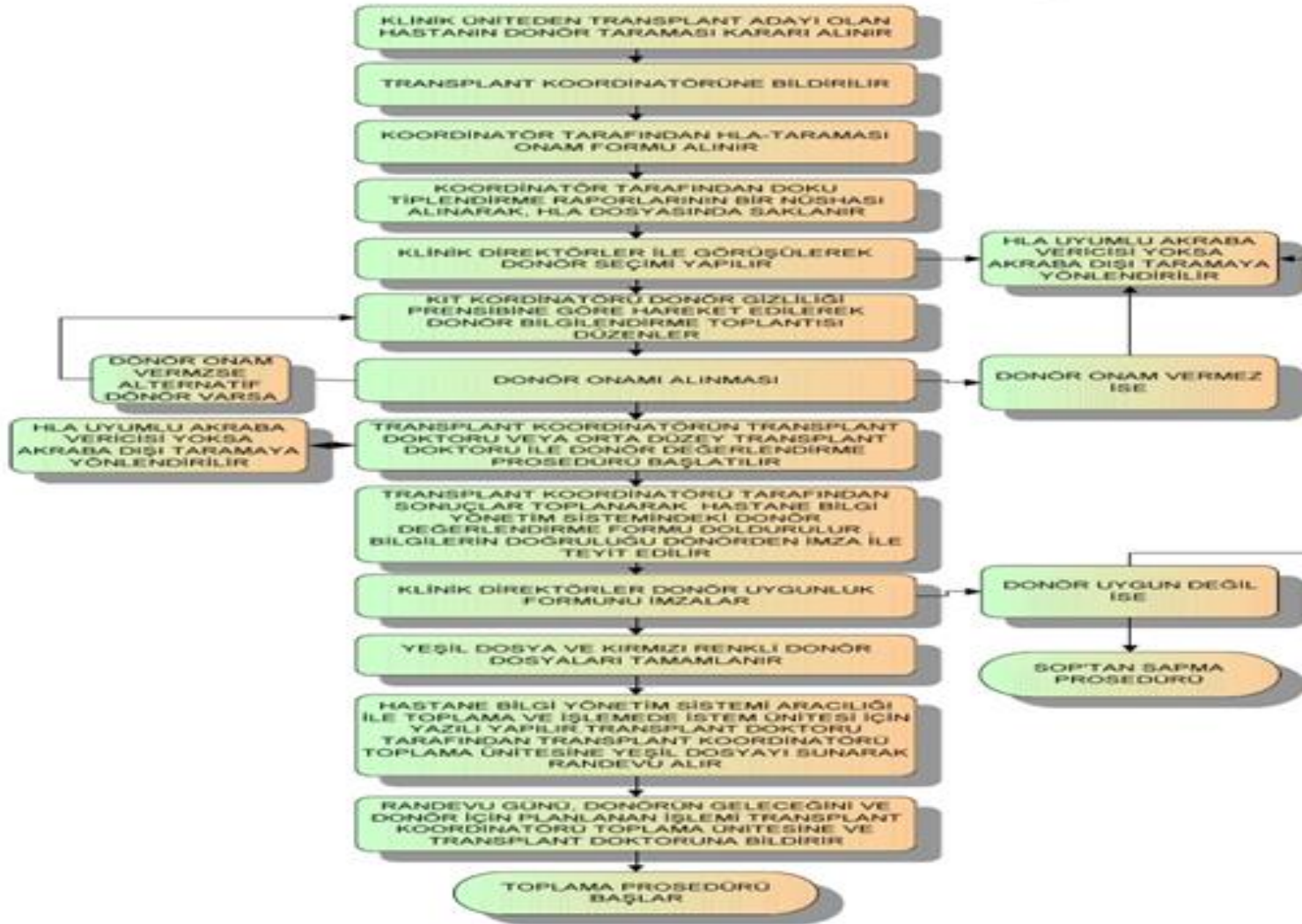
Ünvanı : Kalite Yöneticisi

Amaç: Kök hücre nakillerinde donörün değerlendirmesini ve güvenliğini sağlamaktır.

Kapsam: Kök hücre nakli için donör değerlendirme ve güvenliğini kapsar.

Eğitim Kaydı: Bu SOP kullanılmaya başlamadan önce ilgili kişilere eğitim verilir ve ilgili tüm dokümanlar kalite yönetim ofisinde saklanır.

Donör hazırlık/değerlendirme iş akış şeması



B6.4.4 Allojenik donörlerin öyküsü ve risk değerlendirmesi

Aşılama

Seyahat

Kan nakli

Bulaşıcı hastalık

Kalıtsal hastalık

**Hematolojik
immunolojik hastalık**

Malin hastalık

Aile içi donörlerin güvenliği: Hassas donörler

- Çocuklar
- Mental problemi olanlar
- Yaşlı aile içi donörler
- Komorbid durumu olan aile içi donörler

B6.3.2 Risk değerlendirme

- Santral venöz kateter ihtiyacı
- Kemik iliği toplama işleminde anestezi ihtiyacı
- Mobilizasyon rejimi uygulamadan önce hemoglobinopati riski
- Gebelik testi: mobilizasyon/toplama veya hastaya hazırlama rejimi başlama işleminden 7 gün önce (hangisi en erken oluyor ise)
- Komorbidite
- Periferik kandan toplama işleminde G-CSF ile mobilizasyon tedavisi



- ☐ Sayın.....prosedürlere uygun olarak yapılan değerlendirmeler sonucunda otolog kemik iliği kaynaklı kök hücre toplanması işlemi için **UYGUN** bulundunuz.
- ☐ Sayın.....prosedürlere uygun olarak yapılan değerlendirmeler sonucunda otolog kemik iliği kaynaklı kök hücre toplanması işlemi için **UYGUN BULUNMADINIZ.**
- ☐ Sayın.....prosedürlere uygun olarak yapılan değerlendirmeler sonucunda otolog kemik iliği kaynaklı kök hücre toplanması işleminedeniyle **YÜKSEK RİSK** oluşturmaktadır. Diğer taraftan hastalığın özelliği nedeni işlem tıbbi açıdan gereklidir. Riskin bilinerek kabul edilmesi durumunda koruyucu tedbirler altında kök hücre toplama işlemi önerilir.*
- ☐ Aile içi donör taraması ile HLA doku tiplendirmesi sonucunda hasta.....' nınadlı kardeşi/kardeş dışı (açıklama:) doku grubu hasta ile tam/ kısmi uyumlu bulunmuştur.. Bunun sonrasında donör seçimi işlemine uygun olarak yapılan değerlendirme sonucunda ise donörün, kemik iliği ve kemik iliği kaynaklı periferik kök hücre vermesi **UYGUN** bulunmuştur.
- ☐ Aile içi donör taraması ile HLA doku tiplendirmesi sonucunda hasta.....' nınadlı kardeşi/kardeş dışı (açıklama:) doku grubu hasta ile tam/ kısmi uyumlu bulunmuştur. Bunun sonrasında donör seçimi işlemine uygun olarak yapılan değerlendirme sonucunda ise donörün, kemik iliği ve kemik iliği kaynaklı periferik kök hücre vermesiden dolayı **UYGUN BULUNMAMIŞTIR.**
- ☐ Aile içi donör taraması ile HLA doku tiplendirmesi sonucunda hasta.....' nınadlı kardeşi/kardeş dışı (açıklama:)'nin doku grubu hasta ile tam/kısmi uyumlu bulunmuş olup uygun donör olarak değerlendirilmiştir. Ancak donörün problemi nedeni ile kök hücre toplama işlemi **YÜKSEK RİSK** oluşturmaktadır. Diğer taraftan alıcının hastalığının..... özelliği nedeni ile yüksek yaşam riski bulunduğundan adı geçen donörden kök hücre toplanması tıbbi açıdan gereklidir. Donörün risk, bilerek kabul etmesi durumunda koruyucu tedbirler altında kök hücre toplama işlemi tıbbi açıdan önerilir.*
- ☐ **Acil Medikal İhtiyaç Durumu:**Klinik değerlendirme sonucunda Hasta/donör,..... kemik iliği ve kemik iliği kaynaklı periferik kök hücre toplama işlemi için uygun bulunmamıştır. Alternatif kök hücre veya hücrel tedavi ürünün bulunamadığı ve bundan dolayı hastanın ölebileceği veya ciddi sakatlığa maruz kalabileceği için hasta/donöre bilgi verilerek ve yeniden onam alınarak kök hücre toplanmasına gerek duyulmuştur. *

Prof. Dr. Can Boğa
Klinik program Medikal Direktörü

Prof. Dr. Hakan Özdoğu
Klinik Program Direktörü Tarih:/...../.....

***Hasta/Donörün yüksek riskli nakile onay tutanağı**

Doktorum riskler konusunda beni bilgilendirdi. Mevcut riskleri anladım. Bu koşullarda kök hücre toplanması işleminin yapılmasını kabul ediyorum.

Hasta:
Tarih: İmza

Donör/Hasta Yakını:
Tarih: İmza

Klinik Direktör:Prof. Dr. Hakan Özdoğu
Tarih: İmza
KIT-KU:f9

Hastanın Doktoru:Uzm. Dr. Mahmut Yeral
Tarih: İmza

Akraba dışı donörlerin güvenliği

Akraba dışı donörlerin, hakları kök hücre donör bankaları tarafından korunmakta, donör gizliliği ve güvenliği sürdürülmektedir.

G-CSF ile kök hücre mobilizasyonu

	BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ADANA ERİŞKİN KEMİK İLİĞİ NAKİL MERKEZİ	
Doküman Adı: G-CSF İLE KEMİK İLİĞİ KÖK HÜCRESİ MOBİLİZASYONU		
Doküman Türü: Politika/Rehber	Doküman Kodu: KIT-KU -011	Sayfa No: 1/7
Revizyon Tarihi: 14/04/2015	Revizyon No: 04	Yayın Tarihi : 26/10/2011
YAZAN Adı-Soyadı : Uzm. Dr. Mahmut Yeral Ünvanı: Transplant Hekimi	ONAYLAYAN Adı-Soyadı: Songül Tepebaşı Ünvanı: Kalite Yöneticisi	

Amaç: Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin büyüme faktörü ile periferik kana geçirilerek toplanmasıdır.

G-CSF ve filgastrim

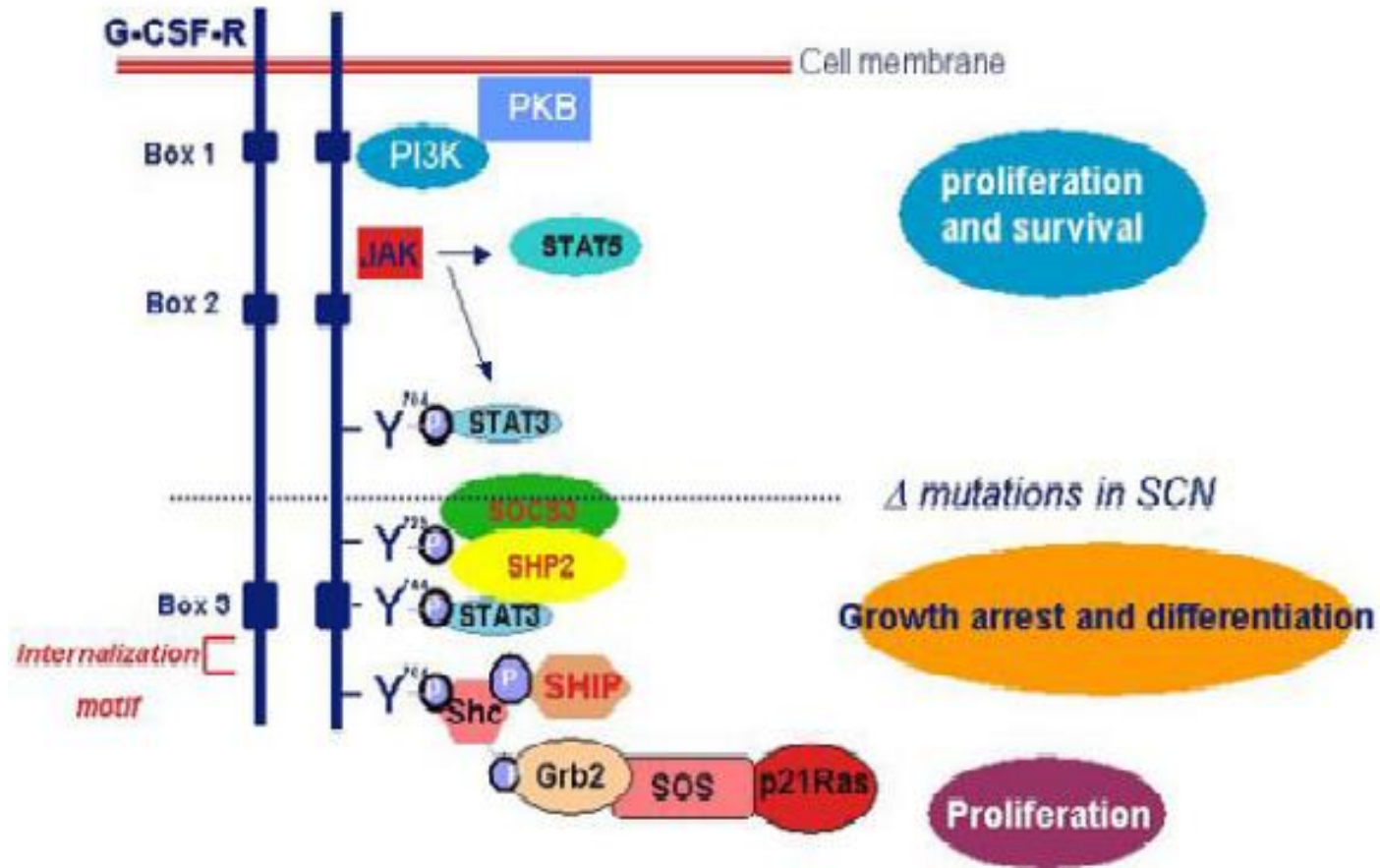
G-CSF endotel, makrofaj ve immun hücrelerde sentezlenen doğal bir glikoprotein

Filgastrim ise G-CSF in farmasötik analogu

Reseptör taşıyan kemik iliği prekürsör hücrelerinde proliferasyon ve olgunlaşmaya yol açar.

Ayrıca güçlü bir mobilize edici ajandır.

G-CSF reseptör aktivasyonu sinyal mekanizmaları



G-CSF akut yan etkileri

G-CSF sıklıkla kemik ağrıları, baş ağrısı ve grip-benzeri belirtiler gibi tehlikesiz yan etkiler ile ilişkilidir. Çok nadiren dalak rüptürü, damarsal problemler ve otoimmün anormallikler rapor edilmiştir.

Akut yan etkiler: NMDP Kayıtları: 1999-2004

- 2408 akraba dışı periferik kan donöründe prospektif çalışma
- Kadın donörlerde daha çok yan etki
- Obez donörlerde daha çok kemik ağrısı
- Kilolu donörlerde daha çok CALGB toksisitesi (>95 kg vs <70 kg, OR=1.49).
- %6 olguda grade III-IV CALGB toksisitesi

A few hours after the 3rd GCSF injection, donor developed acute respiratory distress and hematemesis. Transferred by Ambulance to ER unit. Her condition continued to deteriorate and she was transferred to the respiratory ICU. Diagnosed with ARDS and treated with oxygen, steroids and antibiotics. No thrombocytopenia or coagulation abnormalities ICU for 4 days, total hospitalization period: 7 days. Recovering at home while tapering steroids, in good clinical condition

- Female, 18-24, no medical history or meds
- Registry: Probable
- Committee: Definite

Donor deceased from sudden cardiac failure during hiking 3.5 weeks after PBSC donation

- Male, 35-54, BMI: 29.1
- Medically fit at assessment, no meds
- Post mortem: no additional information. Unlikely related
- Registry: unlikely
- Committee: unlikely

Olgu sunumu

- 47 yaşında erkek, haplo donör olarak seçildi
- 4 gün G-CSF, 2 gün aferez işlemi
- 2 günlük aferez işlemi sırasında baş ve bel ağrısı
- Son aferezdten hemen sonra yüksek ateş 40.2 C, başağrısı karın üst kısmında ağrı ve boyunda lenf bezlerinde şişme,
- Lökosit $56 \times 10^9/L$, LDH 349 U/L, CRP 115 mg/L 6. günden sonra 500 mg/L
- Antibiotiklere rağmen ateş, bel ve başağrısı sebat etti
- Görüntüleme, endoskopik incelemeler, otoantikörler ve kültürler negatif
- Belirti ve bulgular 14 günde düzeldi
- **Tanı: Geçici atipik inflamatuvar cevap**
- Hastada graft yetersizliği?

G-CSF ilişkili geçici dalak büyümesi ve dalak rüptürü

- Stroncek, 20 olgunun 19 unda dalak boyutunun arttığını (10.7 cm den 12.1 cm ye), 10 günde normale döndüğünü rapor etti.
- İspanya Ulusal Donör Birliği 1240 donörden birisinde splenic rüptür rapor etti.

2015 yılı BÜ Adana Yetişkin Kemik İliği Nakli Merkezi verileri

Akraba içi: 44 allojenik (2 si pediatrik)

Akraba dışı gönüllü verici: 26 donör

Otolog: 67

Toplam: 137

Komplikasyon: 4 (3 Hipokalsemi ve 1 dönüş damar yolu problemi)

Hgb S trait donörler

G-CSF lökosit değerlerini arttırır ve Hgb S taşıyıcılarda mobilizasyon sırasında bazı komplikasyonlar gelişebilir.

Hipotansiyon, ağrılı krizler, ve fatalite bildirilmiştir.

Hgb S trait donörler

Sickle cell trait donörlerde G-CSF uygulaması sonucu düşük yan etki oranları bildirilmiş ve bu oranlar taşıyıcı olmayan donörlerden farklı bulunmamıştır. Ölüm bildirilmemiştir.

Al-Khabori- 12 olgu

Kang- 10 olgu

Gereklioğlu- 7 olgu

Hgb S trait olgular: BÜ Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Table 1. Baseline characteristics of the subjects with and without hemoglobinopathy

Variable	Sickle cell trait subjects (mean \pm SD)	Control subjects (mean \pm SD)	p value
Age (year)	36 \pm 15.2	31.6 \pm 15.2	0.41
Gender (M/F)	2/6	15/15	
Weight (kg)	73.6 \pm 27.2	64.8 \pm 10.5	0.15
Pre collection Hgb (g/dL)	13.06 \pm 1.07	13.8 \pm 1.4	0.17
WBC count (10^3)			
Platelet count (10^3)	49.7 \pm 18.02	51.7 \pm 13.4	0.71
Splenomegaly	238 \pm 69	218 \pm 40	0.29
CD34+ cell %	25%	Not examined	
CD 34+cell/kg	0.57 \pm 0.34	0.67 \pm 0.42	0.05
TNC	5.7 \pm 3.6	8.3 \pm 6.5	0.28
QTc prior procedure	384 \pm 29.9	393 \pm 33.4	0.89
QTc 2 nd hour of apheresis	398 \pm 25.4	405 \pm 44.5	0.93
QTc after procedure	385 \pm 25.3	395 \pm 40.3	0.90

Abbreviations : M: male, F:female, WBC: white blood cell count, TNC: total nucleated cell count

Hgb S trait olgular: BÜ Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Table 2. Side effects

Symptoms	Technical problems	Laboratory
Paresthesia	Vasospasm	QT prolongation
Nausea	Catheter occlusion	
Hypotension	Hemorrhage after the procedure	
Dyspnea	Hematoma	
Vertigo	Infection	
Palpitation	Device-related problems	
Hypertension	Set-related problems	
Arrhythmia		
Abdominal pain		
Flushing		
Allergic reaction		
Tetany		
Painful crisis		
Chest pain		
Splenic rupture		

Paresthesia was encountered in 1 subject in study group and 3 subjects in control group, the difference was not statistically significant ($p>0.05$)

Donasyon sırasında SAE seçilmesi

A1: Selection of SAE during donation procedure

→ The list of course is not considered complete and every effort to prevent underreporting should be made

Serious adverse event	Linked ICD code with main description
-----------------------	---------------------------------------

- Vascular events, bleeding, thrombosis*

Angina pectoris	I20	Angina pectoris
Acute myocardial infarction	I21	Acute myocardial infarction
Arterial thromboembolism	I74	Arterial embolism and thrombosis
Venous thromboembolism	I80	Phlebitis, thrombophlebitis
Portal vein thrombosis	I81	Portal vein thrombosis
Other	I82	Other venous embolism and thrombosis
Pulmonary embolism PE	I26	Pulmonary embolism
Subarachnoid haemorrhage	I60	Subarachnoid haemorrhage (incl. ruptured cerebral aneurysm)
Intracranial bleeding	I61	Intracerebral hemorrhage
Other Intracranial bleeding	I62	Other non traumatic intracranial hemorrhage
Cerebral infarction	I63	Cerebral infarction
Stroke	I64	Stroke, not specified as hemorrhage or infarction
Transient cerebral ischaemic attack	G45	Transient cerebral ischaemic attack and related syndroms

- Other cardiac events*

Arrhythmia	I44	Atrioventricular and left bundle-branch block
Arrhythmia	I45	Other conduction disorders
Cardiac arrest	I46	Cardiac arrest
Arrhythmia	I47	Paroxysmal tachycardia
Arrhythmia	I48	Atrial fibrillation and flutter
Arrhythmia	I49	Other cardiac arrhythmias

- Other cerebral events*

Seizures	G40	Epilepsy
Seizures	R56.8	Other and unspecified convulsions

- Pulmonary events*

Respiratory arrest	R09.2	Respiratory arrest
Aspiration pneumonia	J69	Pneumonitis due to solids and liquids, Aspiration pneumonia

G-CSF ilişkili geç yan etkiler: muhtemel mekanizmalar

Sitogenetik anormallikler

Adrenerjik Reseptörler

DNTM aktivasyonu ve DNA Metilasyonu

STAT fosforilasyonu

MLL

Hox genlerinin deregülasyonu BCL-2 yi regüle etmekte.

Sitogenetik anormallikler

Nagler, 2004

- Birkaç aya kadar devam eden allel replikasyonunda asenkroni
- 268 güne kadar sebat eden aneuploidi

Shapira, 2013

- Birkaç aya kadar devam eden DNA destabilizasyon

Hirsh, 2011

- Replikasyon asenkronisi
- Aneuploidi

Adrenerjik reseptör anormallikleri

- İnsan CD34+ stem hücrelerinden daha primitif olan CD34+/CD38- hücreler katekolaminerjik reseptör taşır.
- G-CSF bu reseptör ifadelerini arttırır
- Adrenerjik reseptörler motilite, homing ve proliferasyon ile ilgilidir. Adrenerjik etkiler leukemia gelişimi ile ilişkili gibi görülmektedir

Metilasyon artışı

Sağlıklı stem hücre donörlerinde geçici olarak rHu G-CSF etkisi ile DNMT aktivitesi artmaktadır.

DNMT ifadesinin kanseri olan hastalarda arttığı bilinmektedir

Geç yan etkiler: NMDP Kayıtları: 1999-2004

1248 donörde prospektif çalışma ile geç yan etki saptanmadı

Geç yan etkiler

Benneth 2006; 538 donör arasında 1-5 yıl sonra, 3 kişide mantle cell, DLBCL ve KLL

200 donör arasında ise 2 AML rapor etti.

Sebepler-sonuç ilişkisi kanıtlanmasa da, uzun süreli donör takibinin gerekliliğine işaret etti.

WMDA ye rapor edilen olumsuz olaylar: 2014

15 ülkeden 50 rapor

16 malignensi gelişimi, 3 ü hematolojik malignensi

14 ünde donasyondan bir yıldan daha sonra

4 ünde otoimmün olay

Geri kalan 30 unda, allerjik, kardiyak, gastrointestinal, infeksiyon ve diğerleri

Devam eden çalışmalar

- **Filgrastim-Mobilized Stem Cells for Transplantation Using Unrelated Donors**
NCT00785525
- **National Marrow Donor Program Long-Term Donor Follow-Up (LTDFU)**
NCT01362179
- **Open-Label Trial of Peripheral Blood Progenitor Cell (PBPC) Mobilization by Filgrastim in Normal Donors**
NCT00115128
- **Healthy Donor Study II - Comparing Plerixafor With G-CSF and Plerixafor**
NCT01403896
- **Plerixafor for Stem Cell Mobilization in Normal Donors**
NCT01818284

Donör takibi için WMDA formları

WMDA dünyada donörlerde ortaya çıkan olumsuz olayları değerlendiren bir uzmanlar komitesi oluşturmuştur.

[www.wmda.org.Education4WMDA Forms4Donor followup forms](http://www.wmda.org/Education4WMDA/Forms4Donor%20followup%20forms)

Donör takibi neden gereklidir?

- Growth faktör uygulandıktan sonra sitogenetik varyansların tespit edilmesi ilave çalışma gereksinimini doğurmuştur.
- GCSF ilişkili problemler- örn. malignite kuşkusu sorun olmaktadır.
- Aile içi donörler akraba dışında olanlardan yaşlı olmakta ve daha çok probleme maruz kalmaktadır.

Donör takibi süresi

- Optimal takip süresi konusunda kesin bilgi yoktur.
- Aile içi donörler maksimum 1 yıla kadar takip edilmektedir.
- Bazı merkezler akraba dışı donörleri en az 10 yıl takip etmeyi önermektedir.

Donör takibi dosya örneği

NUCLEUS v9.12.22 - Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi [Yüreğir]

Genel Hasta Kayıt / Randevu Medikal Takip Laboratuvar Tetkik Sistemi Kan Bankası Finans Yatan Hasta Stok / Satınalma İnsan Kaynakları İdari Modüller Sistem Yönetimi

Çok Amaçlı Kullanıcı...

Son Hastalılar

573658 ŞERAFETTİN Ü.

686732 SEVİLAY SÜRER

1074368 LEYLA KARAKÜR

684649 TEOMAN İLİKAY

1418715 SEVİNÇ ÇİNGÖZİ

1020845 DÖNE KURT

101450 HASAN AKTEKİN

138673 UMMAHANE DOĞ

1197929 CENNET DARILIM

351747 CEVDET BERİGE

Acil Konsültasyonlar

Son 24 saat içinde istenmiş Acil Konsültasyonlar

Konsültasyon İşlemleri

Hasta Takip İşlemleri

Takip edilen hasta yok!

Hasta Takip Listesi

Kısayollarım

Doktor İşlemleri

Anamnez Kayıt ve Düzenleme

Medikal Sorğu Tanımlama

Hasta Hizmet Ekleme

Hasta İleri Tanımlı Test/Tetkik İşl...

Hasta Hizmet Statü Görüntüleme

Hasta Medikal Bilgileri Görüntüleme...

Hasta Soruşturma

Telefon Deltası

Hematoloji İşlem Raporları

Hasta Medikal Raporları

Hasta Yatak Rezervasyon

Koordinatör Takip Formu

Hasta Bilgileri: 1179227 - MEHMET HÜSEYİN MİNES - Yaş: 23- Cinsiyet: Erkek

☐ Hastalık Bilgileri ☐ Tedavi Bilgileri / Konsey Kararı ☐ Pretransplant Hazırlık ☒ Donör Takip

Şikayet

Hikaye

Kullandığı İlaçlar

Sağlık Sorunları: Hiçbiri Seğmedim

Yorum ve Öneri

Doktora verdiğim bilgiler doğrudur.

Kaydet Yeni Ön İzleme Bastır

Kaydet Donör Dosya (0) Bastır Rapor Tanımı Çıkış

Doktor İşlemleri Kemik İliği Tra... Koordinatör T...

Doktor: Yrd.Doç.Dr. Süheyl ASMA D_İE D784546554 10.100.1.44 MONAD Yazılım ve Danışmanlık www.monad.com.tr

Başlat NUCLEUS v9.12.2... RvMediaPharma@... Belge1 - Microsoft... 12:19

EBMT

European Society for Blood and Marrow Transplantation
in collaboration with
Swiss Transfusion SRC

**DONOR OUTCOME DATA
MANUAL**

***A Guide to the completion of the EBMT
Donor Outcome Data Forms***



Donör takibi formu

FOLLOW UP REPORT	
<p align="center">Donor outcome</p> <p align="center">Long term follow up report after last donation procedure</p> <p align="center"><i>To be used also used when reporting the death of the donor</i></p>	
<p>TRANSPLANT CENTRE AND RECIPIENT IDENTIFICATION</p> <p>EBMT CIC: _____ (if known)</p> <p>EBMT database number: _____ (if known)</p> <p>Center of HSCT: _____</p> <p>Hospital/unit: _____</p> <p>Unique Patient Number or Code: _____</p> <p>Initials: _____ (first name(s)_surname(s))</p> <p>Date of birth: _____ yyyy mm dd</p> <p>Date of HSCT: _____ yyyy mm dd</p>	<p>FOLLOW UP OR DEATH REPORT</p> <p>Date of last follow up or death: _____ yyyy mm dd</p> <p>FU Report: _____ month _____ year</p> <p>Date of this report: _____ yyyy mm dd</p>
<p>COLLECTION CENTRE IDENTIFICATION</p> <p>EBMT Code (CIC): _____ (if known)</p> <p>Collection center: _____</p> <p>Registry: _____</p> <p>Contact person: _____</p>	<p>SAE/SAR SINCE LAST REPORT</p> <p>MALIGNANCY</p> <p>Hematological malignancy? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>If yes: ICD 10 Code: _____ (see manual, list in Appendix I)</p> <p>Confirmed by medical data <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>Date of the SAE/SAR: _____ yyyy mm dd</p> <p>Non-hematological malignancy? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>If yes: ICD 10 Code: _____ (see manual, list in Appendix I)</p> <p>Confirmed by medical data <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>Date of the SAE/SAR: _____ yyyy mm dd</p> <p>NON MALIGNANCY</p> <p>Autoimmune disease? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>If yes: ICD 10 Code: _____ (see manual, list in Appendix I)</p> <p>Confirmed by medical data <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>Date of the SAE/SAR: _____ yyyy mm dd</p> <p>REMINDER • please report SAE/SAR to your National authority according to your regulations. If donor is unrelated, report also to WMDA/SEAR registry</p>
<p>PRODUCT</p> <p><input type="checkbox"/> BM (including collection of MSC)</p> <p><input type="checkbox"/> PBSC</p> <p><input type="checkbox"/> Both (BM and PBSC)</p> <p><input type="checkbox"/> Unstimulated leukapheresis (e.g. donor lymphocytes (DLI), etc.)</p> <p><input type="checkbox"/> other, specify _____</p>	<p>DONOR STATUS ON THIS DATE</p> <p><input type="checkbox"/> Alive</p> <p><input type="checkbox"/> Dead: Donation related <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>ICD 10 code for main cause of death: _____ (Select only one main cause)</p> <p>ICD 10 code(s) for contributory causes of death: _____ (See manual, list of ICD 10 codes in Appendix I)</p> <p>Describe below the cause of death if necessary: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Check here if donor lost to follow up</p>
<p>DONOR DATA</p> <p>Donor number/ID: _____</p> <p>Initials: _____ (first name(s)_surname(s))</p> <p>Date of birth: _____ yyyy mm dd</p> <p>Sex: <input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> female</p>	<p>DONOR BEHAVIOUR</p> <p>Would the donor donate again?</p> <p><input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>If not reason: _____</p>

Donör takibi sırasında tespit edilen malignensi seçilmesi

A2: Selection of malignancies to be recorded during long term follow-up

→ This list is not considered complete and every effort to prevent underreporting should be made.

Haematological malignancies	Linked ICD code with main description	
Hodgkin lymphoma	C81	Hodgkin lymphoma
Follicular lymphoma	C82	Follicular lymphoma
Small cell B-cell lymphoma	C83.0	Lymphoplasmacytic lymphoma, Nodal marginal zone lymphoma Non-leukaemic variant of B-CLL, Splenic marginal zone lymphoma
Mantle cell lymphoma	C83.1	Centrocytic lymphoma Malignant lymphomatous polyposis
Diffuse large B-cell lymphoma	C83.3	Diffuse large B-cell lymphoma T-cell rich B-cell lymphoma
Lymphoblastic (diffuse) lymphoma	C83.5	B-precursor lymphoma Lymphoblastic B-cell lymphoma, Lymphoblastic lymphoma NOS Lymphoblastic T-cell lymphoma, T-precursor lymphoma
Burkitt lymphoma	C83.7	Atypical Burkitt lymphoma "Burkitt-like" lymphoma
Other non-follicular lymphoma	C83.8	Primary effusion B-cell lymphoma Intravascular large B-cell lymphoma Lymphoid granulomatosis
Non-Hodgkin lymphoma	C83.9	Non-follicular (diffuse non-Hodgkin lymphoma), unspecified
T-cell lymphoma	C84	Mature T/NK-cell lymphomas
Other non-Hodgkin lymphoma	C85	Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma
Large B-cell lymphoma	C85.2	Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Other T/NK-cell Lymphoma	C86	Other specified types of T/NK-cell Lymphoma
Other B-cell lymphoma	C88	Other B-cell lymphoma[malignant immunoproliferative diseases]
Waldenström	C88.0	Waldenström macroglobulinaemia
Other heavy chain disease	C88.2	Franklin disease, Gamma heavy chain disease, Mu (μ) heavy chain disease
Immunoproliferative small intestinal		

Yorumlar

- Sağlıklı donörlere G-CSF uygulaması masum değildir
- Mevcut kanıtlar G-CSF uygulamasını kısıtlamayı gerektirmemektedir
- Merkezlerin donör takibi yapmaları ve donör güvenliğini ilgilendiren konularda geri bildirim yapmaları uygun olur
- Donör meseleleri konusunda Uluslar arası standartlara göre düzenleme yapılması önerilir
- Sonraki adımlar için halen yürütülen çalışmaların sonuçlarının takip edilmesine ya da yeni çalışmalar planlanmasına ihtiyaç vardır.



Kaynaklar

- Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:85-9.
- Makita K, Ohta K, Mugitani A, et al. Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:661-5.
- Leitner GC, Baumgartner K, Kalhs P, et al. Regeneration, health status and quality of life after rhG-CSF-stimulated stem cell collection in healthy donors: a cross-sectional study. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:357-63.
- Bennett CL, Evens AM, Andritsos LA, et al. Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Br J Haematol* 2006;135:642-50.
- Halter J, Koder Y, Ispizua AU, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009;94:94-101.
- Nagler A, Korenstein-Ilan A, Amiel A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor generates epigenetic and genetic alterations in lymphocytes of normal volunteer donors of stem cells. *Exp Hematol* 2004;32:122-30.