

BLOOD TRANSFUSION

since 1956

Official journal of

Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia - SIMTI

Associazione Italiana dei Centri Emofilia - AICE

Hrvatsko Društvo za Transfuzijsku Medicinu - HDTM

Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular - SETS

Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi - Siset

ABSTRACT BOOK

43° Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale
Genova, 23-25 maggio 2018

GUEST EDITORS: Pierluigi Berti, Francesco Bennardello, Serelina Coluzzi,
Patrizia Di Gregorio, Giuseppina Facco, Francesco Fiorin,
Claudio Velati, Domenico Visceglie

Blood Transfus 16, Supplement no. 1, May 2018 - ISSN 1723-2007

www.bloodtransfusion.it

Edizioni SIMTI

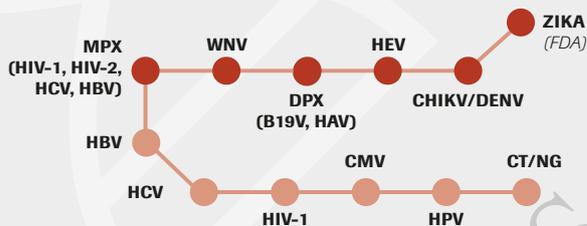


All rights reserved for personal use only
No other use without permission

Roche Blood Safety Solutions

Il pannello completo per lo screening del sangue

Biologia Molecolare



cobas® 6800

Automazione, velocità e tracciabilità

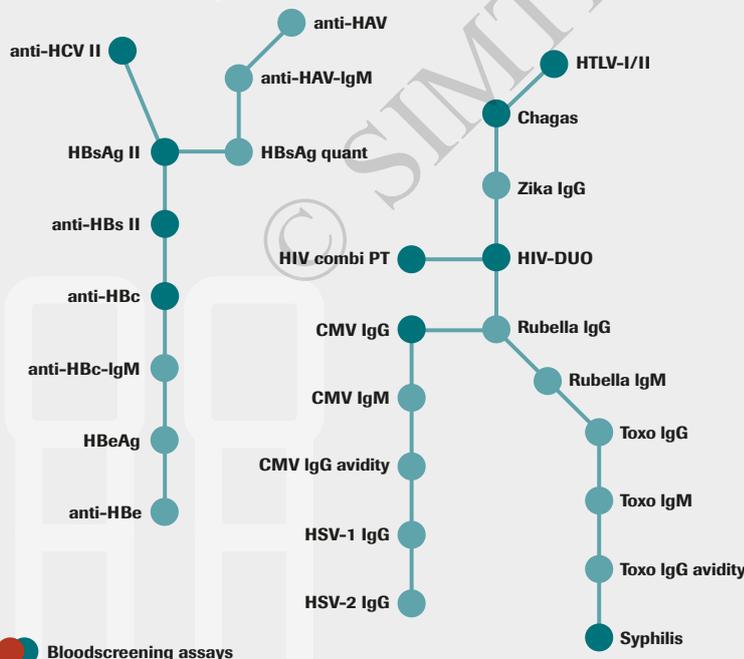
The cobas® 6800/8800 System: a new era of automation in molecular diagnostics - Cobb B. et al., Expert Rev Mol Diagn. 2017 Feb;17(2):167-180.

Reagenti cobas® MPX

Sicurezza, sensibilità e specificità

Sensitivity and specificity of a new automated system for the detection of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus nucleic acid in blood and plasma donations - Galel S. et al., Transfusion. 2018 Mar;58(3):649-659.

Sierologia



Elecsys® Anti-HCV II

Performance ai vertici della categoria

Multicenter evaluation of the Elecsys® anti-HCV II assay for the diagnosis of hepatitis C virus infection - Esteban JI et al., Journal of Medical Virology 85:1362-1368 (2013).

Elecsys® HBsAg II

Copertura completa dei principali sottotipi e mutanti

Multicenter study of a new fully automated HBsAg screening assay with enhanced sensitivity for the detection of HBV mutants - A. Mühlbacher et al., Med Microbiol Immunol 197: 55-64 (2008).

Elecsys® HIV

Concezione analitica avanzata per prestazioni straordinarie

The variable sensitivity of HIV Ag/Ab combination assays in the detection of p24Ag according to genotype could compromise the diagnosis of early HIV infection - Ly TD et al., Journal of Clinical Virology 55: 121-127 (2012).

Elecsys® Syphilis

Certezza del risultato in tutti gli stadi dell'infezione treponemica

Performance Evaluation of the Elecsys Syphilis Assay for the Detection of Total Antibodies to Treponema pallidum - Martin Enders et al., Clinical and Vaccine Immunology 22: 17-26 (2015).



ISSN 1723-2007

Edizioni SIMTI
© SIMTI Servizi Srl

since 1956 **BLOOD** **TRANSFUSION**

Official journal of:

Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, **SIMTI**

Associazione Italiana dei Centri Emofilia, **AICE**

Hrvatsko Društvo za Transfuzijsku Medicinu, **HDTM**

Sociedad Española de Transfusión Sanguinea y Terapia Celular, **SETS**

Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, **Siset**

Affiliated Societies of the journal:

Associação Portuguesa de Imuno-Hemoterapia, **APIH** - Hellenic Society of Blood Transfusion, **HSBT**

Editor-in-Chief

Giancarlo M Liumbruno
giancarlo.liumbruno@bloodtransfusion.it

Senior Editor-in-Chief

Claudio Velati

Associate Editors

Walter Ageno
Serelina Coluzzi
Angelo D'Alessandro
Giovanni Di Minno
Anna Falanga
Massimo Franchini
Joan R Grifols
Irena Jukić
Pier Mannuccio Mannucci
Luisa Romanò
Giuseppe Tagariello
Tomislav Vuk
Alberto Zanella

Affiliated Society Editors

Anna Falanga, **Siset**
Maria Helena Gonçalves, **APIH**
Alice Maniatis, **HSBT**
Massimo Morfini, **AICE**
Eduardo Muñoz-Díaz, **SETS**
Ana Planinc Peraica, **HDTM**

Executive Director

Stefano Antoncicchi

Founder

Lorenzo Lapponi

Past Editors-in-Chief

Lorenzo Lapponi, 1956-1964
Carlo Alberto Lang, 1965-1966
Roberto Venturelli, 1967-1968
Rosalino Sacchi, 1969-1978
Giorgio Reali, 1979-2006

Editorial Office

Luisa Stea
SIMTI Servizi Srl
Via Desiderio, 21 - 20131 Milano

Website

www.bloodtransfusion.it

Printing

Grafica Briantea Srl
Via per Vimercate, 25/27 - 20040 Usmate (MI)

*The journal is indexed in PubMed-MEDLINE,
Google Scholar, Embase and Scopus and PubMed Central.*

*Blood Transfusion articles are indexed in Journal of Citation Reports
(JCR) for Impact Factor determination.
Impact Factor 2016: 1.607*

All rights reserved - For personal use only
No other use without permission

International Editorial Board

Jean-Pierre Allain, United Kingdom
Giuseppe Aprili, Italy
Michael Auerbach, United States of America
Lydia Blanco, Spain
Ines Bojanić, Croatia
Pietro Bonomo, Italy
Dialina Brilhante, Portugal
Michael P Busch, United States of America
Maria Domenica Cappellini, Italy
Jean-Pierre Cartron, France
Giancarlo Castaman, Italy
Valerio De Stefano, Italy
Dragoslav Domanović, Sweden
José António Duran, Portugal
Willy A Flegel, United States of America
Gilles Folléa, France
Zulmira Fonseca, Portugal
Gabriella Girelli, Italy
Giuliano Grazzini, Italy
Ana Hećimović, Croatia
Giancarlo Icardi, Italy
Steven H Kleinman, Canada
Syria Laperche, France
Luis Larrea, Spain
Aurelio Maggio, Italy
Michael Makris, United Kingdom
Rossella Marcucci, Italy
Maurizio Margaglione, Italy
Ivanka Mihaljević, Croatia
Manuel Muñoz, Spain
Mario Muon, Portugal
Alessandro Nanni Costa, Italy
Salvador Oyonarte, Spain
Arturo Pereira, Spain
Flora Peyvandi, Italy
Thierry Peyrard, France
Paolo Rebulla, Italy
Angiola Rocino, Italy
Elena Santagostino, Italy
Dorothea Šarlija, Croatia
Erhard Seifried, Germany
Paolo Simioni, Italy
Steven S Spitalnik, United States of America
Paul FW Strengers, The Netherlands
Jonathan H Waters, United States of America
Alessandro Zanetti, Italy

Tribunale di Milano - Authorisation n° 380, 16th June 2003

This number is published in 1.000 copies.

Printed in May 2018

Euro 5,00 each



Associated with USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Validation Panel

Un set di campioni positivi per anticorpi.
Specificamente destinato alla convalida
dei sistemi di immunoematologia.



Immucor **Validation panel**: 8 provette per la validazione della ricerca e dell'identificazione di anticorpi eseguiti in automazione.

Codice Prodotto: 0002350

- Pannello di 8 campioni noti da utilizzare per convalida di sistemi automatici
- I campioni sono pronti all'uso
- Il Validation Panel è costituito da monoclonali di classe IgG
- Volume 3 ml

Campione 1	Campione 2	Campione 3	Campione 4	Campione 5	Campione 6	Campione 7	Campione 8
Anti-D	Anti-c	Anti-E	Anti-K	Anti-Fy ^a	Anti-k	Anti-s	Anti-c & Anti-K

- Risultato atteso: Positivo in presenza di antigene (da 1+ a 4+) e negativo in assenza di antigene

solo per uso in-vitro, non per uso diagnostico

Per maggiori informazioni contattare
il responsabile commerciale Immucor di zona
visitate www.immucor.com o telefonate al n.v. **800 290 858**

IMMUCOR
Transfuse | Transplant | Transform a life

RELAZIONI SESSIONE CONGIUNTA

PBM: principi e riferimenti scientifici (RE01) s3
Rigali C.

Il ruolo dell'infermiere nel PBM (RE02) s4
Tedeschini L.

La gestione del rischio in Immunoematologia e Medicina Trasfusionale: esperienze internazionali (RE03) s5
Audino S.

Principali strumenti di gestione del rischio clinico applicati al laboratorio di Immunoematologia pre-trasfusionale (RE04) s7
Naso S.

RELAZIONI CONVEGNO

The present and future of Transfusion Medicine (RE05) s13
Wood E.

The impact of the Directive 1214/2016 on Transfusional Systems in European Countries (RE06) s13
Aranko K.

La Direttiva 1214/2016: impatto sul Sistema Trasfusionale italiano (RE07) s14
Liumbruno G.M.

Il punto di vista e il ruolo della Società Scientifica (RE08) s15
Berti P.

Analysis of the causes of decreasing donations and international comparisons (RE09) s16
van den Burg P.J.M.

Motivazioni alla base della scelta di diventare donatore (RE10) s18
Bani M.

Percorso di incentivazione alle donazioni: programmi di comunicazione, coinvolgimento e reclutamento dei potenziali donatori e collaborazioni scolastiche (RE11) s20
Saturni V.

I modelli regionali a confronto: pregi, difetti e scenari attuali della plasmaderivazione in Italia (RE12) s22
Calizzani G, Candura F, Profili S, Liumbruno GM.

Autosufficienza in farmaci emoderivati: modelli per garantirla (RE13) s23
Breda A.

Update on definition and clinical significance of occult HBV infection (RE14) s24
Raimondo G.

La valutazione del rischio residuo per HIV, HCV e HBV (RE15) s24
Velati C., Zanetti A., Liumbruno G. M.

Registro Italiano Talassemie ed Emoglobinopatie (RE16) s26
Vaglio S., Masiello F., Calteri D., Profili S., Fetta P., Liumbruno G.M.

PTT, inquadramento clinico e trattamento (RE17) s27
De Silvestro G.

Trattamento della fase acuta della drepanocitosi (RE18) s29
Spadola V., Fidone C., Cabibbo S., Garozzo G.

Meccanismi di prevenzione dell'errore ABO: dalla donazione alla trasfusione (RE19) s30
Garozzo G.

Reazioni trasfusionali emolitiche: diagnosi differenziale e trattamento (RE20) s33
Curciarello G.

Il Registro Italiano Donatori di Midollo. Quale scenario si apre nel reclutamento di nuovi donatori e nella ricerca del donatore alternativo (Cord Blood e donatore aploidentico)? (RE21) s35
Sacchi N., Costa C., Marciano R., Pollichieni S., Vagnozzi F.

Confronti e panorama. Risultati dell'emovigilanza in Italia e in Europa (RE22)	s36
<i>Marano G.</i>	
La nuova Raccomandazione Ministeriale per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO (RE23)	s37
<i>Bennardello F.</i>	
Modelli di distribuzione e calcoli delle scorte minime (RE24)	s38
<i>Giachino O., Bianchi M., Lorenzi M., Bordiga A.M.</i>	
Contingency Planning, Disaster Recovery Planning: a main topic of the EBA Working Group (RE25)	s41
<i>Kelly A.</i>	
Definizione delle responsabilità critiche in ottica GPG (RE26)	s42
<i>Bonini R.</i>	
Il trasporto degli emocomponenti (RE27)	s44
<i>Gandini G.</i>	
Le attività di rilascio di prodotti, materiali e attrezzature (RE28)	s46
<i>Fiorin F.</i>	
Requisiti e modalità tecnico-organizzative per l'erogazione dei servizi di Medicina Trasfusionale (RE29)	s49
<i>Boccagni P.</i>	
Screening per l'infezione malarica e necessità trasfusionali di pazienti provenienti da aree endemiche (RE30)	s51
<i>Berzuni A., Foglieni B., Spreafico M., Prati D.</i>	
Chikungunya: l'esperienza italiana (RE31)	s52
<i>Pupella S.</i>	
Consenso informato e dissenso alla trasfusione: informativa e problematiche medico-legali (RE32)	s55
<i>Marzo G.</i>	
Risks associated with delayed transfusion (RE33)	s57
<i>Bolton-Maggs P.H.B., on behalf of the SHOT steering group, Serious Hazards of Transfusion</i>	
Raccomandazioni per la gestione del bambino con anemia emolitica autoimmune (RE34)	s59
<i>Coluzzi S.</i>	
Trombocitopenie autoimmuni: diagnosi e gestione clinica (RE35)	s61
<i>Santoro S.</i>	
Patient Blood Management as a standard of care (RE36)	s61
<i>Shander A.</i>	
Il ruolo dell'anestesista in un programma di PBM (RE37)	s63
<i>Pavesi M.</i>	
Transfusion alternatives: future perspectives (RE38)	s65
<i>Migliaccio A.R.</i>	
Produzione degli emocomponenti per uso non trasfusionale: standard di processo e di prodotto (RE39)	s65
<i>Strada P.</i>	
Come valutare l'appropriatezza nell'uso degli emocomponenti per uso non trasfusionale (RE40)	s67
<i>Guaschino R.</i>	
Emorragia post-partum: incidenza, fattori di rischio e buona pratica clinica (RE41)	s69
<i>Grandone E., Ostuni A.</i>	
L'importanza della biologia molecolare: le raccomandazioni SIMTI (RE42)	s71
<i>Manfroi S.</i>	
I programmi di valutazione della qualità: l'esperienza italiana (RE43)	s72
<i>Bennardello F.</i>	
Il Registro Donatori di CSE: un nuovo registro dei donatori familiari o una implementazione della piattaforma già esistente del Registro IBMDR? (RE44)	s73
<i>Vassanelli A.</i>	

ABSTRACT

1. IMMUNOEMATOLOGIA

1.01 Sistemi gruppoematici	s77
1.02 Antigeni e biologia dei globuli rossi	s82
1.03 Antigeni e biologia delle piastrine	s85
1.05 Compatibilità materno/fetale	s86
1.06 Metodologie di indagine (tecniche di biologia molecolare, anticorpi monoclonali, etc.)	s95

2. DONATORE, RACCOLTA E PRODUZIONE DI EMOCOMPONENTI E PLASMADERIVATI

2.01 Reclutamento del donatore	s100
2.02 Associazioni di volontariato	s106
2.03 Comunicazione	s108
2.04 Privacy, questionario e consenso informato	s109
2.05 Organizzazione e tecniche di raccolta	s110
2.06 Organizzazione e tecniche della produzione di emocomponenti	s115
2.07 Frazionamento del plasma	s123
2.08 Autosufficienza in sangue, emocomponenti, plasmaderivati	s124

3. TERAPIA TRASFUSIONALE

3.01 Globuli rossi	s127
3.02 Piastrine	s133
3.03 Farmaci plasmaderivati	s135
3.04 Terapie alternative (fattori di crescita emopoietica, etc.)	s138
3.05 Emostasi	s143
3.06 Aferesi terapeutiche	s144
3.07 Trasfusione in età neonatale e pediatrica	s155
3.08 Trasfusione massiva	s156
3.09 Autotrasfusione e tecniche di risparmio	s157
3.10 Reazioni avverse alla trasfusione	s161
3.11 Comitati Ospedalieri per il Buon Uso del Sangue	s162
3.12 Patologie ematologiche congenite	s164
3.13 Patologie ematologiche acquisite	s167

4. SICUREZZA TRASFUSIONALE

4.01 Selezione del donatore	s170
4.02 Virus	s172
4.03 Batteri	s176
4.04 Parassiti	s177
4.05 NAT per la ricerca di virus e batteri	s178
4.07 Inattivazione dei patogeni	s181
4.08 Emovigilanza	s181

5. TRAPIANTI E IMMUNOGENETICA

5.01 HLA - Immunobiologia e funzione	s185
5.02 Raccolta e biologia delle cellule staminali	s186
5.03 Trapianto delle cellule staminali, ricostituzione immunologica	s190

6. SISTEMI DI QUALITÀ IN MEDICINA TRASFUSIONALE	
6.01 QA, QM, GMP, GAMP, ISO, VEQ	s191
6.02 Automazione	s197
6.03 Standardizzazione	s199
6.04 Governo Clinico	s200
7. RUOLI INNOVATIVI DEL SERVIZIO TRASFUSIONALE	
7.01 Emergenza	s201
7.02 Uso non trasfusionale degli emocomponenti	s203
7.03 Banche biologiche	s208
7.04 Nuove tecnologie	s209
8.01 SESSIONE PER TECNICI SLB E INFERMIERI	s211
9. ALTRI	
9.01 Formazione e addestramento	s213
9.03 Studi sperimentali	s215
9.06 Altro	s216
ELENCO AUTORI	s221

© SIMTI Servizi Srl

Come citare i manoscritti contenuti in questo volume

Autore. Titolo. Giornale [abbreviato] Anno; Volume Supplemento [abbreviato]: numero abstract.

E.g.:

Wood E. The present and future of Transfusion Medicine. Blood Transfus 2018; 16 (Suppl 1): RE05.

*43° CONVEGNO NAZIONALE DI STUDI DI MEDICINA TRASFUSIONALE
GENOVA, 23-25 MAGGIO 2018*

RELAZIONI SESSIONE CONGIUNTA TECNICI SLB E INFERMIERI

**STRATEGIE MULTIDISCIPLINARI DI APPROCCIO
ALLA SALUTE E ALLA SICUREZZA
DEL PAZIENTE**

© SIMTI Servizi Srl

© SIMTI Servizi Srl

RE01

PBM: PRINCIPI E RIFERIMENTI SCIENTIFICI

Rigali C.

SOC Medicina Trasfusionale e Immunoematologia

*Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda USL Nord-Ovest
Toscana, Lucca*

Tutte le figure professionali in sanità ormai hanno un unico scopo: al centro del lavoro, della ricerca, dell'attività scientifica ci deve essere "il benessere del malato". Sempre più spesso, infatti, si sente parlare di "ospedali orientati sul paziente", ospedali dove la propria organizzazione orienta i processi diagnostici e terapeutici sulla soluzione dei problemi di salute e che è capace di soddisfare i bisogni quotidiani e i diritti fondamentali del paziente; in una frase sola: personalizzare la cura; un aspetto che sembra essere essenziale per la piena realizzazione di questo tipo di organizzazione, è la presenza di una *Équipe multidisciplinare e multiprofessionale*.

Il Patient Blood Management si allaccia quanto detto sopra, infatti è definito come un approccio multidisciplinare e multiprofessionale basato su evidenze scientifiche calato sul paziente, il quale ora è lui al centro del sistema trasfusionale e non solo il prodotto sangue. È un progetto ambizioso che propone di riprogettare e/o cambiare l'organizzazione, che soprattutto nell'ottica scarsità delle risorse, vuole ricercare e trovare un equilibrio tra efficacia e efficienza del sistema e della sua equità: l'equilibrio si ottiene definendo nuove regole organizzative e delineando attitudini professionali, competenze trasversali degli attori del sistema.

Il PBM quindi non può essere focalizzato su una specifica patologia o procedura né su una disciplina o settore specifico della medicina ma mira a gestire la risorsa "sangue del paziente". Alcuni vantaggi che si possono ottenere, legati alle figure professionali, sono:

- miglioramento dell'assistenza;
- integrazione dei processi clinico - assistenziali;
- riduzione dei tempi di consultazione da parte di tutti i professionisti;
- maggiore valorizzazione dei professionisti;
- reciprocità di accesso alle valutazioni ed alle evoluzioni del processo clinico;
- modulazione degli interventi in base alle diverse valutazioni;
- ottimizzazione degli interventi terapeutici e assistenziali.

Un altro vantaggio del PBM è l'ottimizzazione e il risparmio della risorsa sangue e ciò avviene attraverso i suoi tre pilastri fondamentali che sono: l'ottimizzazione della capacità di produrre globuli rossi, trattando l'anemia prima dell'intervento chirurgico; la riduzione al minimo il sanguinamento, tramite l'utilizzo di tecniche chirurgiche particolari o utilizzando terapie specifiche (es. acido tranexamico) e infine l'ottimizzazione della tolleranza verso l'anemia, agendo anche con farmaci sulla capacità dell'organismo di tollerarla.

Alcuni studi hanno dimostrato che in chirurgia, se ben applicato, il PBM oltre a evitare le complicanze post-operatorie, può ridurre i tempi di degenza e ridurre fino al 20% i costi legati alle terapie trasfusionali. Tali tecniche sono finalizzate anche a limitare il ricorso alla trasfusione allogenica evitando così il rischio trasfusionale.

Infine, e non per ultimo, studi hanno dimostrato che negli interventi di chirurgia maggiore la mortalità aumenta del 7% se il paziente è anemico; secondo dati OMS dal 5 al 20% della popolazione italiana è affetta da anemia moderata quindi un trattamento pre-operatorio dell'anemia è fondamentale.

È infatti l'Organizzazione Mondiale della Sanità che nel 2010 esorta gli Stati membri delle Nazioni Unite ad attuare una serie di strategie condivise per garantire qualità, sicurezza, per garantire efficienza organizzativa e garantire il contenimento dei costi della terapia trasfusionale. In Europa nascono, l'European Blood Alliance (EBA) e il EU-PBM (Patient Blood Management Europe).

In Italia è il decreto del Ministro della Salute 2 novembre 2015: "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", all'articolo 25, comma 5, prevede che "al fine della prevenzione della trasfusione evitabile, sono definiti e implementati, sul territorio nazionale, specifici programmi (Patient Blood Management), con particolare riferimento alla preparazione del paziente a trattamenti chirurgici programmati, sulla base di linee guida da emanare a cura del Centro Nazionale Sangue entro sei mesi dall'entrata in vigore del presente decreto".

Il Centro Nazionale Sangue così ha provveduto ad elaborare la Linea Guida (CNS 05) "Raccomandazioni per l'implementazione del programma Patient Blood Management", approvata il 27 ottobre 2016 che, a sua volta, monitorerà la sua applicazione nelle varie realtà nazionali.

Only One, è la campagna di sensibilizzazione nata con l'obiettivo di promuovere i comportamenti standard del PBM alle strutture sanitarie, e prevede, il trattamento trasfusionale dell'anemia, nel paziente stabile non emorragico, mediante la prescrizione di una unità di sangue. Tale progetto è nato dalla collaborazione tra Centro Nazionale Sangue e la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), l'Associazione Nazionale Medici Direzioni Ospedaliere (ANMDO), la Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI), la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) e la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET).

Concludendo possiamo affermare che il PBM ormai è entrato a far parte del sistema sangue: numerosi sono i corsi di formazione, convegni, giornate studio che puntualmente vengono organizzati; sul motore di ricerca NCBI PubMed, ad esempio, vi sono già migliaia di articoli pubblicati; a livello mondiale ricordiamo che AABB rimane il leader nello sviluppo di standard, accreditamento e implementazione di sistemi di qualità nella Medicina Trasfusionale.

Riferimenti bibliografici

- Decreto 24 settembre 2014. Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2014. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 265 del 14 novembre 2014.
- Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, et al. Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management. Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto. 2015, I edizione. <http://www.centronazionale sangue.it/notizie/patient-blood-management-000>.
- AABB White Paper. *Building a better patient blood management program. Identifying, solving problems and promoting patient safety*. AABB white paper. Bethesda, MD: AABB, 2015.
- Patient Blood Management Guidelines: Module 2 Perioperative. National Blood Authority Australia. Free download www.blood.gov.au/pbm-guidelines.
- D.M. 2/11/2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti". GU Serie Generale n.300 del 28/12/2015 - Suppl. Ordinario n. 69.
- Zwarenstein M, Goldman J, Reeves S. Interprofessional collaboration: effects of practice-based interventions on professional practice and healthcare outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD000072.

RE02

IL RUOLO DELL'INFERMIERE NEL PBM

Tedeschini L.

TUM (Trasfusionale Unico Metropolitan), AUSL città di Bologna, Ospedale Maggiore, Bologna

Premessa

Il Patient Blood Management, noto anche come l'acronimo PBM, consiste in un approccio multidisciplinare per ottimizzare le cure rivolte ai pazienti che potrebbero necessitare di trasfusioni ematiche. Letteralmente può essere tradotto come la "gestione di sangue del paziente" e questo mira a valutare il paziente, prevalentemente quello sottoposto ad intervento chirurgico, minimizzarne le perdite ematiche, ridurre la necessità di ricevere sangue omologo e conseguentemente diminuire l'enorme spesa sanitaria derivata dall'utilizzo inappropriato della risorsa sangue. La chirurgia senza sangue, anche chiamata "chirurgia pulita" o "bloodless surgery", è la nuova frontiera della chirurgia: consiste in una serie di azioni, tecniche, strumenti e dispositivi specifici che mirano ad effettuare interventi chirurgici senza ricorrere all'uso di trasfusioni ematiche omologhe.

Attraverso l'uso di farmaci, tecniche chirurgiche innovative, specifiche macchine elettromedicali appositamente realizzate, team multidisciplinari preparati e cooperazione con il paziente stesso, è possibile ridurre drasticamente l'utilizzo di sangue omologo sia negli interventi chirurgici considerati a basso rischio emorragico, sia negli interventi più complessi come quelli ortopedici, o riguardanti la chirurgia vascolare, toracica, cardiocirurgia, neurochirurgia ed i trapianti.

Alla chirurgia moderna si chiede una prestazione operatoria impeccabile ma anche sistemi che garantiscano elevati standard di sicurezza ed efficienza, nonché il rispetto dei principi etici, culturali, religiosi e giuridici dei pazienti, senza dimenticare l'aspetto economico della gestione degli interventi.

Nonostante la sua moderna applicazione, la chirurgia senza sangue nasce negli Stati Uniti a metà del 1900. Nel 1957 fu il Dott. Denton Cooley il primo ad eseguire un intervento di cardiocirurgia senza l'utilizzo di trasfusioni.

Si è iniziato a sviluppare la necessità di utilizzare tecniche alternative alla trasfusione, partendo dal dilemma assistenziale posto dai Testimoni di Geova, che per motivi religiosi rifiutano categoricamente questa pratica e che hanno a lungo richiesto cure mediche pari, senza dover rinunciare alle loro credenze.

Successivamente, la paura delle malattie trasmissibili per via ematica dovuta alla grande problematica della scoperta del virus dell'HIV, ha infatti spinto altri pazienti a chiedere che i loro interventi chirurgici venissero eseguiti senza l'uso di trasfusione. Considerando poi l'incremento del fabbisogno di trasfusioni, non supportato da un enorme numero di donatori, i rischi legati all'infusione, a quelli infettivi alla possibilità di sviluppare reazioni emolitiche, non emolitiche ed allergiche, e non tralasciando il costo considerevole delle banche del sangue e dei Centri Trasfusionali, e alla problematica della immunizzazione del paziente, si è approdati all'elaborazione un programma strutturato di gestione risorsa sangue: la Patient Blood Management.

Metodo

Oggi la PBM è sviluppata ampiamente negli Stati Uniti, in Australia e in molti Paesi europei.

La situazione italiana, ormai da molti anni, si attesta invece in una condizione di precaria autosufficienza nazionale del

sangue, raggiunta grazie alla compensazione interregionale. Già da diverso tempo, si ribadisce l'importanza della nascita e dell'implementazione di programmi specifici per la corretta gestione della risorsa sangue e all'interno delle Raccomandazioni per l'implementazione del Programma di Patient Blood Management del 2015, viene sottolineato come l'attivazione dei programmi PBM avvenga "auspicabilmente mediante l'individuazione di personale INFERMIERISTICO dedicato".

Tra i professionisti coinvolti nel PBM la figura infermieristica occupa un ruolo cardine.

L'infermiere dedicato, noto negli Stati Uniti con il nome di Bloodless Coordinator che traduco con "Coordinatrice del sangue" e si occupa di diversi aspetti:

- 1) *sviluppo di un programma di gestione del sangue*: si occupa della gestione del programma attraverso la realizzazione e la collaborazione nel produrre protocolli e procedure specifiche, si occupa della gestione del materiale, in particolare delle nuove risorse tecnologiche e farmaceutiche disponibili;
- 2) *raccolta dati e miglioramento continuo della qualità del programma di gestione del sangue*: si occupa del monitoraggio del programma per evidenziare criticità e progressi e per rientrare negli standard assistenziali di qualità. Il monitoraggio è effettuato attraverso la presa in carico del paziente e l'osservazione continua dalla visita di pre-ospedalizzazione fino al follow-up, utilizzando una cartella clinica integrata che segue il paziente durante l'intero processo di guarigione e permette di sottolineare le criticità o i punti di forza del programma di gestione del sangue;
- 3) *educazione riguardo il programma di gestione del sangue*: si interessa dell'aspetto educativo, nei riguardi dei pazienti inseriti nel programma, realizzando una educazione alimentare, educazione a stili di vita sani e informazione circa il programma.

L'aspetto educativo non si esaurisce al paziente e ai suoi familiari ma è rivolta anche agli altri professionisti del team multidisciplinare, per permettere una reale collaborazione per il raggiungimento dello scopo comune: *il bene del paziente*.

Conclusioni

Il primo a beneficiare dell'infermiere PBM è sicuramente il paziente, che riceve una assistenza di qualità vicino alle sue esigenze. Il paziente è coinvolto nel proprio processo di guarigione, è informato circa le metodiche che possono essere applicate al suo caso, ed è seguito in ogni fase dalla pre-ospedalizzazione al follow-up.

Questo infermiere lavora come tramite tra le diverse equipe coinvolte nell'assistenza. Inoltre egli si occupa di formazione, non solo dei pazienti e dei familiari, ma anche dei colleghi infermieri, medici ed altri professionisti, superando in questo modo il divario tra le diverse figure e permettendo una collaborazione reale per il raggiungimento di un unico obiettivo: il bene del paziente.

L'infermiere si interessa della redazione di protocolli e procedure basandosi sulle più recenti evidenze scientifiche, garantendo un'assistenza efficace ed efficiente.

Grazie a questa figura i colleghi sono spinti ad aumentare le proprie conoscenze ed a partecipare con entusiasmo alle attività formative, determinando la creazione di una equipe affiatata che si traduce in una migliore assistenza sanitaria.

Tramite l'infermiere PBM figura professionale all'avanguardia,

l'azienda sanitaria ne ricava un beneficio nel miglioramento della propria immagine e quindi un miglioramento del proprio prestigio. Da non sottovalutare il risparmio economico si ottiene da una corretta gestione del sangue e da un sistematico utilizzo dei metodi alternativi alla trasfusione. Sfruttando tali metodi, si elimina il rischio di contrarre infezioni e di presentare complicanze legate alla trasfusione, ciò determina una diminuzione della spesa legata ad una riduzione delle giornate di degenza.

Sarebbe opportuno utilizzare questa figura per portare l'assistenza sanitaria italiana a livelli di qualità elevati, al pari di altri Paesi sfruttando il nostro personale sanitario di livello e di istruzione elevato, capace e volenteroso, pronto a raccogliere questa sfida professionale.

Riferimenti bibliografici

- Society for the Advancement of Blood Management. SABM Administrative and Clinical Standards for Patient Blood Management Programs. https://www.sabm.org/sites/default/files/SABM_Admin-Standards3rdEdition.pdf.
- Centro Nazionale Sangue. Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2014. <http://www.centronazionale sangue.it/sites/default/files/Programmazione%202014.pdf>.
- Centro Nazionale Sangue. Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2015. <http://www.centronazionale sangue.it/sites/default/files/Programma%20Autosuff%202015.pdf>.
- Antonioli. Vertici di struttura consapevoli del ruolo chiave dei percorsi multidisciplinari. Sole 24 ore - Sanità, 13 - 19 Maggio 2014.
- Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. *Etica clinica: un approccio pratico alle decisioni etiche in medicina clinica*. 5th ed. Milano: McGraw-hill, 2003.
- Goodnough LT1, Shander A, Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion* 2003; **43**: 668-76.
- Nelson, 2005. Bloodless medicine - An exciting new field for nurses. *AMN Healthcare*. [http://www.nursezone.com/nursing-news-events/morefeatures/Bloodless Medicine%E2%80%94Exciting-New-Field-for-Nurses_20332.aspx](http://www.nursezone.com/nursing-news-events/morefeatures/Bloodless%20Medicine%E2%80%94Exciting-New-Field-for-Nurses_20332.aspx).
- Temple University Hospital, 2014. Job profile Director Blood Management Program. Philadelphia: s.n.
- Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, et al. 2015. Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management. Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto. I edizione. <http://www.centronazionale sangue.it/notizie/patient-blood-management-000>.
- Valenti J. Can a bloodless surgery program work in the trauma setting? *Nursing* 2007; **37**: 54-6.

RE03

LA GESTIONE DEL RISCHIO IN IMMUNOEMATOLOGIA E MEDICINA TRASFUSIONALE

Audino S.

Struttura Trasfusionale, USL Toscana Centro, Ospedale "S. M. Annunziata", Firenze

La trasfusione di emocomponenti è un trattamento terapeutico di supporto indispensabile in molte patologie in ogni fascia di età. Si tratta di una terapia che ha un utilizzo trasversale a tutti i setting medici e chirurgici e che richiede elevati livelli di sicurezza per la tipologia del prodotto che viene somministrato al paziente, prodotto che tout court, dal punto di vista biologico, deve essere definito un vero e proprio trapianto. Nei Paesi ad alto reddito il rischio infettivologico correlato alla trasfusione è stato fortemente ridotto, grazie ad un'attenta e accurata selezione del donatore e alla messa a punto di indagini di laboratorio di elevata specificità e sensibilità. In questi Paesi, negli ultimi anni, il focus si è spostato dalla sicurezza del sangue e dei suoi prodotti alla sicurezza dei processi e dei sotto processi che ruotano attorno alla trasfusione, vale a dire trasporto, conservazione, somministrazione, outcome etc.

Lo scandalo della trasmissione di infezione da HIV e virus epatitici, attraverso trasfusioni di emocomponenti infetti, verificatosi negli anni '80 e nei primi anni '90 del secolo scorso, ha portato all'istituzione di un sistema complesso e completo di sorveglianza trasfusionale, che coinvolge tutti gli aspetti connessi al rischio trasfusionale. Il primo sistema di sorveglianza della catena trasfusionale è stato messo a punto in Francia nel 1994 dove fu coniato anche il termine "emovigilanza", in analogia con il termine "farmacovigilanza" che è il sistema che raccoglie informazioni sui farmaci, con particolare riguardo alle reazioni avverse. L'emovigilanza è costituita da un insieme di procedure di sorveglianza che riguardano tutta la catena trasfusionale, dalla raccolta del sangue fino al follow-up dei riceventi, ed ha lo scopo di raccogliere informazioni sugli effetti inattesi o indesiderati risultanti dall'uso terapeutico dei prodotti labili del sangue, e di prevenire sia l'insorgenza di questi effetti, sia il ripetersi di qualunque effetto indesiderato. Dopo la Francia molte Nazioni hanno istituito sistemi di emovigilanza, ma dal rapporto WHO (World Health Organization) "Global status report on blood safety and availability 2016", pubblicato nel 2017, emerge che soltanto il 39% dei Paesi (70 su 180) hanno dichiarato di avere un sistema di emovigilanza nazionale.

La situazione varia considerevolmente a seconda della condizione socio-economica dei diversi Stati: in Europa si rileva la più elevata percentuale di presenza di sistemi nazionali di emovigilanza con il 77% (33 Paesi su 43). Ben diversa è la situazione nelle altre aree geografiche: 46% (5 paesi su 11) nel Sud-Est asiatico, 35% (7 Paesi su 20) nel Mediterraneo Orientale, 32% (8 Paesi su 25) nel Pacifico Occidentale, 26% (12 Paesi su 42) in Africa e 14% (5 Paesi su 35) nelle Americhe. Il sistema di emovigilanza, attivo a livello internazionale, nazionale, regionale e locale, si fonda sulla segnalazione degli eventi avversi e dei "quasi" eventi (near-miss) e sull'analisi degli errori finalizzata alla rimozione delle cause che li hanno determinati. In estrema sintesi, possiamo dire che il compito di chi si occupa di rischio clinico è studiare ed elaborare percorsi per rendere facile, per gli operatori sanitari, fare ciò che è giusto, e difficile quello che è sbagliato. L'efficacia dei sistemi di emovigilanza dipende dalla formazione del personale

sanitario e dalla diffusione della cultura del rischio clinico e della sua gestione. A livello locale, un organo di prevenzione del rischio è rappresentato dai Comitati ospedalieri per il buon uso del sangue (CoBUS) i cui compiti sono stati recentemente ridisegnati dall'Accordo Stato-Regioni del 21 dicembre 2017. In base a tale documento il CoBUS risulta costituito da due sezioni, la Sezione "Sangue" e la Sezione "Cellule Staminali da sangue cordonale", quando nel territorio di afferenza è presente una Banca del sangue da cordone ombelicale.

I compiti previsti per la sezione "Sangue" del CoBUS sono molteplici: predisporre e aggiornare linee guida per l'uso clinico appropriato di emocomponenti ed emoderivati; definire protocolli finalizzati alla prevenzione della trasfusione evitabile [programmi di Patient Blood Management (PBM)], alla limitazione dell'uso del predeposito, all'applicazione appropriata dell'emodiluzione preoperatoria e del recupero intra- e perioperatorio; definire e attuare procedure per la sicurezza trasfusionale al letto del paziente; effettuare il monitoraggio nella pratica trasfusionale dei singoli reparti attraverso l'audit clinico; controllare e monitorare l'appropriatezza delle richieste trasfusionali; favorire la condivisione di procedure tra il Servizio Trasfusionale, la funzione deputata alla gestione del rischio clinico e gli utilizzatori del sangue e dei suoi prodotti, allo scopo di consolidare il reporting degli eventi avversi e dei near-miss; contribuire all'autosufficienza di sangue, emocomponenti ed emoderivati; diffondere presso le Aziende Sanitarie/Enti/Casi di cura presenti sul territorio di afferenza del CoBUS indicazioni, protocolli e procedure elaborate. Per ognuna delle due Sezioni del CoBUS sono previste almeno due riunioni annuali.

Ma come passare dall'elenco di compiti scritti sulla carta ad una efficace operatività nella prevenzione del rischio? Al di fuori dei confini nazionali l'evoluzione e le prospettive dell'emovigilanza puntano alla creazione di un collegamento diretto continuo e stabile tra il Servizio Trasfusionale, gli organi di coordinamento delle attività ed i reparti utilizzatori della risorsa sangue, attraverso l'implementazione di una nuova figura professionale. Stiamo parlando del Transfusion Practitioner (TP) o Transfusion Safety Officer (TSO) o Haemovigilance Officer, o PBM Practitioner/Nurse. Tutte queste denominazioni sono utilizzate per indicare un operatore della Struttura Trasfusionale, Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico (TSLB) o Infermiere Professionale (IP), che presta la sua opera anche all'interno dei reparti utilizzatori della risorsa sangue. Questa figura professionale emergente viene ormai considerata, in molte realtà, indispensabile per una efficace azione di emovigilanza e prevenzione del rischio, costituendo quell'elemento "sul campo", a supporto del processo trasfusionale, al di fuori delle Strutture Trasfusionali, che può fare la differenza. La letteratura relativa a questa figura innovativa è limitata ma le esperienze internazionali al riguardo testimoniano indubbiamente un miglioramento della qualità delle cure per i pazienti. Dal punto di vista della formazione il TSLB conosce bene tutta la parte laboratoristica relativa all'immunoematologia e alla compatibilità nonché il sistema di produzione e banking degli emocomponenti e lavora in stretta collaborazione con il medico trasfusionista. Conosce meno le attività trasfusionali al letto del paziente, che sono invece di pertinenza dell'IP e viceversa. Indipendentemente dal background formativo, che può essere ampliato con una formazione *ad hoc*, quello che viene richiesto a un TP è di costituire un link tra il laboratorio di immunoematologia e le aree clinico/chirurgiche di utilizzo del sangue. Pertanto, questa figura professionale dovrà possedere,

oltre alle competenze tecniche del settore, anche quelle non technical skills (NTS) che gli permettano di gestire al meglio le relazioni interpersonali e di trovare soluzioni laddove emergano situazioni problematiche non previste (problem solving). A titolo di esempio si riportano alcune voci che in letteratura fanno parte della job description del TP: collabora con tutto il personale sanitario per identificare, implementare e monitorare strategie per ottimizzare la conservazione del sangue; rivede la letteratura pubblicata in merito a linee guida, standard e produce raccomandazioni applicabili; rivede e analizza i report relativi a errori e incidenti e propone, dove appropriato, modifiche operative; supervisiona al mantenimento della tracciabilità del processo trasfusionale; elabora i dati raccolti relativamente a utilizzo degli emocomponenti, non conformità ed eventi avversi allo scopo di individuarne i relativi trend; si occupa di rilevare i bisogni formativi del personale sanitario e non sanitario coinvolto nella catena trasfusionale e sviluppa programmi formativi *ad hoc*, anche per piccoli gruppi o individuali on the job. Per lo svolgimento di queste attività sono quindi richieste, oltre alle competenze tecnico/scientifiche, competenze in ambito gestionale, del risk management e della formazione. Ma dove e quanto vengono utilizzati i TP? Nel Regno Unito (UK) il corrispettivo dei CoBUS, ovvero gli Hospital Transfusion Committees (HTCs) sono stati istituiti nel 1998. Nel 2002 il Servizio Sanitario Nazionale ha prodotto una circolare intitolata "Better Blood Transfusion: Appropriate Use of Blood" che definiva un nuovo programma di attività e prevedeva l'istituzione del TP e dei team trasfusionali presso tutti gli ospedali. Una survey del 2010 del National Health Service and Transplant (NHST) in Inghilterra e Galles ha registrato la presenza di più di 200 TP nelle strutture ospedaliere di questi Paesi. La "2015 Survey of Patient Blood Management" curata dal National Health Service (NHS) individua il TP come risorsa a sostegno dell'implementazione dei programmi di PBM. Il 99% delle amministrazioni sanitarie si avvalgono del supporto dei TS: nel 70% dei casi viene utilizzato almeno un TP a tempo pieno, nel 29% dei casi viene utilizzato almeno un TP part-time. Uno dei quesiti della survey era finalizzato a comprendere quali attività fossero svolte principalmente dai TP. Tra i sei item proposti (analisi di incidenti, formazione, valutazione delle competenze, verifiche sulla tracciabilità degli emocomponenti, audit, uso appropriato degli emocomponenti) quelli a cui il TP dedica la maggior parte del tempo sono risultati la formazione e il monitoraggio della tracciabilità, mentre l'uso appropriato degli emocomponenti, e quindi il supporto al PBM, è l'attività a cui viene dedicata meno tempo. La survey ha messo in luce come tra gli ostacoli all'implementazione del PBM ci sia proprio la carenza di tempo dedicato a questa attività, sia da parte dei TP che dei consulenti ematologi, che pur presenti nel 98% delle Strutture Trasfusionali, solo nel 28% dei casi sono impegnati nel PBM. Negli USA nel 2011 la "National Blood Collection and Utilization Survey" ha evidenziato che più di 200 strutture ospedaliere utilizzavano un TP e che circa il 60% ricopriva il ruolo a tempo pieno, inoltre nella stessa survey, venivano registrati 35 programmi strutturati di orientamento per il TP. Anche in Canada è presente la figura del TP da quando nel 1999 il ministero della salute del Quebec ha implementato il programma di emovigilanza e ha istituito le prime 20 posizioni di TP nei principali ospedali. Il sito della CSTM, Canadian Society of Transfusion Medicine, ospita una sezione dedicata ai TP il cui scopo è quello di favorire raccolta e condivisione di informazioni e materiali tra professionisti e,

attraverso una mailing list, discutere argomenti e problematiche comuni e promuovere l'e-learning nell'ambito specifico. Anche in Australia, a partire dai primi progetti del 2001 e con varie denominazioni (transfusion nurses/trainers/safety officers) è presente il TP a cui viene affidato anche il compito di realizzare progetti di ricerca. Nel 2009 un progetto di ricerca sull'errore di identificazione del paziente al momento del prelievo per le prove di compatibilità pre-trasfusionali (Wrong Blood in Tube [WBIT]) ha esaminato questo tipo di errori in uno studio multicentrico ed ha individuato sei categorie di fattori che sostenevano le condizioni per il verificarsi dell'errore. Lo studio ha evidenziato la complessità dell'errore WBIT e ha prodotto 40 raccomandazioni finalizzate ad aumentare il livello di sicurezza al momento del prelievo. A livello internazionale l'International Society of Blood Transfusion (ISBT), ospita il Transfusion Practitioner Forum che ha avviato nel 2017 una survey con lo scopo di capire in quali Stati è presente la figura del TP e quale ruolo svolge, quali barriere ostacolano l'implementazione di questo ruolo e quali risorse la ISBT può sviluppare e mettere a disposizione dei TP. La figura del TP e la crescita del suo ruolo come volano per l'implementazione dei programmi di PBM e riduzione del rischio clinico in medicina trasfusionale è quindi una realtà che si sta consolidando in molti Paesi. Non è peregrino dunque pensare in Italia alla realizzazione di un progetto pilota, finalizzato a valutare l'opportunità di implementare, anche nelle nostre strutture, questa nuova figura dalle molte sfaccettature. Come ultima annotazione, la presenza anche di una figura medica delle Strutture Trasfusionali nei reparti clinici darebbe un impulso importante allo sviluppo della parte clinica dell'attività dei nostri servizi. Questo aspetto è un elemento rilevante ed esclusivo dell'Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, specialistica che a volte, a torto, viene ancora considerata una mera "Medicina dei servizi", alla stessa stregua della Patologia Clinica.

RE04

PRINCIPALI STRUMENTI DI GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO APPLICATI AL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA PRE-TRASFUSIONALE

Naso S.

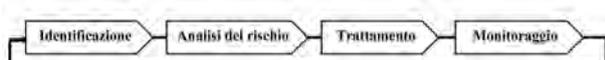
*S.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale ASL2
Sistema Sanitario Regione Liguria, Savona*

Premessa

I sistemi più avanzati di emovigilanza forniscono dati non del tutto confortanti sul verificarsi di errori che hanno origine nel laboratorio di immunoematologia e che possono provocare o meno seri danni al paziente. Uno dei primi sistemi di emovigilanza europei e dei più accreditati è SHOT (Serious Hazards Of Transfusion): si tratta di un sistema di emovigilanza professionale indipendente che, dal 1996, raccoglie, su base volontaria e in forma anonima, tutti i dati relativi agli eventi avversi alla trasfusione nel Regno Unito. I dati raccolti sono analizzati e nel mese di giugno di ogni anno viene pubblicato un report dettagliato su quanto emerso dall'analisi dell'anno precedente. Nel report, per ogni tipologia di errore, rischio o evento avverso, sono prodotte raccomandazioni finalizzate a migliorare la sicurezza del paziente. Nel 2016, escludendo i near-miss, su 1581 eventi avversi segnalati, il 62.6% sono dovuti ad errori commessi in generale dagli operatori sanitari e di questi, 378 (il 23,9%) sono riferibili al laboratorio di immunoematologia. Anche tra i 1283 near-miss segnalati, 300, cioè il 23,4%, hanno avuto origine nel laboratorio di immunoematologia. Un'indagine condotta dallo stesso SHOT sempre nel corso 2016 ha identificato nell'assenza o mancata comunicazione, nella carenza di risorse, nella carenza di conoscenza e di formazione, negli eccessivi carichi di lavoro, i fattori umani, che più frequentemente sono responsabili di incidenti trasfusionali. Gli errori, si sono verificati in vari steps del processo lavorativo: accettazione e registrazione di campioni che recavano dati incompleti o errati, mancata assegnazione di emocomponenti particolari (irradiati, lavati etc) su specifica richiesta, mancato rispetto della compatibilità Rh(D) in pazienti di sesso femminile con potenziale gravidico e rischio di immunizzazione con pregiudizio delle future gravidanze, errori di determinazione del tipo ABO, mancata ricerca di ulteriori alloanticorpi in paziente immunizzato, errori di trascrizione del gruppo sanguigno eseguito con metodica manuale, mancata osservanza dei messaggi di attenzione forniti dal gestionale. Le cause più frequenti correlate a tali tipologie di errori sono: processi inadeguati, istruzioni operative non corrette, steps omessi dall'operatore durante l'esecuzione della stessa, errori di trascrizione e errori di interpretazione dei risultati. Da queste considerazioni si evince che non si possa pensare ad un'efficace riduzione dell'errore in campo trasfusionale e alla minimizzazione del rischio per il paziente, se non in un contesto organico, che sappia coinvolgere l'intera organizzazione, identificare correttamente i processi erogati, le fasi ed attività connesse, intercettando in maniera puntuale quelle che risultano maggiormente critiche per prevalenza, gravità e possibilità di prevenzione. La relazione è suddivisa in due sezioni: la prima verte su concetti generali riguardanti il Rischio Clinico, come esso si articola e quali tecniche/strumenti usa, il secondo relativo all'ambito trasfusionale ed in particolare su come una corretta gestione del Rischio si possa applicare al Laboratorio di Immunoematologia pre-trasfusionale.

Contenuti

Rischio clinico: la probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso, cioè subisca un qualsiasi "danno o disagio" imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante la degenza, che causano un prolungamento della degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte. Ovviamente le condizioni di rischio sono presenti anche per attività non in regime di ricovero dove avvengono atti medici e/o assistenziali. Il processo di gestione del rischio clinico è dato da 4 fasi: identificazione del rischio, analisi, trattamento e monitoraggio, secondo la ciclicità qui di seguito illustrata.



È in questo contesto che si inseriscono gli strumenti per la gestione del rischio clinico, i quali hanno caratteristiche di utilizzo diverse: a posteriori, quando l'evento sia già avvenuto ed in questo caso si parla di strumenti retrospettivi, o di tipo prospettico, cioè utilizzabili in modo preventivo, quindi prima che l'evento si verifichi, in modo da evitarne il suo accadimento futuro o contenerne il più possibile il relativo danno. I principali strumenti per la gestione del rischio clinico sono: l'Incident reporting, la Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) e Failure Modes, Effects and Criticality Analysis (FMECA), la Root Cause Analysis (RCA) l'Audit Clinico, il Significant Event Audit (SEA), le Linee Guida Evidence Based, i protocolli e le procedure. In questa sede sono trattate più approfonditamente le tecniche FMEA-FMECA ed RCA, vista la loro diffusa applicazione anche in campo trasfusionale; in particolare si è cercato di fornire una visione d'insieme in merito a: cosa sono, quando si utilizzano, come si utilizzano (la metodologia di sviluppo), punti di forza, vincoli nell'utilizzo (aree da presidiare), al fine di garantire il miglior successo nell'applicazione di questi strumenti. La FMEA è una tecnica di analisi di tipo qualitativo utilizzata per identificare ed analizzare ciò che potrebbe accadere se si verificasse un evento critico (problema, errore, omissione, ecc.); la FMECA aggiunge alla analisi qualitativa condotta attraverso la FMEA un percorso di tipo quantitativo orientato alla assunzione di decisioni operative coerenti. Nella prassi comune, si usa il termine "FMEA" per indicare le due tecniche integrate. Nel processo di gestione del rischio clinico si colloca trasversalmente ad esso: va infatti dalla fase di identificazione alla fase di monitoraggio del rischio. Per il suo utilizzo è fondamentale la costituzione di un gruppo di lavoro multi professionale, a garanzia dell'apporto di tutte le competenze disponibili. Il processo di applicazione delle FMEA inizia con la scelta dei processi critici. Una volta identificato il processo critico oggetto di valutazione, si applicano le fasi di: studio del processo, analisi dei rischi e identificazione degli indici di rischio, trattamento dei rischi con la definizione delle azioni da effettuare e monitoraggio dei risultati. La tecnologia FMEA migliora la conoscenza dei processi nelle Organizzazioni, introduce barriere preventive di "sicurezza" incidendo su frequenza e rilevabilità degli eventi e fornisce un risparmio di risorse in quanto agisce in termini preventivi. L'efficacia dei risultati dipende dalla qualità delle valutazioni, che essendo soggettive, sono legate al team che le effettua, pertanto è fondamentale la costituzione di un gruppo di lavoro competente ed aperto al dialogo.

Per l'indagine, l'analisi e la valutazione del rischio preliminare nei laboratori di diagnostica immunoematologica pre-trasfusionale è possibile utilizzare la tecnica FMECA, che guida e supporta i decisori verso scelte operative consapevoli. La diagnostica immunoematologica pre-trasfusionale si inserisce al centro del processo di assegnazione emocomponenti (EMC), ovvero nella definitiva destinazione al paziente degli EMC stabiliti, previa corretta e completa esecuzione delle attività, di cui il processo si compone, atta a garantire al paziente il massimo livello possibile di efficacia, sicurezza immunologica e appropriatezza del trattamento trasfusionale. A seguito di una scomposizione del processo in fasi, il gruppo di lavoro definisce gli eventi critici, i potenziali effetti, le potenziali cause e i controlli "in essere". Il risultato della FMEA è un numero, l'Indice di Priorità del Rischio (IPR), calcolato moltiplicando la Probabilità (P) che l'evento si verifichi, per la Gravità (G) delle sue conseguenze e per la Rivelabilità (R) dell'errore da parte degli operatori, prima che si verifichi un danno. I livelli di P, G ed R possono essere attribuiti secondo una scala definita in relazione al tipo di processo, così come la scala dei valori per la valutazione dell'IPR. Gli step da seguire nel percorso di analisi FMEA del processo sono i seguenti:

- **step 1:** Scomposizione del processo in fasi: per essere successivamente analizzato, il processo deve essere scomposto nelle fasi in sequenza che lo costituiscono;
- **step 2:** per ogni fase del processo in esame, identificazione dei possibili rischi. Focus sulla domanda: "quali eventi critici/problemi si possono verificare in questa fase?";
- **step 3:** per ogni evento critico/problema individuato, identificazione dei potenziali effetti. Focus sulla domanda: "Quali potrebbero essere le conseguenze se l'evento critico/problema si verificasse?";
- **step 4:** per ogni evento critico/problema individuato, identificazione delle potenziali cause. Focus sulla domanda: "Quali sono le potenziali cause dell'evento critico/problema individuato?";
- **step 5:** per ogni evento critico/problema individuato, individuazione dei controlli in essere. Focus sulla domanda "Quali misure di controllo abbiamo in essere per intercettare l'evento critico/problema qualora si dovesse manifestare?";
- **step 6:** per ogni evento critico/problema individuato, valutazione del livello di Gravità (G) dei suoi potenziali effetti, del grado di Probabilità (P) che si verifichino le cause che potrebbero provocarlo e del grado di Rilevabilità (R) dell'evento da parte della Struttura qualora si manifesti.
- **step 7:** calcolo dell'Indice di Priorità del Rischio (IPR) e valutazione del rischio;
- **step 8:** pianificazione delle misure da intraprendere per il "controllo del rischio". Focus sulle domande: "Il rischio che si corre con le misure di controllo in essere è ad un livello accettabile?" "Cosa dovremmo fare per accertare la nostra capacità di eliminare/ridurre il rischio, se ora non è ad un livello accettabile?";
- **step 9:** monitoraggio, inteso come la rivalutazione dell'IPR per verificare l'efficacia e l'andamento delle azioni intraprese nel tempo.

L'RCA è uno strumento di carattere retrospettivo, che parte da un "problema", sia esso un evento o un evento avverso e consente di identificare le "cause radice", che possono aver generato il problema. Nella gestione del rischio si colloca nella fase di analisi e può essere collegato ad altri strumenti per l'identificazione dell'evento. Partendo dall'effetto, utilizzando

un diagramma ad albero o a lisca di pesce (diagramma di Hishikawa), si collocano le categorie di cause e per ciascuna si approfondisce ulteriormente la causa alla radice, per identificare quelle su cui agire. Lo strumento consente di sensibilizzare gli operatori sulle reali cause di un problema; nel gruppo di lavoro devono essere presenti coloro, che operano sul processo interessato dal problema per poter fare emergere le cause vere, che lo hanno provocato. È fondamentale creare un clima di gruppo positivo ed il ruolo del "team leader" del gruppo è fondamentale. Può essere utilizzato come strumento di analisi del rischio nel laboratorio di immunoematologia, in quanto partendo da un evento avverso, arriva ad indagare aree quali la comunicazione, la formazione e l'esperienza del personale, la fatica e la programmazione del lavoro.

Una survey presentata nel corso della III Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali-SIMTI 2013, ha individuato come aree potenzialmente cause di errore quelle legate a:

- fattori organizzativi, come l'interfacciamento degli strumenti, l'applicazione delle procedure operative/ protocolli e le modalità di conservazione degli EMC;
- fattori correlati a meccanismi di comunicazione (sia all'interno dell'equipe professionale, sia tra Strutture Trasfusionali e reparti di degenza) e alla raccolta delle informazioni (gli operatori delle Strutture Trasfusionali ritenevano assolutamente critici il momento di scambio delle consegne a cambio turno e la raccolta dei dati clinici del paziente);
- fattori legati all'ambiente di lavoro: inadeguatezza degli spazi di lavoro, inadeguatezza del Sistema Informatico, mancata motivazione, stanchezza e affaticamento del personale.

Rispetto al 2013 l'attuale Sistema Trasfusionale si è strutturato con modelli organizzativi molto complessi, nei quali si possono individuare nuove aree potenzialmente cause di errori:

- l'accentramento di produzione e validazione biologica di emocomponenti nei poli di produzione;
- il personale TSLB in dotazione, che in alcuni casi è integrato da personale non assegnato alla Struttura Trasfusionale, ma formato specificamente per lo svolgimento dell'attività di assegnazione di emocomponenti;
- l'utilizzo della telemedicina per l'attività di assegnazione di emocomponenti;
- le modalità di approvvigionamento dei reattivi (gare regionali);
- il controllo della spesa sanitaria.

Conclusioni

Da quanto analizzato, risulta che il problema della sicurezza trasfusionale deve essere affrontato con un approccio di sistema integrato a livello di Organizzazione, che prevenga l'errore tramite la comprensione delle sue cause, qualora si realizzi. Gli strumenti di gestione del Rischio Clinico sono ormai utilizzati a pieno titolo in molte attività eseguite nelle Strutture Trasfusionali: è doveroso ricordare che il processo di prevenzione dell'errore deve essere accompagnato da un cambiamento della cultura dell'Organizzazione e che i processi di cambiamento hanno bisogno di attività formative e divulgative, volte a responsabilizzare tutti i professionisti sugli obiettivi di sicurezza dichiarati dalla Direzione e sulle metodologie e sulle azioni adottate per raggiungerli.

© SIMTI Servizi Srl

*43° CONVEGNO NAZIONALE DI STUDI DI MEDICINA TRASFUSIONALE
GENOVA, 23-25 MAGGIO 2018*

RELAZIONI CONVEGNO

© SIMTI Servizi Srl

© SIMTI Servizi Srl

RE05

**THE PRESENT AND FUTURE OF TRANSFUSION
MEDICINE**

Wood E.

*Transfusion Research Unit, School of Public Health and
Preventive Medicine, Monash University, Melbourne,
Australia*

In many ways transfusion medicine today is unchanged from the very first transfusions: patients in need (often with life-threatening bleeding), worried clinical staff, and donors wanting to help. In other ways, it has changed enormously. Today we understand much more about the immunology, physiology and microbiology of transfusion, and in many parts of the world adequate supplies of safe blood are now available to patients who need them. In the era of patient blood management (PBM), patients are at the centre of our transfusion practice.

We have already seen the benefits of scientific and technological advances in every aspect of transfusion medicine - from new techniques (such as molecular biology, genomics and proteomics), to new and improved products, new information technology platforms /tools to generate and manage data, and new approaches to minimise patients' needs for transfusion and to care for blood donors. We can truly see how we can now deliver more "personalised medicine".

There is still a lot of work to do. Many fundamental aspects of our practice remain to be informed by research. We still have limited understanding to determine when a patient needs a transfusion, the optimal transfusion dose to administer, or how to measure the benefit (or harm, or cost). We need a better evidence base, focusing not just on improved blood products and blood utilisation, but also on clinical outcomes, including patient-reported outcomes and quality of life and objectively-measured physical functional outcomes. To provide this important evidence, we need high-quality laboratory-based research and clinical trials, as well as using data from many other sources, including clinical audits, registries, haemovigilance datasets, and health economics assessments. We also need new ways of working with other professionals and with patients, blood donors and the community, to share ideas, share data, and collaborate internationally to undertake both preliminary studies and definitive trials. This work will keep us busy well into "the future of transfusion medicine".

RE06

**THE IMPACT OF THE DIRECTIVE 1214/2016
ON TRANSFUSIONAL SYSTEMS IN EUROPEAN
COUNTRIES**

Aranko K.

European Blood Alliance (EBA), Amsterdam

The EU Commission Directive 1214/2016 adds an important quality layer of quality to transfusion field by requesting all Member States to take into account the Good Practice Guidelines (GPG) jointly developed by the Commission and the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare of the Council of Europe, detailing the good manufacturing practice (GMP) relevant to the quality and safety of blood and blood components. This is a topical issue and all blood establishments in EU should have implemented the quality system requirements of this Directive by 15 February 2018.

The Directive (2005/62/EC) on standards and specifications relating to a quality system for blood establishments from 2005 already referred to the GMP as defined in the of Directive on medicinal products (2001/83/EC) and gave the Commission a mandate to develop the GPG. It took the Commission over 10 years to provide this interpretation of the complex GMP relevant to blood and blood components. These guidelines and the collaboration between EU Commission and Council of Europe to develop them are welcome. Council of Europe has for long time provided the Blood Guide which has served for most blood establishments the key manual for to set up the operations.

The GPG does not provide any new principles but emphasize the requirements and provide more detailed bases for inspections. Most blood establishments have already advanced Quality Systems in place, in some countries equivalent to that for medicinal products, but the more detailed description has required additional preparations and discussion on interpretation of the GPG. There is also the need to ensure the plasma fractionators, which are covered by the GMP rules, could accept the GPG as the basis for blood establishment quality system including the plasma intended for fractionation.

It is important to note that the directive refers also to hospital blood banks for quality assurance function thus covering the whole supply chain. Furthermore, the requirements apply to the blood and blood components imported from third countries and intended for use or distribution in the EU.

RE07

LA DIRETTIVA 1214/2016: IMPATTO SUL SISTEMA TRASFUSIONALE ITALIANO

Liumbruno G.M.

Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa

Il Sistema trasfusionale italiano ha subito nell'ultimo decennio profondi cambiamenti in rapporto sia al processo di riqualificazione per l'adeguamento alle norme nazionali e di derivazione europea, sia alle mutate condizioni organizzative del Sistema sanitario regionale e nazionale e, soprattutto, della Rete ospedaliera. Il riordino della predetta Rete trasformerà ulteriormente l'organizzazione sanitaria assegnando sempre più agli ospedali *hub* il compito di garantire attività assistenziali di riferimento. Pertanto, anche il Sistema trasfusionale dovrà adeguare a questo cambiamento la tipologia delle proprie attività in maniera dinamica e flessibile, tenendo conto del suo duplice ruolo di produttore di emocomponenti e materia prima per l'industria di plasmaderivazione e di erogatore di prestazioni diagnostiche e clinico-assistenziali, nonché della scelta del legislatore di mantenere questi compiti in un ambito unitario ed "indivisibile", non esportabile dal Sistema trasfusionale, anche al fine di garantirne qualità, sicurezza e sostenibilità.

Il futuro a breve termine: le *Good Practice Guidelines*

La recente direttiva della Commissione Europea 2016/1214 del 25 luglio 2016, recante "*Modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali*", dispone che gli Stati membri provvedano a dare evidenza dell'esistenza di linee direttrici di buone prassi, disponibili ed utilizzate da tutti i Servizi trasfusionali nel loro Sistema di gestione per la qualità, tenendo conto delle linee direttrici di buone prassi pubblicate dal Consiglio d'Europa.

Nel novembre del 2016, l'EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines*) ha aggiornato le *Good Practice Guidelines* ("GPGs"), le quali sono contenute nella 19ª edizione della Raccomandazione del Consiglio d'Europa "*Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of blood Components*". Come previsto dalla predetta direttiva 2016/1214, le linee direttrici di buone prassi definite dalle nuove GPGs tengono conto dei principi e degli orientamenti dettagliati delle buone prassi di fabbricazione (*Good Manufacturing Practices* - "GMPs") applicabili in Europa in ambito farmaceutico (di cui alla direttiva 2001/83/CE, relativa al Codice comunitario dei medicinali), dal momento che i Servizi Trasfusionali, oltre a produrre emocomponenti destinati alla trasfusione, forniscono plasma destinato alla trasformazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati.

L'implementazione delle disposizioni comunitarie e la conformità alla direttiva (EU) 2016/1214 è prevista per gli Stati membri entro il 15 febbraio 2018.

L'evoluzione delle GPGs comporta una *revisione sostanziale dell'approccio dei Servizi Trasfusionali e delle Unità di Raccolta associative alla qualità*; il predetto approccio va, infatti, orientato verso metodi più rigorosi e verso una maggiore trasparenza dei meccanismi gestionali ed operativi da adottare in relazione alle attività di raccolta, produzione, controllo, stoccaggio e distribuzione degli emocomponenti. In particolare, i requisiti regolatori dettati dalle nuove GPGs richiedono alle Strutture trasfusionali di dare evidenza della propria capacità di fornire un prodotto sicuro e conforme sia per l'uso terapeutico, sia per quello industriale.

Le principali modifiche introdotte dalle GPGs riguardano:

- la gestione controllata dei locali;
- la gestione controllata delle risorse tecnologiche e dei materiali;
- l'organizzazione (identificazione di figure chiave e dei loro sostituti e definizione delle loro responsabilità e del loro livello di autorità; disponibilità di documenti che definiscono gli incarichi assegnati a ciascun soggetto, sottoscritti dagli interessati);
- la pianificazione e la documentazione dell'addestramento del personale a fronte dell'introduzione di nuove procedure o di revisione di quelle esistenti, e la verifica del loro corretto recepimento;
- la norme comportamentali da adottare in relazione a diversi aspetti;
- la gestione controllata della documentazione prescrittiva, delle registrazioni e dei dati;
- la regolamentazione e il controllo di tutti i processi "critici";
- la gestione controllata dei sistemi gestionali informatizzati;
- la formalizzazione di accordi in caso di attività esternalizzate e svolgimento di attività di controllo, finalizzate ad accertare la loro conformità ai requisiti definiti in sede contrattuale;
- il monitoraggio ed il miglioramento della qualità.

Conclusioni

Il Sistema Trasfusionale è ancora oggi, in molte realtà regionali, un insieme di Servizi di fatto autonomi, non strutturalmente o almeno funzionalmente collegati sotto il profilo organizzativo-gestionale e non sufficientemente coesi in una "*vision*" regionale e nazionale. Inoltre, con poche virtuose eccezioni, i predetti Servizi sono per lo più incardinati in strutture dipartimentali (di livello aziendale) molto disomogenee che risultano non funzionali al necessario sviluppo di una *governance* regionale e ad una efficiente ed efficace gestione della Rete.

Il Sistema Trasfusionale regionale deve, per contro, rispondere in modo unitario e coeso alle esigenze dell'autosufficienza di realtà ospedaliere regionali ed extraregionali, contribuendo all'autosufficienza nazionale, e garantire gli strumenti necessari per assicurare il soddisfacimento dei livelli essenziali di assistenza, delle richieste specialistiche e di fabbisogni di realtà assistenziali in continua evoluzione e crescita.

L'implementazione delle disposizioni comunitarie e la conformità alla direttiva (EU) 2016/1214 rendono non procrastinabile la necessità di ridisegnare il modello organizzativo della Rete regionale di Medicina Trasfusionale mantenendo (in modo sostenibile) la capillarità dell'attività di raccolta ma concentrando (realmente) le attività produttive e di qualificazione biologica e sviluppando gli ambiti di specializzazione diagnostica e clinica, la *governance* e la coesione a livello sia regionale sia nazionale. Il Sistema Trasfusionale, infatti, per sua natura (lo dimostrano i più avanzati modelli europei), presenta la necessità vitale di poter garantire omogeneità, uniformità, governo in Rete e, non ultimo, di dimostrare in modo trasparente, a seguito di verifiche effettivamente "terze", la propria capacità di erogare prodotti e prestazioni conformi alla regolazione nazionale ed europea. Concentrazione di attività, specializzazione, *governance* e coesione sono, dunque, le parole chiave indispensabili affinché la Rete trasfusionale possa essere messa in grado, sotto il profilo gestionale ed economico-finanziario, di far fronte a tutti i compiti di supporto trasfusionale corrente e di rispondere al contempo alle esigenze emergenti connesse con i nuovi obblighi [accreditamento, *compliance* alle buone norme di fabbricazione (GMPs) e alle buone pratiche (GPs)] e con i nuovi fabbisogni clinico-assistenziali, nell'ottica di sostenibilità del Sistema.

RE08

IL PUNTO DI VISTA E IL RUOLO DELLA SOCIETÀ SCIENTIFICA

Berti P.

Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), Roma

La Direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016 modifica la direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali, introducendo in modo esteso nella pratica trasfusionale le Good Practice Guidelines, pubblicate nella 19° edizione della Guida EDQM (2017). Il recepimento della Direttiva nella normativa nazionale doveva essere attuato entro il 15 febbraio 2018.

Si tratta solamente dell'ultima di una lunga serie di direttive europee che obbligatoriamente dovevano essere recepite nelle leggi degli stati membri dell'Unione, e che quindi hanno accompagnato le quotidiane attività delle strutture trasfusionali negli anni recenti.

Le normative nazionali di matrice europea, divenute nel tempo sempre più impegnative, sono ormai entrate stabilmente nel sistema trasfusionale italiano, il quale pertanto non può non conformare ad esse le proprie scelte tecniche ed organizzative. L'orizzonte culturale di noi trasfusionisti quindi è sempre più caratterizzato da una duplice dimensione: da un lato, dobbiamo continuare a tener sempre presenti le evidenze scientifiche; dall'altro, non possiamo non tener conto dei vincoli normativi. Riguardo alle evidenze scientifiche, va affermato che SIMTI vuole mantenere il proprio ruolo, non limitato alla costante diffusione delle conoscenze attraverso strumenti formativi ed editoriali (si pensi solo al ruolo che ha assunto negli ultimi anni Blood Transfusion nel panorama mondiale delle riviste di Medicina Trasfusionale), ma anche fornendo un supporto concreto alla produzione di linee guida riconosciute da professionisti e istituzioni, e conformi alle specifiche normative sulla responsabilità professionale (Legge 24 del 2017 e suoi decreti applicativi).

Riguardo ai vincoli normativi, SIMTI ha sempre cercato di interpretare efficacemente il suo ruolo statutario di leale collaborazione con gli organi decisionali e consultivi dello Stato, delle Regioni e delle Istituzioni, offrendo la sua qualificata azione rivolta alla emanazione di norme coerenti con le direttive europee di riferimento ma anche applicabili nel particolare contesto organizzativo del sistema trasfusionale nazionale, nonché rivolta alla programmazione e sviluppo del servizio trasfusionale del Paese.

Va osservato tuttavia che evidenze scientifiche e vincoli normativi sono solo apparentemente due dimensioni separate: in realtà, le prime devono essere la premessa e la base delle seconde; in altri termini, un vincolo normativo non può non trovare in solide evidenze scientifiche la propria ragion d'essere. Pensiamo ad esempio agli allegati del D.M. 2/11/2015 che affrontano i criteri della selezione del donatore o i requisiti quali-quantitativi degli emocomponenti, che non potrebbero essere sostenibili se non fossero basati su aggiornate conoscenze scientifiche. A latere, questa considerazione pone il problema della necessità di un costante aggiornamento delle norme.

Si deve poi tener conto della difficoltà nel calare le disposizioni contenute nelle direttive europee nel un contesto organizzativo, peculiare e diverso rispetto agli altri Paesi, quale quello italiano. Ciò ha posto e pone non insignificanti problemi di interpretazione delle norme, della loro reale applicabilità e

dell'omogeneità di applicazione su tutto il territorio nazionale. Inoltre, non sempre i diversi decisori locali, dagli assessorati ai singoli direttori generali delle aziende sanitarie, tengono conto della reale necessità di risorse sottesa all'applicazione delle disposizioni normative, sia quelle direttamente impattanti sulle Strutture Trasfusionali, sia quelle riguardanti lo sviluppo ed il mantenimento delle attività ispettive.

Ultimo problema da tener presente è quello di alcuni marginali disallineamenti fra normative nazionali ed europee, in particolare nel campo della produzione di farmaci plasmaderivati.

Fatte queste premesse, l'azione di SIMTI riguardo alle normative trasfusionali, compresa la direttiva 1214 del 2016 oggetto di questa specifica sessione del convegno, cerca di esprimersi in modo coordinato su vari fronti, sintetizzabili come segue:

- cooperazione all'emanazione di guide all'applicazione delle normative, anche in collaborazione con altre istituzioni (es.: Guida alle attività di convalida dei processi nei servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti del CNS; Manuale-guida per l'applicazione delle Good Practice Guidelines di NAIP);
- diffusione dei testi normativi attraverso i propri canali comunicativi e informativi (sito web, bollettino, newsletter etc.);
- produzione e aggiornamento di Standard allineati con le normative (es.: Standard di Medicina Trasfusionale, 3° edizione del maggio 2017, redatta in conformità alle GPG di cui alla direttiva 1214);
- organizzazione di eventi formativi residenziali e FAD incentrati sull'applicazione della normativa (Seminari Qualità, sessioni del Convegno Nazionale, eventi regionali, FAD sugli Standard di Medicina Trasfusionale etc.);
- contributo al processo di revisione normativa (es. Road Map sull'aggiornamento della Direttiva 2002/98/CE, Decreto 2/11/2015).

Certamente tutte queste azioni sono possibili ed efficaci se si mantiene stretta cooperazione fra i livelli centrali e regionali dell'Associazione, e se le sinergie con altri portatori di interesse del Sistema Trasfusionale (Ministero, CNS, Regioni, Associazioni del volontariato del sangue, altre Società scientifiche del settore) sono paritetiche e finalizzate in modo trasparente verso obiettivi condivisi.

Alcune osservazioni conclusive: le normative di derivazione europea per loro natura cristallizzano in modo sostanzialmente rigido aspetti (prevalentemente di ordine strutturale, organizzativo e tecnologico, ma anche relativi agli standard di prodotto), volti alla tutela dei diritti di salute e sicurezza dei cittadini europei, e ciò costituisce certamente un dato positivo, che ha contribuito a motivare l'impegno di SIMTI nella promozione e diffusione dell'applicazione di esse.

Lo sviluppo delle conoscenze scientifiche è invece più rapido e certamente svincolato dalle rigidità normative. Questo in linea di principio potrebbe causare disallineamenti fra norme vigenti e conoscenze scientifiche aggiornate, e togliere ad ogni livello lo spazio decisionale basato sull'evidenza scientifica.

In altri termini, una scelta scientificamente valida potrebbe essere non praticabile o non immediatamente applicabile in quanto non contemplata dal quadro normativo del momento.

Inoltre, questa situazione potrebbe nel tempo orientare in modo distorto i comportamenti e le scelte dei professionisti della Medicina Trasfusionale e in parte anche dei decisori istituzionali locali e nazionali che, abituati a confrontarsi con le norme e ad attuare solamente ciò che in quel momento è lecito in base ad esse, potrebbero perdere la capacità di comprendere e

scegliere cosa sia invece più indicato ed appropriato in base alle conoscenze scientifiche.

Questo rischia di orientare la Medicina Trasfusionale in senso "legalistico" piuttosto che scientifico, e di renderla affine più alla medicina legale che alle discipline cliniche, alla ricerca scientifica ed alla medicina basata sulle prove di efficacia.

Questa situazione, per di più, si cala in un contesto nazionale ed internazionale nel quale l'apprezzamento dei principi fondativi originari dell'Unione Europea è certamente peggiorato nella maggior parte degli Stati membri. Questo ha posto e pone problemi di accettabilità da parte degli stakeholder delle decisioni prese sulla base di normative di matrice europea.

Con questa consapevolezza, SIMTI si propone di operare, in sinergia con le altre istituzioni, per minimizzare questo rischio, correggere per quanto possibile queste derive, e rendere sempre più efficace ed omogenea sul territorio nazionale l'applicazione di norme, che auspicabilmente si vorrebbero realmente basate sulle evidenze scientifiche.

Riferimenti bibliografici

- Direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016 recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 199 del 26/7/2016.
- EDQM: Good Practice Guidelines. Strasbourg, November 2016.
- EDQM: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components (19th edition). Strasbourg, 2017.
- SIMTI: Standard di Medicina Trasfusionale (3° edizione). Milano, maggio 2017.
- CNS: Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti (1° edizione). Roma, febbraio 2014.
- Legge 8 marzo 2017, n. 24. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 64 del 17/3/2017.
- Decreto 2 novembre 2015, n. 69. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 300 del 28/12/2015.

RE09

ANALYSIS OF THE CAUSE OF DECREASING DONATIONS AND INTERNATIONAL COMPARISONS

van den Burg P.J.M.

Sanquin Blood Supply, Amsterdam, The Netherlands

Introduction

The number of blood donations is decreasing, a phenomenon that is especially occurring during the more recent years in countries with "high income" as defined by the WHO (World Health Organisation). The number of donations cannot be seen as a single parameter. The needed number of donations is determined by various factors such as the demand of transfusion and the organisation of the blood donation system(s). Moreover, demand and supply are influenced by other factors such as social-political influences, development of healthcare and donations system and differences in frequencies of disease.

The influences on the demand of blood transfusion

Blood transfusion and thereby blood donation started after the discovery of the ABO blood types to become a medical therapy. The first trigger was to save lives due to blood loss, just after 1900 whole blood compatible for ABO and only tested for *Treponema Pallidum* was used. Since 1950-1950 a start was made with bone marrow transplantations, this urged the need of blood components such as platelets. Since hepatitis and HIV were discovered various needs of safe blood came into place and many tests were implemented. Similar, the insights in blood types and red cell antibodies resulted in the need of typed blood, in some policies also as a preventive measure, that influenced the demand of blood supply. Since the fear of HIV more attention was paid to make guidelines for strict indications and to reduce the blood use and need. As a result, influenced by issues such as responsibility and reliability, quality management came into place. So, the need of blood is influenced by the need of safe and compatible blood and for the different WHO regions strongly influenced by the frequency of disease and organisation of the health care system. Health care systems are different because of variations in for example; post-partum blood loss, haemoglobinopathies, haematopoietic stem cell transplantation, patient blood management and last but not least the availability of healthcare. All these issues resulted in the transfusion of ABO compatible whole blood on one hand and extended tested and matched blood component on the other hand as part of an existing patient blood management.

The role of patient blood management and hemovigilance

"Patient Blood Management (PBM) is an evidence-based, multidisciplinary approach aimed at optimizing the care of patients who might need transfusion. It puts the patient at the heart of decisions made around blood transfusion, promoting appropriate use of blood and blood components and the timely use of alternatives where available. PBM represents an international initiative in best practice for transfusion medicine". This is cited from the ISBT website as part of the Working Party Clinical Transfusion. It represents experience from a number of countries and contains 13 chapters on various aspects of PBM. PBM is without doubt a basic tool to ensure a sufficient and safe demand of blood.

The role of plasma and plasma products

Maybe, the contrasts in plasma derived products and use from a global perspective are even bigger than differences in blood donation. The number of plasma donations for fractionation are by far the highest in "high income" countries and the availability to fractionate plasma is largely exclusive for "high-income" countries. It may be clear that the diseases that result in an indication for the use of plasma derived medication are not that different throughout the world but the differences in available and affordable health care determine the ultimate use.

The influences on the supply of blood donations and donor vigilance

The demand of blood for transfusion is the trigger for the number of donations needed and the characteristics of the blood donations that are asked for. The number of donors and thereby donations is largely determined by the organisation of the blood collection system. In the different WHO regions there are huge differences e.g. voluntary versus remunerated donations, first-time versus repeat donors, anonymous versus directed donations, organisation level of blood collecting systems. These issues influence the number of donors. Another issue is the demands on selection and screening criteria. It is logic that with increasing demands on extended selected and tested donors, the number of available donors becomes smaller. Another issue is the organisation level and quality of the blood collection system that influence availability of blood e.g. logistics, false-positive or positive test results, waste and outdating. The management of donor vigilance, e.g. advises, recognition and treatment of adverse donor events, is of great influence for donor management. Unsatisfied donors are bad advertisement and less eager to come back! All these issues determine how much blood is available for transfusion and if the requested characteristics of the unit/donor are available.

Issues related to demand and supply of blood for transfusion

The need of blood donation is not only determined by the demand and supply as such. There are other issues that have impact of the transfusion chain. As indicated before, HIV changed blood transfusion. Since then, the issue of safe blood became a more and more a public and political affair. Political in terms of responsibility and liability, this is high on the agenda since there are examples of scandals, lawsuits and convictions. Organizations implemented mostly all tests available to increase the safety of blood transfusion, mostly in "high income" countries, resulting after more than 30 years in an enormous expansion of costs. It is now time to make up the balance and investigate the cost-effectiveness of these measures.

Another issue are the imbedding of the blood donation system in the society. Also here, there is huge international variation. There are all kind of influences; social, ethical, financial, religious and organisation such as red cross, that influence the way blood donation is part of the public society. The public expectations of the availability and safety of blood transfusion is an important issues that influences decision making, both legal, political and for the blood collection establishments. Public opinion is partly emotional and can explain why choices are made that are not always cost-effective.

The organisation of blood collection has influences on availability but also on quality in terms on donor selection,

screening, type of donor (e.g. first time *versus* repeat) and the process (waste, outdating). Donor base management is an effective tool to manage a donor recruitment and selection system to ensure the needed quantity and quality of blood donations.

International interactions and cooperation

There are numerous international interactions that are of great value for countries to compare, benchmarking, to cooperate and to help each other. One of the oldest and most know is the WHO, both for donor and transfusion issues. Other examples are activities supported by the International Society of Blood Transfusion (ISBT), European Blood Alliance (EBA) and international project such as PEPFAR, VISTART, DOMAINE, DoHeCa, etc.

These international activities are of great importance, without comparison the differences are not clear. These differences are the basis to learn and to make choices for improvement.

Choices to be made

In contrast to "low-income" countries, "high-income" are now confronted with enormous costs in the availability and especially safety of blood transfusion. More recently, cost-effectivity studies are done and the outcome is sometimes that new innovation are not implemented or that tests are reduced. The cost-effectivity is of greater importance for "low-income" countries and with a comparable investment much more profit can be made in health care in terms of clean drinking water or treatment of infectious diseases. Another example is transfusion in thalassemia patients, should we invest in NAT testing if we cannot effort chelation treatment to prevent morbidity and mortality as a result of iron overload?

A comparison with tissues and organs

While in most "high income" countries there is not a lack of blood for transfusion, there is a lack of tissues and organs. There is an increased morbidity and mortality for patients on the waiting list for haematopoietic stem cell or organ transplantation. This shortage of haematopoietic stem cells and organ influences policies and guidelines, that are different and less strict compared to blood donation. Firstly, this influences decision making in patient care, donors who travelled or risks associated with sexual behaviour are less an issue and hepatitis B infected organs can be transplanted. Secondly, the accepted donor expositions and thereby risks are of obvious different in organ donation. In contrast to blood donors, living kidney donors are exposed to medication and major surgery.

Comparisons between blood, tissue and organs donation are helpful to be more objective with risks and contemplate about availability, risk perception and cost-effectivity.

Summary

The decreasing number of donations in various countries, should be seen as part of the whole donor & transfusion chain and the health care system. With improved patient blood management the use of blood is restricted and less blood donation are needed. This is a good development! In those countries with patient blood management, mostly "high-income" countries there is a change in the use of blood, more platelets are needed with increasing numbers of haematopoietic stem cells transplantations and more investment is done in cellular and immunological treatment.

In contrast, countries without patient blood management, mostly "low-income" countries, have another levels of their health care system. When those countries start with the implementation of haematopoietic stem cell transplantation, the blood use will increase and for this situation reflecting an increase in the quality of the health care system.

Decreasing numbers of blood donation reflect different changes in health care system and the transfusion chain. Decreasing numbers of blood donations can therefore not be interpreted as 'good' or 'bad' and should be interpreted in the scope of the whole health care system and donation & transfusion chain.

The basis for a justified and 'good' number of blood donations is the implementation of patient blood management and donor base management. In addition, based on cost-effectivity and local conditions, the most appropriate policies, guidelines and practices should be in place.

Acknowledgement

Information and data were kindly supported and provided by:

- Global Status Report on Blood Safety and Availability, WHO 2016,
- European Blood Alliance (EBA),
- Asia Pacific Blood Network (APBN).

RE010

MOTIVAZIONI ALLA BASE DELLA SCELTA DI DIVENTARE DONATORE

Bani M.

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano
Bicocca, Milano*

Fino agli inizi del '900 la pratica trasfusionale è stata caratterizzata da un approccio estremamente empirico ed è stato a partire dai pionieristici lavori di Landsteiner sui gruppi sanguigni che si è costruita la moderna medicina trasfusionale, partendo da un approccio più generalista (la compatibilità del semplice gruppo sanguigno) per arrivare ad approcci sempre più personalizzati in cui entrano in gioco una molteplicità di variabili del donatore e del ricevente. In ambito motivazionale si ha la netta sensazione di ripercorrere la stessa strada e l'impressione è quella di trovarsi di fronte ad un approccio che, pur beneficiando di strumenti comunicativi sempre più raffinati (media, social network), affronta in modo molto empirico la ricerca di nuovi donatori e considera la motivazione un costrutto piuttosto indifferenziato.

Il tema della motivazione alla donazione di sangue costituisce da sempre un terreno centrale e condiviso tra medicina, psicologia, sociologia e questa centralità è data dai molteplici fattori che entrano in gioco nel modulare il comportamento di donazione. Se da un lato questa molteplicità di prospettive costituisce una ricchezza conoscitiva e di riflessione teorica dall'altro, nonostante la presenza di così tante "matri", la motivazione è rimasta una tematica piuttosto orfana in letteratura. Può sembrare un paradosso dal momento che una rapida ricerca in google scholar con "motivation blood donation" ci restituisce più di 70.000 risultati e che negli ultimi dieci anni sono state pubblicate almeno una decina di revisioni della letteratura.

Eppure entrando nel merito dei lavori di revisione (Godin *et al.*, 2012; Niza *et al.*, 2013; Bednall *et al.*, 2011, 2013; Masser *et al.*, 2011; Bagot *et al.*, 2016; Carver *et al.*, 2017; Dongen, 2015; Ferguson, 2015; Thijsen *et al.*, 2017; Chell *et al.*, 2017) è facile verificare che si tratta di lavori portati avanti dagli stessi gruppi di ricerca (con poche eccezioni) che hanno negli anni aggiornato le conoscenze disponibili o presentato prospettive differenti della donazione (motivazioni, fattori deterrenti, focalizzazione sugli aspiranti donatori o sulla popolazione generale). Quello che emerge è un quadro caratterizzato da studi di qualità metodologica variabile che non consentono di trarre conclusioni solide da implementare nella pratica clinica e al più suggeriscono linee di indirizzo da approfondire.

Per esempio è singolare il fatto che una quantità rilevante di risorse venga destinata alle iniziative di incentivazione non monetaria dei donatori (oggettistica, promozione della salute, screening gratuiti, etc.) eppure una meta-analisi (Niza *et al.*, 2013) ha verificato che gli incentivi non hanno nessun impatto sulla probabilità della donazione futura o sulla motivazione del donatore (nemmeno in caso di incentivi monetari) e una revisione recentissima ma più narrativa (Chell *et al.*, 2017) conclude affermando che i risultati disponibili sono inconsistenti e troppo limitati per supportare l'impiego degli incentivi.

Al tempo stesso il tema dell'ansia, e in misura più specifica l'ansia per aghi e sangue e la preoccupazione per i prodromi vasovagali, è uno dei deterrenti primari riferiti dai non donatori, così come gli eventi avversi lo sono tra gli aspiranti donatori; eppure in ambito motivazionale e delle strategie comunicative viene di fatto considerato un fattore non modificabile

dell'esperienza di donazione (per esempio nella pratica clinica non viene nemmeno valutato per gli aspiranti donatori).

Inoltre lo studio di interventi psicofisiologici di prevenzione dei prodromi vasovagali e di gestione dell'ansia è ancora limitato a pochi lavori sulla popolazione dei donatori, benché indicazioni interessanti siano tuttora disponibili (Thijssen *et al.*, 2017) che tuttavia trovano poca o nessuna applicazione nella pratica clinica (con rarissime eccezioni).

Un ulteriore aspetto di interesse è l'approccio alla promozione della donazione (che è il riflesso operativo della comprensione delle sottostanti dinamiche motivazionali) che è interamente incentrato sulle motivazioni di tipo altruistico puro (per verificarlo è sufficiente scorrere le principali campagne promozionali nazionali). Eppure anche in questo caso il ruolo dell'altruismo è stato ampiamente analizzato (Ferguson *et al.*, 2012) evidenziando l'inadeguatezza del generico messaggio solidaristico e identificando una multidimensionalità del costrutto (per una panoramica esaustiva si può fare riferimento all'approccio "Mechanism of Altruism - MOA" di Ferguson, 2015) che presenta profili differenziati per i donatori e i non donatori (e di conseguenza lo stesso messaggio motivazionale impatta in modo differente sulle due popolazioni).

Pur a fronte di queste situazioni paradossali di distanza tra realtà, pratica clinica e ricerca, sono moltissime le conoscenze che abbiamo oggi a disposizione per progettare un più articolato e ragionato approccio allo studio della motivazione e promozione alla donazione di sangue. A tal fine sono necessari due passi sequenziali.

In primo luogo è necessario operazionalizzare il tema motivazionale che, data la sua natura, si presta facilmente a letture più dettate dal buon senso che dalla buona ricerca e per farlo bisogna considerarlo un costrutto multimodale che va oltre il semplice "volere qualcosa" ma si inserisce in dinamiche di tipo cognitivo (rappresentazioni mentali della donazione, delle implicazioni, delle barriere, dei rischi, delle conseguenze etc.) ed emotivo (ansia per la procedura di donazione o per i rischi connessi, gratificazione per le implicazioni del gesto, benessere per l'attenzione alla propria salute, etc.).

È questa operazionalizzazione che consente poi di sviluppare strategie motivazionali che vanno ad agire regolando l'attivazione emotiva (aumentando il senso di urgenza percepita, riducendo l'ansia associata alla procedura, aumentando il senso di controllo percepito etc.) e rispondendo agli scopi (o sollecitandone di nuovi) che muovono il comportamento dei donatori verso la stabilizzazione del comportamento e dei non donatori verso l'intenzione a donare.

In secondo luogo è necessario operare una chiara definizione della popolazione di riferimento che va descritta in tutte le sue componenti; non è più pensabile un approccio universalistico alla promozione della donazione, e quindi della motivazione alla donazione. La popolazione generale non può essere pensata come un mare indifferenziato in cui gettare una rete nella speranza di portare a bordo qualcosa ma piuttosto un insieme di segmenti altamente differenziati che condividono alcune caratteristiche ma che reagiscono in modo differenziato alle stesse sollecitazioni.

Sempre più dati osservazionali supportano l'idea che all'interno della popolazione vadano distinte almeno due macro-categorie: i donatori e i non donatori. A loro volta queste macro-categorie includono sotto-popolazioni altamente differenziate in termini motivazionali, per esempio i donatori comprendono i nuovi donatori o aspiranti donatori, i donatori stabilizzati, i donatori

rinunciatori (sospensioni non definitive) e gli ex-donatori (sospensioni per limiti di età). Gli stessi donatori vanno distinti tra donatori di sangue intero e donatori in aferesi (oltre che donatori che alternano le due modalità) dal momento che anche in questo caso le motivazioni e le barriere non sono interamente sovrapponibili.

Questo approccio trova un'interessante applicazione, per esempio, in una recente revisione della letteratura (Thijssen *et al.*, 2017) focalizzata sulle reazioni vasovagali nei donatori, sottolineando - accanto ai noti fattori osservabili come genere, età, BMI - anche una serie di fattori non osservabili che costituiscono un target estremamente importante in ambito motivazionale ma che in genere non vengono presi in considerazione.

In conclusione se da un lato la letteratura disponibile fornisce indicazioni preziose ma limitate sullo sviluppo di strategie di reclutamento e mantenimento dei donatori basate sulle evidenze, dall'altro indica delle linee di sviluppo e approfondimento molto promettenti.

Il sistema trasfusionale italiano, già impegnato in uno sforzo internazionale sul fronte della selezione del donatore (progetto TRANSPOSE), può sicuramente fornire un contributo rilevante allo sviluppo di queste aree di ricerca ancora poco esplorate, integrando le competenze multidisciplinari a cui può attingere (sistema sanitario, terzo settore, università) e sviluppando un progetto articolato e di ampio respiro che vada a riempire i vuoti conoscitivi per produrre pratiche efficaci di promozione delle motivazioni e riduzioni delle barriere alla donazione di sangue. Diventa quindi centrale, alla luce della necessità di garantire la sostenibilità del sistema sangue, uno sforzo comune delle discipline coinvolte per produrre studi di qualità superiore che permettano di indirizzare in modo chiaro le politiche di promozione della donazione e mantenimento dei donatori.

RE11

PERCORSO DI INCENTIVAZIONE ALLE DONAZIONI: PROGRAMMI DI COMUNICAZIONE, COINVOLGIMENTO E RECLUTAMENTO DEI POTENZIALI DONATORI E COLLABORAZIONI SCOLASTICHE

Saturni V.

Servizio di Immunomatologia e Medicina Trasfusionale, ASST Sette Laghi, Ospedale di Circolo - Fondazione Macchi, Varese

Obiettivo principale di ogni Sistema Trasfusionale moderno, come quello italiano, è garantire la disponibilità di emocomponenti labili e medicinali plasmaderivati, di qualità e sicuri a tutti i pazienti che presentano necessità trasfusionali sulla base di indicazioni appropriate.

A garanzia di un percorso di questo tipo, con le essenziali caratteristiche di equità ed eticità, è fondamentale un'azione continuativa e puntuale di promozione della donazione di sangue periodica, volontaria, non remunerata, anonima, associata, responsabile per poter contare su un ampio numero di donatori consapevoli.

Pertanto è necessario ricorrere a strategie che puntino sia al reclutamento di nuovi donatori sia a fidelizzare chi è già donatore.

In questo contesto vanno considerate diverse variabili tra cui sicuramente l'andamento demografico della nostra popolazione e di conseguenza anche quello dei donatori (v. Figure 1 e 2), che vede un progressivo invecchiamento dei cittadini con potenziale incremento dei fabbisogni trasfusionali ed una minore rappresentatività di giovani.

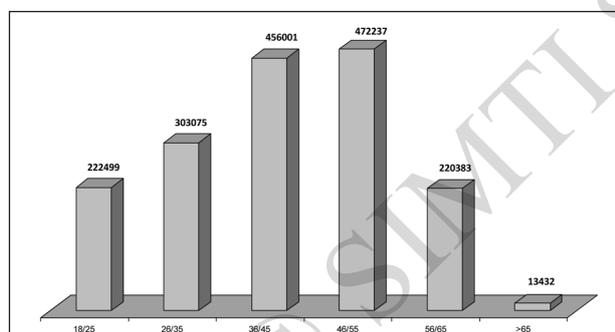


Figura 1 - Donatori in Italia suddivisi per fasce di età: valori assoluti (Fonti SISTRA).

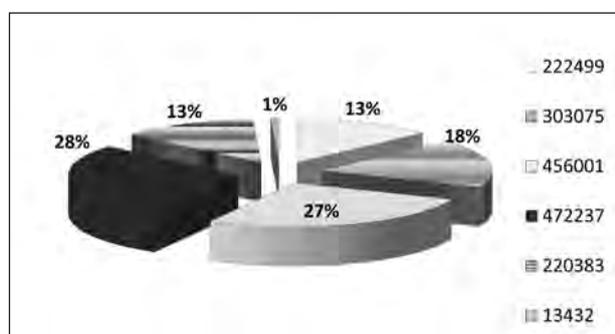


Figura 2 - Donatori in Italia suddivisi per fasce di età: valori percentuali (Fonti SISTRA).

Per tali motivi è necessario studiare forme di intervento sia a breve sia a lungo termine, investendo in percorsi che coinvolgono anche il mondo della scuola.

Le tecniche per il reclutamento di nuovi donatori sono certamente numerose, molte delle quali trovano successo in alcune realtà, ma non in altre, sulla base del contesto sociale e culturale del territorio in cui si sperimentano.

Considerata la particolarità della proposta, che non può essere assimilabile in modo acritico ad altre in cui si possono applicare le tecniche di marketing commerciale, il sistema sicuramente più efficace è rappresentato dal contatto personale, il "passaparola", che però risulta certamente di difficile applicazione su larga scala, mentre il contatto persona verso gruppo è sicuramente più pragmatico e più facilmente applicabile con buoni risultati.

In tema di promozione, ruolo fondamentale viene svolto dalle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue operanti nel nostro Paese che, grazie alla loro capillare presenza, sono in grado di raggiungere un vasto numero di cittadini coinvolgendoli in programmi puntuali di donazioni periodiche come strategia di riferimento per rispondere ai fabbisogni ordinari di emocomponenti labili e di medicinali plasmaderivati ed alle eventuali emergenze, oltre che agli impegni di compensazione intra ed extra-regionale, cui affiancare anche eventuali progetti di cooperazione internazionale.

Questi programmi sono mirati prioritariamente a:

- promuovere la cultura della solidarietà e del dono e l'attenzione alla prevenzione;
- sensibilizzare la popolazione sull'importanza del dono, della salute e della scelta di stili di vita sani e positivi;
- informare la popolazione sulle caratteristiche delle procedure di donazione, la destinazione degli emocomponenti donati e l'esigenza del loro appropriato utilizzo;
- assicurare l'informazione e la raccolta di adesioni in maniera capillare sul territorio;
- assicurare la formazione continua dei donatori periodici.

La promozione della donazione di emocomponenti è un impegno verso la comunità che si misura nei risultati di relazione (socialità) e concretezza (dono) ed è anche un'attività riconosciuta dalla legge (Legge 21 ottobre 2005 n. 219, Accordo Stato Regioni 14 aprile 2016).

Fare promozione della cultura della solidarietà e della donazione significa essere "contaminatori positivi" e diventare portatori dei valori connessi all'azione di volontariato e alla condivisione. Questo non si traduce solo nel trasmettere le informazioni da cui dipendono l'efficacia e l'efficienza del servizio ma, in termini più concreti, si tratta di:

- diffondere la cultura del dono e della solidarietà;
- promuovere la raccolta di sangue e di emocomponenti;
- educare alla salute e agli stili di vita sani e positivi;
- tutelare la salute dei donatori e dei riceventi.

Questa responsabilità va dunque integrata all'interno di una pianificazione che non sia solo operativa (individuazione di attività, responsabilità e modalità), ma preveda soprattutto una strategia (pianificazione di iniziative coerenti a livello di obiettivi, messaggi, destinatari e risorse) di valorizzazione della proposta.

Destinatari prioritari della promozione saranno:

- le fasce giovanili della popolazione, in particolare nel mondo della scuola, dove peraltro sono già stati applicati modelli efficaci di sensibilizzazione alla cittadinanza attiva, alla responsabilità sociale, a stili di vita sani e positivi e alla cultura della donazione, elaborati sia dalle Associazioni di donatori sia da varie istituzioni;
- i nuovi cittadini, coi quali il coinvolgimento nelle tematiche sanitarie e del dono deve essere più organico, anche per la gestione di problematiche immunematologiche emergenti, per strategie di prevenzione e per politiche di integrazione ed interazione sociale.

In ottica di interventi di promozione strutturati è indispensabile una pianificazione di medio-lungo periodo concordata con i diversi attori del sistema: Istituzioni, sia centrali (Ministeri Salute e MIUR) sia territoriali (Regioni ed Enti Locali, Scuole); i professionisti del settore; le associazioni dei donatori e dei pazienti.

Ipotesi di lavoro operativa: individuare Destinatari, Variabili, Strumenti di attuazione e di monitoraggio (Modificata da "Linee guida per la promozione" AVIS Nazionale*).

***Destinatari**

Cittadinanza	<p><i>Potenziali donatori</i></p> <p><u>Singoli individui</u> Tutti coloro che possono decidere di donare anonimamente, volontariamente, gratuitamente e periodicamente il proprio sangue.</p> <p><u>Gruppi</u> (es. aziende) Vanno considerati sia come persone (es. nella sensibilizzazione al valore del dono) sia come organizzazione (es. nella promozione verso la Direzione).</p> <p><u>Minorenni</u> Questo target racchiude in sé una doppia opportunità perché può convertirsi in: - giovani, fin da subito, informati ed educati; - influenzatori di chi è già un potenziale donatore/volontario (es. parenti); - futuri donatori/volontari e cittadini solidali e responsabili.</p> <hr/> <p><i>Soci donatori</i> Persone ancora più coinvolte rispetto ai valori associativi e donativi, importanti per la fidelizzazione.</p> <hr/> <p><i>Potenziali collaboratori e volontari</i> Nuovi protagonisti delle attività associative (es. Servizio Civile Nazionale).</p>
Istituzioni pubbliche o private	<p>Realtà che operano sul territorio e lo coordinano (es. Regione, Provincia...) e che sono indispensabili per raggiungere e migliorare i risultati attraverso partnership e collaborazioni.</p>

***Variabili**

Demografiche	Età Genere Membri in famiglia (n° componenti) Reddito Occupazione Istruzione Religione Nazionalità
Geografiche	<p><u>Area geografica</u> Regioni, province, città, quartieri, vie.</p> <p><u>Ampiezza dei centri</u> Numero degli abitanti residenti.</p> <p><u>Tipologia dell'area</u> Area urbana, suburbana, rurale.</p>
Comportamentali	Comportamento inteso come tipologia di relazione con donatori, potenziali donatori, potenziali volontari e di livello di coinvolgimento attuale (alto, medio o basso).

***Strumenti**

Mass media	Stampa; TV; radio.
Marketing diretto	Telemarketing; direct mail; mobile marketing; newsletter, volantaggio.
Media esterni	Pubblicità murale; mezzi di trasporto.
Social network	
Sponsorship e patrocinii	

***Valutazione risultati**

Misurare i risultati di un'azione di promozione non è per nulla facile in quanto le variabili che complicano la soluzione sono molte.

Ad esempio, il volantaggio fatto questa settimana può avere effetti anche tra mesi.

Secondo un "assioma" del marketing ci vogliono almeno sette momenti di contatto prima di convertire un interesse in un'azione. È sempre vero che ci vogliono diversi contatti prima di creare una relazione e bisogna allocare delle risorse a ognuno di questi punti di contatto.

Nonostante queste oggettive difficoltà è sempre opportuno darsi degli strumenti finalizzati a misurare i risultati.

Tra i metodi suggeriti per verificare il raggiungimento degli obiettivi promozionali riportiamo il seguente:

- 1) stabilire un obiettivo. Ad esempio, gli obiettivi potenzialmente perseguibili attraverso i social media sono molteplici: ognuno deve scegliere quello più adatto alla propria strategia. Per esempio: nuovi fan o follower, traffico sul sito, compilazione di form di contatto, iscrizioni alla newsletter, download di file, richiesta di informazioni su come associarsi...
- 2) attribuire un criterio di valutazione misurabile una volta scelto un obiettivo, occorre monitorarne e quantificarne il raggiungimento (like, compilazioni, iscrizioni, download, traffico, etc) sui social e sul sito.

Considerazioni finali

Nel 2016 (dati SISTRA) il numero di donatori in Italia erano 1.687.627, pari a circa il 4.6% della popolazione in età per donare, valore sicuramente superiore alla soglia minima (1% della popolazione!) indicata dall'OMS per una autosufficienza nazionale "di base". Peraltro, un sistema sanitario avanzato come quello italiano deve poter contare su un numero di donazioni superiore a 40 unità per 1.000 abitanti per supportare i quasi 660,000 pazienti che annualmente vengono trasfusi nel nostro Paese. A questo si aggiunge la non autosufficienza in medicinali plasmaderivati ottenuti dalla lavorazione del plasma di donatori italiani. È pertanto indispensabile proseguire nelle azioni sinergiche di coinvolgimento della popolazione sui temi della donazione periodica, volontaria, non remunerata ed associata anche ricorrendo a percorsi innovativi.

Riferimenti bibliografici

- Legge 219 del 21 ottobre 2005. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. Gazzetta Ufficiale n. 251 del 27 ottobre 2005.
- Accordo della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, del 14 aprile relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, Province Autonome e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue.
- Agarwal N, Pandey P, Kumar P. Promotion of voluntary blood donation among hospital employees. *J Family Community Med.* 2011; **23**: 184-5.
- Takeshita A, Adachi M, Iwao N, et al. Increasing Plan for Blood Donor Recruitment and Retention in High School Students; Analyses from Recent Inquiry Surveys. *Blood* 2014; **124**: 5100.
- World Health Organization, 2011. Developing a National Blood System. http://www.who.int/bloodsafety/publications/am_developing_a_national_blood_system.pdf.
- Cefarelli A. Donor recruitment & Marketing Overview. New York Blood Center 2016; http://nybloodcenter.org/media/filer_public/2017/04/14/cefarelli_marketing_recruitment_presentation_april_17_fellows.pdf
- Ferguson E. Mechanism of altruism approach to blood donor recruitment and retention: a review and future directions. *Transfus Med.* 2015; **25**: 211-26.
- Saturni V, Marta E. *In vena di solidarietà*. Milano: Franco Angeli Editore; 2010.
- www.who.int.
- www.edqm.eu.
- www.centronazionale sangue.it.
- www.iss.it.
- www.simti.it.
- www.avis.it.
- www.cri.it.
- www.fidas.it.
- www.fratres.it.

RE12

I MODELLI REGIONALI A CONFRONTO: PREGI, DIFETTI E SCENARI ATTUALI DELLA PLASMADERIVAZIONE IN ITALIA

Calizzani G., Candura F., Profili S., Liumbruno G.M.

Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Le Regioni, singolarmente o consorziandosi tra di loro, conferiscono il plasma raccolto presso i Servizi Trasfusionali e le Unità di Raccolta associative alle aziende autorizzate e convenzionate tra quelle individuate dal DM 5 dicembre 2014, ottenendo in restituzione i prodotti finiti, sulla base di contratti in conto terzi o in "conto-lavorazione".

In accordo allo schema tipo di convenzione emanato con il DM 12 aprile 2012, la produzione di medicinali plasmaderivati (MPD) da parte delle aziende è definita in un piano di produzione tra le Regioni e i fornitori del servizio. Le Regioni restano proprietarie a pieno titolo del plasma inviato alla lavorazione industriale e di tutte le specialità farmaceutiche da esso derivate.

I contratti tra le Regioni e le aziende aggiudicatrici delle gare prevedono la produzione almeno di: albumina, immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso e fattore VIII della coagulazione. Inoltre, includono anche servizi di pre-lavorazione, quali ad esempio ritiro e stoccaggio del plasma, e di post-produzione, come l'acquisizione del certificato di controllo di stato (batch release), lo stoccaggio e la consegna dei prodotti finiti. Il plasma destinato alla lavorazione industriale, i MPD e alcuni intermedi di produzione possono essere oggetto di scambi interregionali sulla base delle tariffe nazionali individuate per la prima volta dall'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 2015.

Ai fini dell'indizione di procedure di gara interregionali per l'affidamento del servizio di trasformazione industriale del plasma per la produzione di MPD e in linea con le indicazioni nazionali, si sono costituiti quattro nuovi accordi interregionali, aventi come capofila le Regioni Emilia-Romagna (RIPP), Lombardia (Accordo LPS), Toscana (PLANET) e Veneto (NAIP). Le aggregazioni interregionali per la plasmaderivazione sono risultate infatti uno strumento organizzativo in grado di conseguire adeguati livelli quantitativi della "materia prima" plasma, di perseguire un adeguato livello di economicità della gestione dei MPD ottenuti e di massimizzare le opportunità, in termini di portafoglio di prodotti, di rese industriali e di prezzi di lavorazione, derivanti dall'apertura del mercato.

Solo il NAIP ha aggiudicato la nuova procedura di gara e stipulato la convenzione per la fornitura del servizio di conto-lavorazione e, nel corso del 2017, ha ricevuto i primi lotti di MPD dell'azienda aggiudicataria. La gara del RIPP è stata aggiudicata, ma non è stato stipulato ancora il contratto con l'azienda vincitrice. La gara del PLANET è ancora in fase di aggiudicazione, mentre non è stata ancora pubblicata quella dell'Accordo LPS. Ad eccezione di quello relativo al NAIP, tutti i procedimenti sono stati emanati dopo la pubblicazione del nuovo Codice degli appalti (D.Lgs. n. 50/2016).

Seppure il percorso di attuazione delle nuove gare non sia ancora terminato, gli scenari, che si stanno prefigurando, offrono al sistema nuove opportunità per rispondere in modo più efficace ed efficiente al crescente fabbisogno di MPD e una garanzia per la continuità delle cure.

RE13

**AUTOSUFFICIENZA IN FARMACI EMODERIVATI:
MODELLI PER GARANTIRLA**

Breda A.

UOC Governo Clinico Assistenziale, Coordinamento Regionale per le Attività Trasfusionali (CRAT), Azienda Zero, Regione del Veneto

Con il Decreto del Ministro della Salute 2 dicembre 2016 è stato emanato il "Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, anni 2016-2020". Già nella elaborazione di quel documento ci si era posti la domanda sul significato realistico del termine autosufficienza applicato ai medicinali plasmaderivati (MPD). Nel citato DM, infatti, per autosufficienza in MPD si è intesa (adattamento da World Health Organization - Expert Group) "la capacità di garantire ai pazienti, in modo sistematico e sostenibile, la pronta e continua disponibilità di un insieme definito di MPD col più elevato grado di qualità e sicurezza e in conformità al quadro normativo esistente che risponda al soddisfacimento di bisogni clinici appropriati attraverso la raccolta nazionale di plasma basata su donazioni volontarie e non remunerate con il contributo di quote di MPD acquisiti sul mercato". Dichiarazione del tutto condivisibile, ma piuttosto generica; nei fatti, il modello della plasmaderivazione, non solo nazionale, si "regge" su un unico MPD driver dell'intero Programma, vale a dire le immunoglobuline polivalenti, che a livello globale rappresenta oltre il 50% del fatturato complessivo e la cui domanda, in controtendenza rispetto agli altri MPD, è in costante e decisa crescita con previsioni addirittura preoccupanti in termini di capacità dei Paesi di corrispondere al necessario incremento della raccolta del plasma per la lavorazione industriale. Per tutti gli altri MPD la domanda nazionale, utilizzando criteri di appropriatezza, sarebbe già ora soddisfatta dal ricorso al solo canale del conto lavorazione, anche in considerazione del fatto che per alcuni MPD sono disponibili opzioni terapeutiche che appaiono oggettivamente di maggiore interesse. I bisogni clinici nazionali e mondiali di immunoglobuline polivalenti sono oggi soddisfatti grazie al contributo di prodotti commerciali che derivano dalle enormi quantità di plasma raccolte soprattutto in USA e per quanto riguarda l'Europa in Germania, pari complessivamente a circa il 70% del totale mondiale inviato alle Industrie di frazionamento.

Se quindi la previsione è corretta, ma su ciò vi è un orientamento univoco di tutti gli esperti, il tema centrale che i Paesi ad elevato standard sanitario si dovranno porre nel prossimo futuro è come garantire la risposta, nei limiti della sostenibilità complessiva e dell'eticità nei confronti dei donatori, alla domanda appropriata di immunoglobuline polivalenti. Infatti, se si dovesse verificare uno *shortage* di immunoglobuline polivalenti per un incremento della domanda interna a cui non si è riusciti a dare preventiva risposta attraverso una crescita programmata della raccolta del plasma oppure per uno *shortage* a livello globale risulta del tutto evidente che saremo "nelle mani del mercato" dove a dettar legge sarà la dinamica commerciale, con il rischio concreto di indisponibilità del prodotto per Regioni e Paesi con minore forza economica. Se non viene compresa e fatta propria tale premessa non si potranno prendere le decisioni corrette che includono sia gli investimenti nazionali nella raccolta del plasma, sia le previsioni nei capitolati di gara

della plasmaderivazione che devono necessariamente basarsi sulle dinamiche cliniche, attuali e prospettiche, di utilizzo dei MPD.

La donazione etica è un principio della legislazione nazionale ma pure che va preservato e ulteriormente valorizzato attraverso l'utilizzo razionale del plasma per il frazionamento industriale che si si realizza attraverso l'applicazione di una lucida pianificazione delle azioni con al centro l'interesse nazionale. Al fine di garantire questo complicato obiettivo si cercheranno di delineare nella presentazione le fasi e gli snodi attraverso i quali le Regioni ed il Paese potranno raggiungere il risultato atteso. Il ragionamento avrà inevitabilmente al centro le immunoglobuline polivalenti; intorno a loro e alla donazione etica si gioca il futuro dell'autosufficienza nazionale in MPD, intesa quale risposta ai bisogni clinici appropriati concretamente realizzabile e sostenibile.

RE14

UPDATE ON DEFINITION AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF OCCULT HBV INFECTION

Raimondo G.

Department of Internal Medicine, Division of Clinical and Molecular Hepatology, Messina University Hospital, Messina

Occult hepatitis B virus (HBV) infection (OBI) defines the persistence of HBV genomes in the hepatocytes of individuals testing negative for HBV surface antigen (HBsAg) and, usually, also for serum HBV DNA. OBI is a common and largely diffused event, and it is considered one of the phases of the natural history of chronic HBV infection. Apart from some cases in which the lack of HBsAg detection is attributable to the HBV genetic heterogeneity (i.e., infection with S-escape mutants producing a modified HBsAg undetectable by diagnostic kits), in most cases OBI is due to replication-competent viruses that are strongly suppressed in their activities (i.e., replication and gene expression) by the host's defense mechanisms. The molecular basis of the occult infection is closely related to the peculiar life cycle of the HBV, and in particular to the long-lasting persistence of free viral genomes - as HBVcccDNA chromatinised episomes - in the nucleus of the infected cells. Very importantly, the viral suppression responsible of the OBI status does not have an absolute effect and residual, low-levels of replication and transcription viral activities may persist over time. In addition, this suppression may be reversible in particular circumstances leading to viral reactivation hesitating in a typically HBsAg-positive (namely, "overt") infection.

Occult HBV infection is a worldwide-diffused entity, although its distribution may reflect the general prevalence of the HBV in the various geographic areas and in the various populations. There is a fairly general agreement in considering HCV infected patients as the category of individuals with the highest prevalence of occult HBV. Patients with HCV-negative chronic liver disease have been less investigated than HCV infected ones, and variable prevalence have been reported in subjects with cryptogenic liver disease. Besides the patients with liver disease, the categories of individuals at high risk of parenteral-transmitted infections have also been widely investigated for occult HBV. OBI may be involved in different clinical contexts. In fact, it is responsible for the residual cases of hepatitis B due to transfusion-transmitted HBV. A similar scenario may occur in HBV-naïve patients undergoing liver transplantation: if the donor is OBI positive, the recipient may develop typical hepatitis B (when a proper anti-HBV prophylaxis is not performed). In analogy, environmental changes (i.e., potent immune-therapy in patients with hematological malignancies) leading to the breakdown of the host-virus balance may determine the reactivation of the virus replication ability and the development of a "typical" hepatitis B. There is evidence that OBI may favor or accelerate the progression toward cirrhosis of patients with various causes of liver disease, and many studies indicate that it is an important risk factor for hepatocellular carcinoma development. In fact, OBI may maintain most of the pro-oncogenic properties of the overt HBV infection, including the capacity to integrate into the host's genome, to produce proteins with transforming properties (even if at low levels) and a mild but persisting necroinflammation.

RE15

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO RESIDUO PER HIV, HCV E HBV

Velati C.¹, Zanetti A.², Liunbruno G. M.³

¹Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, Roma, ²Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, ³Centro Nazionale Sangue, Roma

Introduzione

La trasmissione di infezioni come aspetto indesiderato della terapia trasfusionale ha da sempre costituito un elemento di grande attenzione per gli operatori del settore, ma anche, e soprattutto, per i riceventi.

L'introduzione dei marcatori sierologici per HBV, HIV e HCV, insieme con i criteri clinici e anamnestici di selezione dei donatori, hanno ridotto in modo significativo il rischio di trasmissione di infezioni e già alla fine degli anni '90 del secolo scorso la valutazione dell'entità del numero di eventi infettivi post-trasfusionali veniva considerata non più praticabile con il metodo tradizionale del follow-up dei pazienti trasfusi¹.

L'introduzione dei test di biologia molecolare nello screening del sangue donato ha ulteriormente ridotto tale rischio e negli ultimi 20 anni la comunità scientifica ha introdotto modelli matematici che consentono un calcolo del rischio infettivo post-trasfusionale utilizzando dati epidemiologici e tecnologici di più semplice reperimento.

I modelli matematici maggiormente utilizzati si basano su dati di sorveglianza dei donatori, in particolare il riscontro delle nuove infezioni osservate nella popolazione dei donatori periodici (incidenza), e sui limiti di sensibilità dei test di screening utilizzati che consentono di definire con sufficiente precisione il periodo finestra di ogni singola infezione.

Tale periodo finestra in ogni infezione è costituito da una prima fase, che inizia dal momento del contatto del soggetto con il virus e nella quale il virus non è riscontrabile in circolo (fase di eclisse), e di una fase successiva durante la quale la replicazione del virus diviene rapida e riscontrabile dai test di screening tanto più precocemente quanto maggiore è la sensibilità del test.

Il rischio residuo di trasmettere una infezione attraverso la trasfusione di sangue o emocomponenti si definisce, pertanto, come la valutazione quantitativa della possibilità che una unità di emocomponente, risultata negativa ai test di screening in uso, sia comunque in grado di trasmettere una infezione al ricevente. Tutti i modelli matematici oggi utilizzati si basano, pertanto, sull'incidenza dell'infezione e sul periodo finestra dell'infezione che si considera (incidence/window period model)²⁻⁶.

La sorveglianza epidemiologica

In Italia i dati di sorveglianza dei donatori per le malattie trasmissibili con la trasfusione costituiscono uno dei settori del monitoraggio delle attività trasfusionali che vengono annualmente raccolte attraverso il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA), istituito nel 2007: da SISTRA sono stati ottenute le informazioni necessarie a questo studio in merito allo screening dei donatori italiani, nuovi e periodici, e all'esito dei test sierologici e molecolari effettuati.

In particolare, ai fini delle valutazioni epidemiologiche dello studio sono stati considerati come Nuovi Donatori (ND) solo i soggetti che, considerati in buone condizioni cliniche alla visita medica, vengono sottoposti agli esami di legge e contestualmente effettuano la donazione. Gli Aspiranti donatori,

che non effettuano contestualmente alle valutazioni cliniche e di laboratorio anche la donazione, non vengono considerati. Vengono invece inclusi nei conteggi dei donatori periodici (DP) tutti i donatori che abbiano donato o che abbiano effettuato i test di screening almeno una volta nei 2 anni precedenti l'ultima donazione, quindi anche gli aspiranti donatori alla loro prima donazione differita.

Il rischio trasfusionale residuo e i modelli matematici

I modelli matematici sono stati prima descritti in ambito scientifico²⁻⁶ e poi applicati anche da agenzie internazionali in ambito più regolatorio, la European Medicines Agency (EMA)⁷, o normativo più generale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)⁸.

La valutazione del rischio residuo in Italia è stata oggetto di 5 pubblicazioni scientifiche, tra il 2002 e il 2008, che descrivono il quadro in era pre-NAT e dopo la sua introduzione⁹⁻¹³. In particolare l'ultimo articolo, pubblicato nel 2008¹³, riporta i dati dello studio condotto da SIMTI a livello nazionale prima della introduzione del sistema di emovigilanza istituzionale (SISTRA). Gli ultimi dati inerenti al rischio residuo di tale studio sono infine riportati tra i risultati disponibili sul sito web SIMTI e corrispondono a 0.1×10^6 per HCV, 0.8×10^6 per HIV e 1.6×10^6 per HBV (<http://www.simti.it/progetto.aspx?id=4&area=1>).

I modelli matematici utilizzati per il calcolo del rischio residuo trasfusionale per le infezioni trasmissibili si basano fondamentalmente sulla incidenza e sul periodo finestra. In realtà le informazioni che portano a questa "semplice" formula sono assai complesse.

In un recente lavoro¹⁴ vengono confrontati 8 diversi metodi per calcolare l'incidenza, inoltre alcuni autori utilizzano il solo periodo finestra del metodo di screening utilizzato, altri utilizzano il rapporto tra periodo finestra e "yield phase" che corrisponde alla differenza, in giorni, tra la sensibilità del test NAT e quello sierologico. Devono anche essere considerate le diverse tecniche NAT utilizzate (in pool o in singolo) e le diverse tempistiche di aumento della carica virale dopo l'inizio dell'infezione (rump-up phase). Inoltre, in particolare per l'infezione da HBV, devono essere introdotti fattori di aggiustamento soprattutto in riferimento alle infezioni occulte (OBI). Infine l'introduzione delle tecniche NAT ha consentito di osservare nuove infezioni (casi incidenti) anche nella popolazione dei nuovi donatori: ciò comporta che anche i questi ultimi possono essere utilizzati nel calcolo del rischio residuo, ma che è necessario integrare i valori tra donatori nuovi e periodici.

Questa complessità è uno dei motivi che ha portato EMA e WHO a suggerire formule semplificate, rispettivamente, per l'adozione all'interno del Plasma Master File necessario per l'industria a ottenere l'autorizzazione alla immissione in commercio dei farmaci derivati dal plasma e per l'adozione di tale parametro non solo nei Paesi ad alto sviluppo economico, nei quali vengono impiegati i test molecolari più sensibili, ma anche in Paesi ove tale tecnologia non è impiegata.

Per semplicità espositiva verranno qui presentate come esempio le valutazioni del rischio residuo secondo la indicazioni di EMA che suggerisce la seguente formula:

$$\text{Incidenza} = \frac{\text{numero donatori solo-NAT positivi}}{\text{numero totale donatori nel periodo in esame}}$$

Il calcolo deve essere fatto separatamente per i donatori nuovi (ND) e periodici (DP) e l'incidenza totale aggiustata risulta dalla seguente formula:

$$(\text{ND} \% \times \text{incidenza nei ND}) + (\text{DP} \% \times \text{incidenza nei DP}).$$

Il periodo finestra per ogni virus è il seguente: 8 giorni per HCV, 15 giorni for HIV 35 giorni per HBV.

Il rischio residuo è calcolato moltiplicando l'incidenza aggiustata per il periodo finestra, espresso come frazione di anno, ed è indicato per milione di donazioni.

Per HIV e HCV sono stati elaborati i dati degli anni 2009-2015. Sono state effettuate 19.873.740 donazioni da DP e 1.934.612 da ND.

I casi NAT positivi/EIA negativi sono stati 19 (11 DP e 8 ND) per HCV e 13 (10 DP e 3 ND) per HIV.

Per HBV l'elaborazione dei dati è ancora in corso.

Il rischio residuo risulta essere, secondo formula EMA:

- HIV: 0,043581 o 1: 22.945.772
- HCV: 0,03397 o 1: 29.437.723.

Discussione

Il rischio residuo in Italia con il progressivo affinamento dei criteri di selezione dei donatori e con la introduzione obbligatoria delle tecnologie NAT è passato, per HCV, da 0.1×10^6 unità (1 unità su 10 milioni) nel 2006 a $0,034 \times 10^6$ unità (o 1 unità su 29.400.000 milioni) nel 2015.

E per HIV, da 0.8×10^6 unità (1 unità per 1.25 milioni testate) nel 2006 a $0,044 \times 10^6$ o 1: 22.945.000 nel 2015.

Questi dati per HIV e HCV confermano un rischio residuo trasfusionale per HIV e HCV in Italia molto basso e sono comparabili a quelli descritti in altri Paesi ad elevato sviluppo economico per gli stessi anni.

Il Sistema di sorveglianza nazionale sulle malattie trasmissibili che include il 100% delle donazioni fornisce robustezza e affidabilità a tutti i dati epidemiologici e alle elaborazioni che da essi derivano.

Riferimenti bibliografici

- 1) Regan FAM, Hewitt P, Barbara JAJ, Contreras M on behalf of the current TTI Study Group. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20,000 units of blood. *BMJ* 2000; **320**: 403-6.
- 2) Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1721-5.
- 3) Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ for the Retrovirus Epidemiology Donor Study. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med*. 1996; **334**: 1685-90.
- 4) Korelitz JJ, Busch MP, Kleinman SH et al. A method for estimating hepatitis B virus incidence rates in volunteer blood donors. *Transfusion*. 1997; **37**: 634-40.
- 5) Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002; **42**: 966-72.
- 6) Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*. 2005; **45**: 254-64.
- 7) European Medicine Agency. Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections. 25 February 2016 EMA/CHMP/BWP/548524/2008 rev 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

- 8) Expert Committee on Biological Standardization, sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; no. 1004). Annex 4: Guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma.
- 9) Tosti ME, Solinas S, Prati D, et al. An estimate of the current risk of transmitting infections through blood transfusion in Italy. *Br J Haematol* 2002; **117**: 215-9.
- 10) Velati C, Romanò L, Baruffi L, et al. Residual risk of transfusion-transmitted HCV and HIV infections by antibody-screened blood in Italy. *Transfusion* 2002; **42**: 889-93.
- 11) Gonzalez M, Règine V, Piccinini V, et al. Residual risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections in Italy. *Transfusion* 2005; **45**: 1670-5.
- 12) Velati C, Fomiatti L, Baruffi L, et al. Impact of nucleic acid amplification technology (NAT) in Italy in the three years following implementation (2001-2003). *Euro Surveill* 2005; **10**: 12-4.
- 13) Velati C, Romanò L, Fomiatti L, et al. SIMTI Research Group. Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey. *Transfusion* 2008; **48**: 2205-13.
- 14) Brambilla DJ, Busch MP, Dodd RY, et al. for the National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). A comparison of methods for estimating the incidence of human immunodeficiency virus infection in repeat blood donors. *Transfusion* 2017; **57**: 823-31.

RE16

**REGISTRO ITALIANO TALASSEMIE
ED EMOGLOBINOPATIE**

Vaglio S., Masiello F., Calteri D., Profili S., Fetta P., Liumbruno G.M.

Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore Sanità, Roma

La necessità di garantire la sorveglianza finalizzata alla raccolta, al confronto e all'analisi continua e sistematica di dati a fini di sanità pubblica nonché la pronta divulgazione di informazioni per una risposta sanitaria in base alle necessità, ha determinato la necessità di identificare sistemi di sorveglianza e registri di mortalità, tumori e altre patologie, e di trattamenti costituiti da trapianti di cellule e tessuti e trattamenti a base di medicinali per terapie avanzate, complessivamente definiti "sistemi di sorveglianza e registri".

Tali sistemi sono oggi disciplinati dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 3 marzo 2017, DPCM che non solo riporta sistemi di sorveglianza e registri, di rilevanza nazionale e regionale, già precedentemente disciplinati ma che ne istituisce di nuovi allo scopo di garantire un sistema attivo di raccolta sistematica di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici per registrare e caratterizzare tutti i casi di rischio per la salute di una particolare malattia e dei suoi trattamenti ed esiti in una definita popolazione.

Tra i nuovi registri il DPCM 3 marzo 2017 ha istituito, presso il Centro Nazionale Sangue, il Registro Nazionale della talassemia e delle altre emoglobinopatie.

Il Registro Nazionale della talassemia e delle altre emoglobinopatie si propone tra gli altri obiettivi, la raccolta sistematica di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici dei pazienti affetti da talassemia e altre emoglobinopatie identificandone, per la prima volta, il numero complessivo e la distribuzione sul territorio nazionale (dato a tutt'oggi, ancora solo indicativo poiché calcolato sulla base delle stime di prevalenza). A tale attività di censimento farà seguito il monitoraggio dei nuovi casi, la raccolta di informazioni circa i trattamenti terapeutici e gli accessi alle prestazioni sanitarie, la valutazione della presenza di fenomeni di migrazione sanitaria e la promozione del confronto tra operatori sanitari.

In ambito trasfusionale la corretta e tempestiva gestione di tali informazioni potrà consentire una adeguata programmazione delle attività di medicina trasfusionale e una razionale allocazione delle risorse da impegnare.

Al fine di realizzare tali obiettivi il CNS ha istituito con Decreto del Direttore, nell'ottobre 2017, un Comitato direttivo con compiti di indirizzo, coordinamento, monitoraggio, e promozioni delle attività inerenti al Registro, e un Comitato tecnico-scientifico quale organismo consultivo a supporto del Comitato direttivo. I componenti sono stati identificati tra i portatori di interesse nella materia coinvolgendo, pertanto, i rappresentanti delle società scientifiche del settore (SITE - Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie, SIMTI - Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, AIEOP - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica), i Responsabili delle Strutture regionali di coordinamento delle attività trasfusionali di Sicilia e Sardegna, regioni ove risiede il maggior numero di pazienti, i rappresentanti delle Organizzazioni del Terzo Settore (associazioni dei pazienti

e fondazioni di ricerca), un referente del Centro nazionale malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità, un esperto a livello europeo in materia di bioetica, due rappresentanti del CNS e il Direttore del CNS in qualità di presidente.

Compiti assegnati ai Comitati sono preliminarmente l'identificazione dello stato attuale della rete, la ricognizione dei flussi informativi già esistenti e la definizione del set di dati da inserire nel Registro. Altri compiti attribuiti ai Comitati sono rappresentati dalla partecipazione alla stesura del regolamento che disciplina il Registro e che sarà emanato per Decreto previa approvazione del Garante della Privacy e l'impegnativo ruolo di supporto allo sviluppo di un sistema informativo di gestione del Registro, collaborando alla identificazione dei requisiti e funzionalità che si ritiene debbano essere gestiti attraverso il citato sistema informativo.

RE17

PTT, INQUADRAMENTO CLINICO E TRATTAMENTO

De Silvestro G.

*UOC Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliera di Padova,
Dipartimento Interaziendale di Medicina Trasfusionale di
Padova*

Introduzione

Nel 1924 Moschcowitz descrisse il quadro clinico presentato da una giovane paziente caratterizzato dall'improvvisa comparsa di petecchie e pallore, seguito da paralisi, coma e morte. L'esame istopatologico dimostrava la presenza di trombi, costituiti prevalentemente da piastrine, a carico delle arteriole e dei capillari, descrivendo quindi un quadro di microangiopatia trombotica, TMA. Con questo termine si intende oggi un processo patologico caratterizzato dalla occlusione, o comunque la restrizione del lume, di piccoli e più raramente grandi vasi da cui consegue un danno d'organo dovuto ad ischemia o infarto: gli organi prevalentemente interessati sono il cervello, il rene, il cuore e il tratto gastro-intestinale. Clinicamente sono evidenti l'anemia emolitica microangiopatica e la piastrinopenia (MAHAT).

Inquadramento clinico

Per decenni, di fronte a un quadro di anemia emolitica microangiopatica associata a piastrinopenia la diagnosi si è orientata verso due possibilità: la Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT) e la Sindrome Uremico-Emolitica. Il progresso delle conoscenze e soprattutto della diagnostica consente oggi di annoverare fra le microangiopatie trombotiche numerosi quadri clinici: di fronte quindi a un paziente con un quadro di piastrinopenia e anemia, il primo passo per l'orientamento diagnostico prevede la determinazione di latticodeidrogenasi, aptoglobina, test coagulativi e test di Coombs Diretto e Indiretto, ricerca degli schistociti nello striscio periferico. Dopo aver escluso altre cause di microangiopatia trombotica, ovvero:

- coagulazione intravascolare disseminata;
- sindrome di Evans, S. uremico-emolitica (SUE) da S. Pneumoniae, Anemia emolitica autoimmune;
- microangiopatia trombotica da farmaci;
- microangiopatia secondaria a neoplasie o a emo-linfopatie;
- microangiopatia trombotica successiva a trapianto di midollo o cellule staminali emopoietiche,

diventa dirimente la determinazione dell'ADAMTS13, la cui scoperta ha rappresentato la seconda tappa fondamentale per la comprensione dei meccanismi alla base della PTT. Infatti, dopo la scoperta di multimeri ad alto peso molecolare del fattore di von Willebrand (vWF) in pazienti con PTT, avvenuta nel 1982 e descritta da Moake e i suoi collaboratori (N Engl J Med, 1982), nel 1996 Furlan e il suo gruppo, e contemporaneamente Tsai e Lian isolarono dal sangue una proteasi metallo-dipendente in grado di scindere i multimeri rompendo il legame tra tirosina e metionina del fattore di vW, modificando quindi la struttura multimerica del FvW. Gli stessi due gruppi dimostrarono poi che anticorpi IgG diretti contro questa proteina (Auto-Ac) erano responsabili di PTT nella maggioranza dei casi delle forme non familiari.

Nel 2001 Zheng identificò questo enzima come nuovo componente, il tredicesimo della famiglia delle metalloproteasi ADAMTS (*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondins*): la proteina fu denominata ADAMTS13.

Parallelamente all'inquadramento bioumorale, dovrà essere

documentato il coinvolgimento di uno o più dei seguenti organi:

- sistema nervoso centrale: sintomi possibili sono irritabilità, sonnolenza, convulsioni, encefalopatia, diplopia, cecità corticale, emiparesi o emiplegia, fino a stupore e coma;
- polmone, con Ipertensione polmonare, emorragia polmonare, edema polmonare;
- rene, con insufficienza renale di grado variabile;
- apparato gastrointestinale, con sintomi quali diarrea, dolore colico, distensione addominale, sindrome oclusiva, pancreatite, sanguinamento intestinale, citolisi epatica;
- apparato cardiovascolare, con miocardiopatia, infarto miocardico e insufficienza cardiaca.

Infine, si può avere interessamento cutaneo, con porpora e petecchie, e l'apparato muscolare, con segni di rabdomiolisi.

Sulla scorta di queste valutazioni, la patologia da escludere in maniera prioritaria è la S. uremico-emolitica, non sempre facile in quanto i rispettivi quadri clinici spesso sono sfumati e la cosiddetta "area grigia" di sovrapposizione è spesso importante. In questi casi è proprio la determinazione di ADAMTS 13 a venirci in aiuto: un valore di ADAMTS 13 ridotto, con attività <10% ci orienta verso una PTT, mentre un valore normale o una percentuale di attività >10% fa propendere per una diagnosi di SUE.

In sintesi la PTT è caratterizzata dal deficit severo di ADAMTS 13: mentre in condizioni fisiologiche i multimeri di vW trovano in circolo l'enzima regolatore è in grado di scinderli in multimeri più piccoli, incapaci di attivare le piastrine, in caso di carenza di ADAMTS 13 la libera circolazione dei multimeri ad alto peso molecolare determina l'attivazione piastrinica con formazione di trombi che vanno ad ostruire i piccoli vasi, a cui conseguono:

- anemia emolitica microangiopatica, con aumento di LDH e bilirubina indiretta, presenza di schisto citi, riduzione di emoglobina e aptoglobina;
- piastrinopenia <150.000/mm³ o <25% del valore basale: in realtà nella PTT la piastrinopenia è molto accentuata, con valori di consueto inferiori a 20.000/mm³, mentre nella SUE all'esordio la conta piastrinica è di 30-40.000/mm³.

Altri aspetti da esplorare sono:

- parametri coagulativi: nella norma (escludono la Coagulazione intravascolare disseminata);
- TCD e TCI: se negativi escludono l'anemia emolitica autoimmune;
- tests per variante O157:H7STEC (negativo nella PTT, positivo nella SUE);
- sintomi neurologici (presenti nel 50% dei casi di PTT, ma anche in molti casi di SUE);
- sintomi cardiaci (è d'obbligo la determinazione della troponina);
- ADAMTS 13: attività <5-10% nella PTT, >10% nella SUE (v.n. 65-130%);
- anticorpi anti-ADMTTS 13: presenti a valori elevati nella PTT acquisita (v.n. <17 UI/mL).

PTT acquisita e PTT familiare sono le due forme possibili. Nella maggioranza dei casi la carenza di ADAMTS 13 è correlate alla presenza di auto-Ac anti-proteasi, come riscontrato in una elevata percentuale di casi nel corso della fase acuta: tali auto-Ac inibiscono l'attività proteasica di ADAMTS 13, riducendone la capacità di rompere i multimeri ad alto peso. Nel 25% dei casi, tuttavia, non sono dimostrabili auto-Ac circolanti, per cui i motivi del deficit enzimatico non sono chiari. La forma acquisita appare di solito nella tarda infanzia o in età adulta, i soggetti affetti possono avere un singolo episodio di segni e

sintomi, oppure questi si possono ripresentare nel tempo. Un secondo meccanismo è rappresentato da mutazioni ereditarie del gene ADAMTS 13, trasmesse come carattere autosomico recessivo: questa patologia è nota come Sindrome di Upshaw-Schulman (USS) o PTT congenita, molto rara, compare nella prima infanzia. In questi soggetti segni e sintomi ricorrono spesso a intervalli quasi regolari, e la storia familiare è di supporto alla diagnosi.

Sebbene il deficit di ADAMTS-13 sia necessario per causare la PTT, non è sufficiente per indurre la sindrome clinica. Si è infatti osservato che alcuni pazienti seguiti per lunghi periodi presentano una bassa attività di ADAMTS-13 senza la sindrome clinica. L'ipotesi di un "secondo trigger" spiegherebbe il fatto che alcune situazioni quali i processi infettivi, la gravidanza e i processi infiammatori nel corso dei quali aumenta il livello plasmatico di VWF, conducano alla TTP conclamata.

Infine, il dosaggio di ADAMTS-13 a intervalli regolari durante il trattamento e in remissione (ad esempio settimanalmente durante trattamento, mensilmente, e poi ogni 3 mesi prolungando poi l'intervallo fino a 6-12 mensili) può fornire informazioni sul rischio di recidiva e/o di persistenza di attività di malattia subclinica.

Terapia

Per una terapia efficace è importante la diagnosi precoce. La terapia di prima linea consiste nel trattamento con scambio plasmatico, con protocollo di terapia giornaliera fino alla ripresa della conta piastrinica a valori superiori a 150.000/mm³ e normalizzazione della LDH: il razionale consiste nella rimozione di multimeri ad alto peso molecolare di VW, rimozione di autoAc, immunocomplessi e anche citochine. Nel contempo, la sostituzione del plasma rimosso con plasma fresco congelato supporta ADAMTS 13 in una situazione di grave carenza.

Data la patogenesi autoimmune degli episodi acuti della malattia, è associata la terapia corticosteroidea, in assenza di controindicazioni a dosaggio di 1 mg/kg/die: altri autori suggeriscono un dosaggio più elevato, metilprednisolone 10 mg/kg/die per 3 giorni dopo 2,5 mg/kg/die.

Anche in caso di intervento precoce, non sempre i pazienti rispondono alla terapia con plasmaexchange: l'utilizzo dell'Ac monoclonale anti-CD19 e anti-CD20 può intervenire a bloccare la produzione di Ac anti-ADAMTS 13: il dosaggio è quello consueto di 375 mg/m²/settimana per 4 settimane. Scambio plasmatico, più cortisone, più Rituximab portano a remissione il 90% dei pazienti, a fronte di una precedente mortalità >80%. Alcuni autori sono favorevoli all'associazione di Rituximab già alla diagnosi, senza attendere la risposta al plasma-exchange.

Altri farmaci come vincristina, ciclosporina A, ciclofosfamide e Bortezomib potrebbero essere utili nei casi refrattari sopprimendo la produzione di autoanticorpi.

Tra le terapie innovative, Caplacizumab, una immunoglobulina umanizzata (nano anticorpo) che agisce inibendo l'interazione tra multimeri ad alto peso molecolare e piastrine, sembra in grado di **indurre un tempo di risposta più rapido, rispetto al placebo**. Tuttavia, caplacizumab è anche apparso associato a un'aumentata tendenza ad eventi emorragici, classificati prevalentemente da lievi a moderati. Il fatto che la ripresa della conta piastrinica abbia tempi molto più rapidi, anche se lo scambio plasmatico non è stato iniziato tempestivamente, ha un significato clinico molto importante.

Letteratura recente sostiene sempre di più il ruolo del complemento nella PTT, e cominciano ad essere numerosi i casi

di PTT trattati con successo con Eculizumab, anche se ad oggi Eculizumab nella PTT rimane una terapia off label. L'utilizzo di ADAMTS 13 ricombinante, ora in studio di fase III, con conclusione prevista per il gennaio 2021, potrà certamente aggiungere ulteriori informazioni e, speriamo, efficacia, al trattamento della PTT.

Terapia collaterale

La trasfusione di piastrine è ancora controversa: i risultati di studi realizzati in passato suggeriscono che questa pratica terapeutica potrebbe essere dannosa, favorendo eventi trombotici. Tuttavia, la maggior parte delle prove erano aneddotiche, e i gruppi studiati molto disomogenei. I dati del registro TTP-HUS dell'Oklahoma non hanno mostrato differenze significative nella frequenza delle complicanze neurologiche o morte nei pazienti trasfusi rispetto ai non trasfusi. È tuttavia prudentiale riservare l'uso delle piastrine limitatamente ai pazienti con sanguinamento in atto o prima di procedure invasive.

L'utilizzo degli antiaggreganti piastrinici non è sostenuto da prove di efficacia, ma è ben tollerato: è indicato con piastrine $>50.000/\text{mm}^3$. Anche l'eparina a basso peso molecolare potrà essere utilizzata solo con conta piastrinica $>50.000/\text{mm}^3$. Potrà essere utile la supplementazione con folati.

Riferimenti bibliografici

- Moschowitz E. *An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease.* Arch Intern Med 1925, **36**: 89-93.
- Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Chest. 2017; **152**: 424-34.
- Furlan M1, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 1998; **339**: 1578-84.
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1982; **307**: 1432-5.
- Nuñez Zuno JA, Bhimji SS. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. [Updated 2017 Dec 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2017; **15**: 1448-52.
- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2011; **15**: 312-22.
- Tsai HM, Chun-Yet Lian E. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1998; **339**: 1585-94.
- Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. J Biol Chem. 2001; **276**: 41059-63.

RE18

TRATTAMENTO DELLA FASE ACUTA DELLA DREPANOCITOSI

Spadola V., Fidone C., Cabibbo S., Garozzo G.

Servizio di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Azienda Sanitaria Provinciale 7 Ragusa

Introduzione

La drepanocitosi è una patologia ematologica ereditaria del sangue caratterizzata dalla presenza di una emoglobina anomala: l'emoglobina S. Una mutazione puntiforme che sostituisce l'adenina del sesto codone del gene beta con la timina è responsabile dell'inserimento, in posizione 6 della catena beta dell'emoglobina, di una valina idrofoba al posto dell'acido glutammico idrofilo. L'emoglobina S per tal motivo è instabile e gelifica in presenza di basse tensioni di ossigeno precipitando sulle membrane, e di conseguenza i globuli rossi perdono la loro tipica forma a lente biconcava per assumere quella a falce. Il sangue ricco di globuli rossi a falce è emoreologicamente più denso, con difficoltoso transito nei distretti microcircolatori; i globuli rossi falcizzati aderiscono facilmente alle pareti dei vasi, dando luogo a fenomeni trombotici e conseguenti fenomeni vaso-occlusivi dei distretti colpiti con danni d'organo anche gravi a causa dei fenomeni ischemici. Gli organi più colpiti sono quelli dove il flusso di sangue è più lento e quindi più facilmente si può avere ridotta tensione di ossigeno: ossa, fegato, rene, milza, polmone, o in quelli dove è necessario un maggiore tenore ossiforetico: muscoli, cervello.

Il soggetto con anemia drepanocitica può manifestare disturbi estremamente eterogenei. Le manifestazioni cliniche che caratterizzano la malattia sono l'anemia emolitica, per ridotta sopravvivenza dei globuli rossi a falce, il dolore causato dalle crisi vaso-occlusive e le infezioni (brucellosi, osteomieliti, meningiti, sepsi etc).

Pertanto la malattia drepanocitica può clinicamente rappresentare una urgenza-emergenza nelle sue presentazioni più acute.

Materiali e metodi

La terapia della drepanocitosi riconosce come prima linea la somministrazione di idrossiurea a dosaggi compresi tra i 15 e i 40 mg/kg/die, che inducendo la sintesi di emoglobina fetale, contrasta i fenomeni vasocclusivi o emolitici dell'emoglobina S, e migliora il microcircolo avendo azione sugli endoteli, sull'acidosi metabolica e sulla plasticità delle emazie. Nelle crisi falcemiche, che tuttavia possono incorrere anche in corso di terapia con idrossiurea, è necessario adottare misure in regime di urgenza, che vanno dalle terapie idratanti e antidolorifiche da praticare già all'ingresso del paziente al pronto soccorso, alla terapia trasfusionale effettuata presso i centri trasfusionali/ematologie, mediante trasfusione semplice di emazie concentrate specie nelle severe anemizzazioni, o scambio eritrocitario con metodica manuale o mediante separatore cellulare laddove prevalgono le crisi vasocclusive.

Già nel 2015 è stato approntato dalla Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) un protocollo per la gestione delle urgenze in pronto soccorso e in reparto che comprende la terapia idratante e antalgica per adulti e bambini, con particolare attenzione a sindrome toracica acuta, crisi aplastica, sequestro splenico, anemizzazione acuta, priapismo, rialzo febbrile.

La terapia trasfusionale si pone come rimedio per le crisi falcemiche non rispondenti alle suddette terapie e viene effettuata trasfondendo i pazienti con prevalente anemizzazione da emolisi fino al raggiungimento di un ematocrito intorno al 30% e un valore di emoglobina di 10 g/dL.

Il trattamento con aferesi terapeutica, manuale o automatica con separatore cellulare, mira alla soppressione delle più gravi crisi vaso-occlusive prefiggendosi di ridurre l'emoglobina S sotto il 40%. Inoltre diviene trattamento in prima linea laddove i pazienti non abbiano risposto alla terapia con idrossiurea o ne siano scarsamente complianti, o qualora abbiano sviluppato eventi avversi alla terapia stessa (neutropenia, rialzo enzimi epatici) o ancora abbiano una storia di gravi eventi vasocclusivi quali ictus o sindrome toracica acuta.

Risultati

Nella unità operativa di microcitemia del Servizio di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Azienda Sanitaria Provinciale 7 Ragusa vengono seguiti 103 pazienti affetti da malattia falcemica, e di questi 62 sono sottoposti a terapia trasfusionale con scambio eritrocitario automatico o manuale, al fine di ottenere la eliminazione degli eventi vasocclusivi o la riduzione di questi a meno di due episodi l'anno. L'emocomponente utilizzato rispetta il fenotipo Rh e Kell dei pazienti ed inoltre, in caso di pazienti con alloimmunizzazione, vengono utilizzate unità dedicate di emazie. A tal riguardo la metodica molecolare ha permesso di tipizzare numerosissimi donatori, permettendo di conseguenza il reperimento delle emazie desiderate, oltre la possibilità di conservare unità con fenotipi rari o rarissimi presso la Banca Regionale dei Gruppi Rari del Servizio di Medicina Trasfusionale ed Ematologia. Vengono adottate unità rispondenti, se necessario, anche ai livelli molecolari 3 (Duffy, Kidd, Ss, Diego) e 4 (Lutheran, MN, Do, Hy, Jo, Js), servendosi della tipizzazione delle emazie estesa ai 32 sottotipi conosciuti.

Il numero di procedure trasfusionali in eritroexchange, in considerazione delle sempre crescenti esigenze cliniche e della possibilità del nostro Centro di effettuare gli scambi con i separatori cellulari a nostra disposizione, è aumentata negli anni, dalle 25 procedure dell'anno 1997 alle 382 registrate nel 2017.

L'incidenza dei pazienti sottoposti a terapia trasfusionale presso il SIMT di Ragusa è pertanto pari al 62%, maggiore del 15% circa riportato dalla scarsa letteratura in merito. Il livello di potenziale alloimmunizzazione, notoriamente più alto nei pazienti falcemici rispetto ad altre emoglobinopatie, presenta, nella nostra casistica, una percentuale del 24%, che include anche le più vetuste immunizzazioni di epoche in cui esistevano mezzi immunomatologici di ricerca più limitati o non veniva rispettato il fenotipo Rh e Kell. Il dato invece relativo alle immunizzazioni degli ultimi cinque anni scende al di sotto del 7%, dachè vi sono i mezzi per fornire ai pazienti emocomponenti sempre più rispondenti all'assetto antigenico da essi posseduto. Lo scambio eritrocitario permette inoltre un limitato sovraccarico di ferro rispetto alla terapia trasfusionale tradizionale, limitando pertanto l'uso della terapia ferrochelante.

Conclusioni

La malattia falcemica, insidiosa emoglobinopatia potenzialmente mortale in caso di gravi complicanze quali ictus o sindrome toracica acuta, viene trattata nei centri specialistici introducendo quale terapia di prima linea la idrossiurea. Sono ormai diffusi presso i pronto soccorso anche le linee guida per la gestione del paziente con crisi falcemica acuta, mediante un algoritmo per un corretto uso di analgesici e terapia idratante, da adoperare nel primo soccorso in attesa della consulenza ematologica. Qualora i risultati della terapia con idrossiurea siano scadenti per scarsa compliance o intolleranza a tale agente, o in presenza di gravi complicanze vasocclusive, è necessario adottare la terapia trasfusionale, semplice o mediante scambio eritrocitario manuale o automatico.

RE19

MECCANISMI DI PREVENZIONE DELL'ERRORE ABO: DALLA DONAZIONE ALLA TRASFUSIONE

Garozzo G.

Servizio di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Azienda Sanitaria Provinciale 7 Ragusa

Nel 5° Rapporto di monitoraggio degli eventi sentinella, ultimo report disponibile che ha analizzato tutti gli eventi sentinella segnalati dalle strutture del SSN e, raccolti nel SIMES (Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità) dal settembre 2005 al dicembre 2012. In dettaglio, la reazione trasfusionale conseguente ad incompatibilità ABO, con 72 segnalazioni su 1982 (pari al 3.75% di tutte le segnalazioni), si pone al 9° posto tra le varie tipologie di eventi sentinella segnalati. Nello specifico l'evento sentinella n.5 per i 72 eventi segnalati, ha avuto il seguente esito: morte: 3 casi (4.2%), trasferimento presso una unità di terapia intensiva: 11 (15.3%), reazione trasfusionale: 41 (56.9%), stato di malattia che ha determinato un prolungamento della degenza: 2 (2.8%), altro: 15 (20.8%). Lo stesso report rileva "l'elevata frequenza, tra i fattori contribuenti, della mancanza, inadeguatezza ed inosservanza di Linee guida, raccomandazioni, protocolli assistenziali, procedure". Nonostante i buoni risultati raggiunti, la sottosegnalazione rimane una problematica rilevante, evidenziando che le motivazioni culturali e organizzative alla base del fenomeno sono ancora forti e diffuse.

Le probabilità che un ricevente random ha di ricevere una unità ABO incompatibile, assegnatagli in modo casuale, sono date dai calcoli che vedete qui riportati, che sono basati sulla frequenza del gruppo (sia del ricevente che del donatore) nella popolazione in esame, e sono pari al 35%.

Tuttavia, pur essendoci il 35% di probabilità che una unità scelta a caso e assegnata a caso sia ABO incompatibile, la probabilità che questo provochi un evento fatale nel ricevente è, fortunatamente, inferiore al 10%. Nel già citato 5° report vengono riportati 3 casi/72, pari al 4.2%.

Anche per l'evento sentinella n° 5, si tratta di un rilievo che costituisce solo la punta di un iceberg dalla quale, attraverso un numero quantificato e crescente di eventi negativi non fatali, si passa alla base, costituita da un numero superiore e adesso quantificato di incidenti mancati, i cosiddetti near-miss, la cui frequenza ha un rapporto di 1:90 con gli incidenti con danno (vedi Annual SHOT report, anno 2016, ultimo disponibile).

Su questi dati, si valuta che l'incidenza di trasfusioni ABO-incompatibili e di eventi letali ad esse collegati è pari, rispettivamente a 1 su 1,8 milioni di trasfusioni e a 1 su 40.000 trasfusioni. Tuttavia, le frequenze riportate in letteratura possono variare; queste variazioni sono ovviamente causate dalle diversità dei modelli organizzativi locali nel rilevare i dati sulla base di una adesione volontaria invece che da sistemi di emovigilanza strutturati. Infatti l'efficacia dei sistemi di emovigilanza si fonda su un adeguato livello di formazione e su una corretta cultura dell'errore. Occorre inoltre descrivere con la stessa modalità anche tutti i near-miss, cioè gli errori che vengono corretti direttamente dal personale, nonché le deviazioni dalle procedure che non causano danno al paziente. Sia i near miss che le deviazioni dai protocolli sono indice di possibili criticità di sistema.

Nel 2012 la SIMTI ha effettuato una survey nazionale sugli eventi avversi a cui hanno partecipato 179 Strutture Trasfusionali (ST). Sono state esplorate le aree critiche per l'errore in medicina trasfusionale sia all'interno delle ST che

nei reparti di degenza. Per quanto riguarda le ST le criticità per l'errore ABO sono state: il corretto prelievo e identificazione dei campioni/paziente nelle prove pre-trasfusionali (16%), l'etichettatura in fase di prenotazione / distribuzione delle unità (4%), la mancanza di interfacciamento tra strumentazione e sistema informatico (4%), l'abbinamento unità/paziente (3%). Per quanto riguarda invece i reparti di degenza le criticità maggiormente significative si sono rivelate, il corretto prelievo e identificazione dei campioni/paziente nelle prove pretrasfusionali (29%), l'identificazione del paziente al momento della trasfusione (21%), la corretta formulazione della richiesta trasfusionale (16%).

Sono vissute come critiche sia nelle ST che nei reparti le fasi di identificazione del paziente sia al momento del prelievo che della trasfusione e i problemi di comunicazione tra le equipe.

I fattori ambientali che potrebbero essere correlati ad un rischio sono stati divisi in varie categorie: persone (il 99% delle strutture colloca la probabilità di rischio legata agli operatori), raccolta delle informazioni (scambio delle consegne a fine turno: 74%, inadeguatezza degli spazi di lavoro: 22%)¹.

Gli errori alla base dei near miss sono stati così identificati: dati errati sulla richiesta (35%), dati errati sul campione (30%), scambio di paziente al momento del prelievo (27%), scambio del paziente al momento della trasfusione (7%).

In estrema sintesi si possono identificare quattro diverse aree di errore:

- l'accurata identificazione del donatore e l'appropriata e corretta identificazione delle provette;
- l'accurata identificazione del paziente e l'appropriata e corretta identificazione delle provette;
- l'appropriatezza della richiesta trasfusionale;
- l'accurata verifica, al letto del paziente, che l'unità sia effettivamente quella destinata a quel paziente.

Tuttavia esistono anche altre aree di possibili criticità nel processo trasfusionale (interne alla struttura trasfusionale), che possono causare errori ABO:

- raccolta sangue;
- ricezione e accettazione richieste;
- selezione emocomponenti;
- determinazione compatibilità immunologica;
- consegna emocomponenti.

I fattori associati agli errori trasfusionali sono costituiti da:

- condizioni di "urgenza" associate ad una attività complessa come la trasfusione;
- scarsa comunicazione tra le persone coinvolte;
- errore nell'etichettatura delle unità;
- incompleta o inadeguata formazione;
- inadeguata assistenza e monitoraggio del paziente;
- mancato uso di sistemi automatici di esecuzione dei test pretrasfusionali.

I dati rilevati dalla letteratura invece, ci mettono in guardia sui vari punti critici rilevati nel processo trasfusionale. Esistono dunque errori classificati come minori e relativi al momento del prelievo delle provette per esami post-donazione (errori tecnici)

o errori di identificazione del donatore o di etichettatura (errori clericali). Sebbene questi errori siano quasi sempre rilevati prima che l'unità venga utilizzata per la prova crociata e quindi assegnata al paziente, tuttavia sono indicativi di carenze di sistema nell'ambito del processo trasfusionale.

I dati dei principali sistemi di emovigilanza indicano che il 70% circa degli errori trasfusionali si verifica in area clinica, mentre il 30% circa origina all'interno dell'area del laboratorio trasfusionale

Anche in Italia la maggior parte delle criticità sembrano essere esterne all'area trasfusionale e si localizzano nell'area clinica, dove prevalgono: paziente errato, errata etichettatura sulla provetta e emocomponente errato. Tuttavia, nell'area trasfusionale solo l'1,7% degli errori totali è molto grave, mentre nell'area clinica questa percentuale sale al 9,2%. Altre differenze sono rappresentate da: errori con esito in danno per il paziente: 0,02% nell'area trasfusionale contro lo 0,35% nell'area clinica (2 contro 21); near miss: 97% nell'area trasfusionale contro l'89% nell'area clinica.

In conclusione, le opportunità per commettere errori nelle organizzazioni complesse come le ST sono enormi e gli operatori sono spesso facilitati nello sbagliare anche a causa di fattori pre-esistenti (organizzativi/ambientali) e di criticità di sistema. Tuttavia sappiamo anche che il settore trasfusionale è un sistema a rischio controllato con un tasso di eventi avversi compreso tra 1 a 1.000 e 1 a 100.000 e pertanto la sicurezza dipende da un attento e costante impegno da parte di personale adeguatamente formato².

Vediamo quali meccanismi sono utilizzabili per la prevenzione dell'evento sentinella n° 5.

Donatori

La Raccolta rappresenta uno dei sei processi fondamentali tipici del Servizio Trasfusionale e il donatore è il primo anello di una lunga catena che va dalla vena del donatore alla vena del paziente, pertanto è necessario avere una visione globale dell'organizzazione di tale "catena". Il concetto della "Tracciabilità completa" passa attraverso:

- identificazione certa del donatore;
- informazioni da fornire al donatore;
- informazioni da richiedere al donatore;
- selezione del donatore e archiviazione dei dati in cartella;
- identificazione univoca delle provette pilota;
- identificazione univoca dell'emocomponente (CDM);
- documentazione dei tempi di donazione;
- documentazione dei pesi delle unità prelevate;
- documentazione di un adeguato tempo di riposo;
- conservazione delle emocomponenti;
- trasporto al SIMT di pertinenza delle emocomponenti.

Il già citato Accordo Stato Regioni 16 dicembre 2010: Requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta associative al punto O.49 richiede che "siano disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, per lo

1 Per inciso nell'accordo stato regioni del 16 dicembre 2010 al punto O.7 viene indicato come "la dotazione di personale deve essere commisurata alle tipologie e ai volumi delle prestazioni erogate".

Ancora, sempre nel citato accordo stato-regioni del 16 dicembre 2010 al punto S.2 viene indicato come "i locali e gli spazi devono essere commisurati alle tipologie ed ai volumi delle prestazioni erogate", che vengono dettagliatamente descritte al successivo punto S.3.

2 Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n.261: Art. 7: Il personale che interviene nella raccolta, nel controllo, nella lavorazione, nella conservazione, nella distribuzione e nella assegnazione del sangue umano e degli emocomponenti possiede le qualificazioni previste dalla normativa vigente per svolgere tali funzioni e riceve, **in tempo opportuno, adeguata formazione professionale, periodicamente aggiornata.**

svolgimento delle attività di raccolta di sangue, emocomponenti e, ove applicabile, di CSE periferiche, atte a garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti, nonché la sicurezza dei donatori e degli operatori", e al successivo punto O.49.1 riporta che "In particolare, tali procedure definiscono le modalità per:

- a verifica sicura dell'identità del donatore e la sua corretta registrazione [...];
- la re-identificazione positiva del donatore immediatamente prima della venipuntura".

Strutture Trasfusionali

Al di là di quanto già previsto dal Decreto del 2 novembre 2015: "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", all'articolo 25 nonché all'articolo 27 e al relativo allegato VII (*punto F. Procedure per la prevenzione delle reazioni da incompatibilità ABO al letto del paziente e punto H. Schema di registrazione dei controlli pre-trasfusionali*), le strategie di prevenzione comprendono vari sistemi e strumenti, sia organizzativi che tecnologici; noi vedremo in particolare quelli di tipo tecnologico.

Gli applicativi e i software gestionali per le Strutture Trasfusionali (ST) consentono di controllare automaticamente tutte le fasi del percorso dell'unità, tramite dispositivi di lettura di codici a barre, e in ultimo mediante il computer crossmatch teorico al momento dell'evasione. Il limite più serio dell'informatizzazione consiste nelle scarse possibilità di controllare e intercettare errori commessi al momento del prelievo dei campioni, o al letto del paziente al momento dell'inizio della trasfusione.

L'uso di sistemi a codice si basa sull'utilizzo di braccialetti identificativi, moduli di richiesta, provette ed etichette tutti dotati di un codice identificativo (numeri e/o lettere) univoco per quel paziente; sono efficaci alla sola condizione di un ferreo rispetto delle procedure operative specifiche, che comunque possono essere disattese da parte dell'operatore: la procedura c'è, ma non è rispettata.

Emoteca intelligente

Vi può accedere solo personale abilitato. La ST può controllare a distanza il processo, e programma la frigoemoteca della struttura in cui è conservata l'unità di sangue.

Sistema con barriera meccanica: sistema obsoleto. Non è un sistema informatizzato e quindi non consente alcuna tracciabilità dei dati e degli eventi.

Sistemi basati su computer portatili

Ne esistono di varie tipologie che comunque si basano tutte sull'uso di:

- braccialetti identificativi recante un codice a barre univoco;
- computer palmare dotato di scanner per bar-code;
- software gestionale in grado di ricevere informazione in rete dal palmare.

Può essere presente o meno una stampante per la generazione di braccialetti e di etichette.

In questo caso all'inizio del percorso trasfusionale, al polso del paziente viene applicato un braccialetto recante un codice a barre univoco. Il prelievo dei campioni per le indagini pre-trasfusionali viene effettuato recandosi al letto del paziente con il palmare che, dopo aver letto il bar code sul braccialetto, produce etichette con i dati anagrafici del paziente e il suo codice numerico, da applicare sulle provette.

La ST esegue le prove pre-trasfusionali utilizzando quello stesso codice (che può essere letto dagli analizzatori automatici) e che

viene altresì riportato sul referto di compatibilità da applicare sulle unità assegnate. Al letto del paziente, con il palmare-scanner il trasfusione legge prima il bar-code sul braccialetto poi quello sulle unità e solo se la concordanza è assoluta il sistema dà via libera per la trasfusione. Non esiste un sistema barriera.

L'adozione del codice nosografico ospedaliero consente l'applicazione del sistema anche ad altri processi sanitari, come l'erogazione sicura dei farmaci o l'etichettatura delle provette con i campioni per gli esami di laboratorio.

Una variante dei sistemi basati sull'uso di computer portatili è quella che prevede l'uso di un terminale dotato di lettore di impronte digitali, oltre che di lettore di bar-code.

In reparto, al momento della richiesta, l'operatore - che si è identificato all'accensione del terminale tramite lettura della propria impronta - identifica il paziente leggendo la sua impronta digitale, il cui algoritmo viene associato a un codice bar code-richiesta univoco, che presiede a tutto il processo.

Al momento della trasfusione in reparto, l'operatore rilegge con il terminale l'impronta del paziente e i bar-code delle unità di sangue. Anche in questo caso solo se viene riscontrata l'assoluta congruità dei dati, il terminale dà il via libera per l'inizio della trasfusione. Il sistema registra tutti gli eventi trasfusionali in una apposita cartella sul un server remoto e i dati sono consultabili dalla ST. Non esiste un sistema barriera.

Conclusioni

Perché questi sistemi funzionino è indispensabile attuare i seguenti passaggi:

- 1) formazione propedeutica: gli operatori vanno informati sulla reale incidenza degli errori di identificazione del paziente candidato a trasfusione e sulle metodologie per prevenirli, evidenziando la natura non inquisitoria dei vari sistemi di registrazione;
- 2) ricerca del consenso e della condivisione da parte degli operatori sulle finalità del progetto, sui metodi e sullo strumento;
- 3) presenza costante, nelle prime fasi di implementazione in reparto, di personale della ST, in quanto figura di riferimento per la formazione pratica degli operatori.

RE020

**REAZIONI TRASFUSIONALI EMOLITICHE:
DIAGNOSI DIFFERENZIALE E TRATTAMENTO**

Curciarello G.

*SOS Ematologia Clinica ed Oncoematologia USL Toscana
Centro - Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze*

È ormai universalmente riconosciuto come la trasfusione di sangue sia da considerare un vero e proprio trapianto e, di conseguenza, vari fenomeni biologici possono verificarsi nel corso di questa terapia.

Punto cruciale della sicurezza nella trasfusione è la conoscenza dei fenomeni che possono essere associati ad essa e che devono essere conosciuti dal medico che utilizza questa risorsa terapeutica e dal medico trasfusionista, che diviene il suo stretto consulente fin dal momento della richiesta dell'emocomponente da trasfondere e anche nello studio degli eventi clinici e laboratoristici che possono verificarsi durante la terapia. Ma queste conoscenze devono essere patrimonio anche dal personale infermieristico che assiste il paziente sia al momento dei prelievi ematici per le prove di compatibilità pretrasfusionali che al momento della trasfusione, e dal personale tecnico del laboratorio di immunoematologia che deve, insieme al medico trasfusionista, effettuare tutte le verifiche e le indagini immunoematologiche necessarie quando si verifica una reazione trasfusionale.

Il fattore tempo, nel campo delle reazioni avverse alla trasfusione gioca un ruolo fondamentale, in particolare nelle temibili reazioni emolitiche che possono rapidamente portare a conseguenze dannose fino addirittura all'*exitus* del paziente. Ecco perché, in base al momento di insorgenza, le reazioni avverse si distinguono in immediate, quando la sintomatologia si presenta entro 24 ore dalla trasfusione, o ritardate, quando le complicanze si manifestano in tempi successivi, dell'ordine di giorni, mesi ma anche di anni. In base poi alla causa che le determina le reazioni avverse possono essere di natura infettiva o non-infettiva. Queste ultime, a loro volta, possono avere cause non immunologiche o immunologiche cellulo-mediate (GvHD-TA - Graft versus Host Disease-trasfusione associata) o mediate da anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari, leucocitari o piastrinici (reazione antigene/anticorpo).

Dal punto di vista clinico le reazioni trasfusionali emolitiche sono dovute ad anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari e devono innanzitutto essere distinte dalle reazioni non emolitiche, come la reazione febbrile non emolitica (NFHTR) o le reazioni allergiche. Anche le reazioni emolitiche (HTR, Hemolytic Transfusion Reaction) possono essere immediate o ritardate. Le HTR acute immunomediate rappresentano una vera e propria emergenza e sono dovute alla preesistenza nel paziente di alloanticorpi rivolti contro antigeni eritrocitari del donatore. La trasfusione incompatibile può presentarsi clinicamente in modo estremamente variabile sia dal punto di vista sintomatologico che laboratoristico, anche in dipendenza delle condizioni cliniche sottostanti del paziente (pensiamo alla preesistenza di una insufficienza renale fra le comorbidità). La trasfusione con concentrati eritrocitari (CE) che presentano una disparità antigenica rispetto agli antigeni eritrocitari del paziente, può determinare l'immunizzazione del paziente, con la formazione di anticorpi potenzialmente pericolosi per eventuali successive trasfusioni, e analoga situazione può verificarsi in donne dove una emorragia fetto-materna, per precedenti aborti o gravidanze, può aver prodotto un'alloimmunizzazione. In

alcuni casi, senza che ci siano state manifestazioni cliniche, si può avere una positivizzazione del Test di Coombs Diretto (TCD); in altri casi l'effetto negativo può tradursi in una trasfusione inefficace, con mancato incremento dei valori dell'emoglobina (Hb) post-trasfusionale, ma gli effetti possono essere anche gravi e mettere a rischio la vita del paziente. Tra le trasfusioni incompatibili la più temibile è senza dubbio quella da incompatibilità ABO, mediata da anticorpi naturali, sempre dovuta ad un errore umano, che si verifica in qualche punto critico della catena trasfusionale ed è sostenuta da quelli che ormai definiamo errori "di distrazione"(clerical error).

I dati globali relativi a Europa occidentale, Canada, USA, Australia e Nuova Zelanda ci dicono che una HTR acuta si verifica approssimativamente in 1:100.000 unità trasfuse, mentre una HTR ritardata si manifesta con una frequenza doppia, ma a seconda delle fonti vengono riferite anche incidenze di 1: 10.000 / 1:50.000 e non infrequente è la mancata segnalazione dei casi con evoluzione benigna. I dati italiani più recenti, pubblicati nel 2016 e relativi al 2014, descrivono 5 casi di reazione emolitica acuta da ABO e 4 casi di reazione emolitica ritardata da altri sistemi gruppo ematici. .

Dal punto di vista patogenetico il meccanismo della emolisi può essere intravascolare, mediato dal complemento e in genere dovuto ad anticorpi di classe IgM, ma non solo. In tal caso le IgM legate agli eritrociti circolanti possono attivare la cascata complementare che determina la formazione del complesso di attacco della membrana (MAC) e la conseguente emolisi.

Il secondo meccanismo è quello extravascolare, caratterizzato dal riscontro di IgG e frazioni complementari legate alla membrana eritrocitaria. In questo caso le IgG costituiscono un marker per la distruzione extravascolare che si realizza nel sistema reticolo endoteliale, principalmente di milza e fegato, ad opera di macrofagi. Anche la infusione di Ig EV può determinare emolisi eritrocitaria, ma più raramente, trattandosi di prodotti IgM free ma che possono comunque determinare emolisi per il loro carico di IgG. Teoricamente le IgM attivano il complemento più prontamente rispetto alle IgG ma anche le molecole di IgG, se si vengono a trovare vicine sulla superficie eritrocitaria, sono in grado di attivare il complemento. Pertanto la natura e la distribuzione dei siti antigenici eritrocitari sembra essere più importante rispetto alla classe di Ig in quanto la capacità degli alloanticorpi di legare il complemento è strettamente correlata alla specificità di gruppo.

La importante differenza clinica tra i due tipi di emolisi sta fondamentalmente nel tasso di emolisi. Nell'emolisi extravascolare l'attività emolitica è limitata dalla capacità del sistema reticolo-endoteliale e può essere al massimo 0,25 mL di eritrociti concentrati/kg/ora. Pertanto in un soggetto di 70 kg occorrono circa 24 ore per distruggere 400 mL di CE. Questa situazione, cui l'organismo fa fronte in modo diverso a seconda della condizione clinica di base, produce danni ma raramente mette a rischio la vita del paziente. Viceversa nell'emolisi intravascolare il tasso di distruzione eritrocitaria può essere di 200 mL di eritrociti in un'ora determinando una caduta repentina dei valori dell'emoglobina, che può essere fatale se non si interviene rapidamente con trasfusioni compatibili. Si tratta in genere di reazioni acute, immediate, tipicamente da incompatibilità ABO, che insorgono dopo i primi millilitri di infusione di emazie al paziente (importanza della sorveglianza del paziente che intraprende una trasfusione) ed il cui outcome clinico dipende moltissimo dal volume trasfuso. Se il paziente è ben sorvegliato nei primi minuti di

infusione, la sintomatologia viene riconosciuta rapidamente e la trasfusione tempestivamente interrotta, la sopravvivenza è elevata. Ma già ad una infusione incompatibile di 50 mL si associa una mortalità del 20%, anche se le reazioni più imponenti, di solito, si osservano dopo 200 mL di infusione di emazie incompatibili. Se la trasfusione non viene interrotta perché la sintomatologia non risulta evidente, per esempio nel paziente anestetizzato, l'*exitus* diventa altamente probabile. Dobbiamo però considerare che non sempre l'interazione fra anticorpi del ricevente ed emazie del donatore dà una sintomatologia clinica, infatti la maggior parte delle trasfusioni ABO incompatibili non ha conseguenze cliniche per il paziente o ha conseguenze cliniche non gravi, e soltanto il 10% di esse risulta essere fatale. Questo dato è senz'altro positivo per i pazienti che ricevono una trasfusione ABO incompatibile, ma indica che l'incidenza dell'evento avverso, inteso come evento che provochi un danno clinicamente rilevabile nel paziente, rappresenta la punta di un iceberg. Al di sotto della linea di galleggiamento stanno infatti le trasfusioni incompatibili senza conseguenze cliniche, tutti gli errori trasfusionali in cui sono state trasfuse al paziente sbagliate unità casualmente ABO compatibili, e tutti gli errori che sono stati individuati prima che l'evento si verificasse, i cosiddetti near misses. Se si considera la distribuzione dei gruppi sanguigni, un'unità di sangue trasfusa ad un paziente diverso da quello cui è destinata risulta incompatibile soltanto in un caso su tre. Se ne deduce che l'incidenza degli errori trasfusionali non è assimilabile all'incidenza delle reazioni emolitiche acute fatali da trasfusione ABO incompatibile, rappresentandone quest'ultima soltanto una piccola parte. La gravità di una reazione emolitica incompatibile dipende anche dal livello di Hb che si intendeva correggere con la trasfusione. È evidente che in epoca di PBM, Patient Blood Management, con trigger trasfusionali più restrittivi, la caduta improvvisa di Hb in un paziente con un valore di Hb di 7g/dL può avere conseguenze più gravi rispetto ai regimi trasfusionali cosiddetti "liberal" e la sorveglianza e la tempestività dell'intervento diventano ancora più importanti.

Il grado di emolisi è dipendente dal tipo di anticorpo e anche dall'antigene verso cui è rivolto. In caso di anticorpi attivanti il sistema complementare il rilascio di anafilatossine (C5a, C4a, C3a), serotonina ed istamina innescano anche la coagulazione intravascolare (CID) fino a dare una franca reazione emolitica acuta gravissima con emoglobinuria e insufficienza renale acuta.

Le reazioni trasfusionali emolitiche possono essere anche causate dagli anticorpi presenti nel plasma degli emocomponenti compresi i concentrati eritrocitari. Sono stati riportati casi di reazioni emolitiche trasfusionali dopo trasfusione di plasma di gruppo O con alti titoli di anticorpi anti A e/o B (zero pericoloso) trasfuso a paziente non zero, non omogruppo.

Il controllo del titolo anti A e/o B degli emocomponenti con residui di plasma ha la finalità di escludere quelli potenzialmente pericolosi per le reazioni suddette. Tale procedura per esempio è utilizzata nell'allestimento delle piastrinoafèresi di gruppo O e nei pool piastrinici da buffy coat, anche se in quest'ultime sono rarissime le descrizioni di reazioni emolitiche da anti A o B a causa della quasi totale sostituzione del medium con soluzioni conservanti non di derivazione plasmatica.

I sintomi di HTR acuta, rivedendo la letteratura non cospicua relativa a questi eventi, sono vari, spesso aspecifici e talvolta contestualmente presenti e con diversi gradi di evidenza: febbre, brividi, nausea, ipotensione, dispnea, dolore (torace, fianchi, arti), bruciore nella sede d'infusione della trasfusione, emoglobinuria (urine rosso-scure), sanguinamento, nella sede dell'ago, CID. Alcuni sintomi sono non specifici, come la febbre presente nella non infrequente reazione febbrile non emolitica. Altri come brividi, dolori lombari o anche dolori riferiti al torace o all'addome, nel contesto di una trasfusione possono essere immediatamente considerati dal personale sanitario che assiste il paziente. Può essere anche presente dolore nel sito d'infusione e spesso questi pazienti, non infrequentemente con evidente agitazione, riferiscono una sensazione di morte imminente. Può anche essere presente nausea, vomito, dispnea e spesso vi è un calo pressorio. Iperbilirubinemia indiretta, aumento LDH, aptoglobina non dosabile, emoglobinemia, emoglobinuria, oliguria o un'anuria possono essere presenti e qualche volta anche sintomi di sanguinamento diffuso.

Non infrequentemente è presente una diminuzione della PA sistolica e/o diastolica di grado superiore o uguale a 20 mmHg. Ancora, vi è un mancato incremento dell'emoglobina se non una sua riduzione.

In caso di pazienti non vigili (sotto anestesia, in sala operatoria, o non coscienti) bisognerà porre attenzione ad ipotensione, emoglobinuria o sanguinamento nel campo operatorio dovuto al consumo dei fattori emocoagulativi ed all'innescarsi di una CID. L'anestesista deve considerare in diagnosi differenziale la reazione emolitica trasfusionale se il paziente sta effettuando la trasfusione.

Nel momento in cui si sospetta una HTR la trasfusione deve essere immediatamente interrotta e il set trasfusionale deve essere conservato per ulteriori indagini, mantenendo l'accesso venoso con infusione di soluzione fisiologica. Se il paziente è gravemente dispnoico occorre assicurarsi che le vie aeree siano libere e somministrare ossigeno ad alto flusso. L'ulteriore gestione dipende dalla valutazione medica e da un adeguato supporto specialistico, come il team di rianimazione o il team di terapia intensiva, che deve essere avvisato in base a quanto stabilito dalle procedure di presidio. La terapia principale e immediata deve essere quella del sostentamento del circolo, come sempre nello shock, per mantenere adeguati flussi a livello renale per scongiurare la temibile anuria da insufficienza renale acuta. Evidentemente l'adeguatezza del trattamento e perfusione renale viene misurata dalla diuresi che dovrebbe sempre essere superiore a 100 mL/ora. Ancora importante è il trattamento dell'ipotensione utilizzando sostanze come la dopamina. Per la CID, che come abbiamo detto potrebbe essere l'unico segno (insieme all'ipotensione) in caso di pazienti non vigili, il cardine della terapia è rappresentata dall'uso di FFP e, a seconda della situazione clinica, di Plts. Evidentemente il Team Leader della gestione dell'evento è il medico della terapia intensiva che va allertato quando non già presente, ma la reazione trasfusionale emolitica richiede un approccio multidisciplinare (immunoematologo, rianimatore, nefrologo, laboratorista, microbiologo, etc). Ricordiamo anche che le reazioni emolitiche acute immunomediate sono rare e non vi è quindi una diffusa conoscenza delle modalità di trattamento.

La immediata segnalazione alla Struttura Trasfusionale che ha assegnato l'emocomponente è d'obbligo, anche perché un altro paziente potrebbe essere a rischio in caso di scambio di pazienti.

Nel caso di emolisi "ritardata" la reazione avviene a livello extravascolare e il paziente possiede sempre alloanticorpi per sensibilizzazioni e immunizzazioni dovute a trasfusioni precedenti o gravidanze. Questi anticorpi sono spesso a basso titolo non evidenziati al test di Coombs indiretto o al cross-match. La risposta immunitaria secondaria al contatto con l'antigene determina, qualche giorno dopo, la comparsa di emolisi. Il termine di reazione trasfusionale sierologica ritardata (DSTR) indica la presenza laboratoristica dell'anticorpo ma in assenza di segni clinici di reazione emolitica. Le reazioni HTR ritardata e DSTR si verificano approssimativamente in 1: 1.500 trasfusioni. Le DSTR sono 2-4 volte più frequenti delle reazioni cliniche effettive. In aggiunta a queste sono presenti reazioni iperemolitiche dopo trasfusioni in pazienti affetti da anemia falciforme. Questo tipo di reazioni sono del tipo "spettatore innocente". La patogenesi di queste non è chiara ma l'anemia può essere esacerbata dalle trasfusioni.

Il segno di una reazione emolitica ritardata può essere rappresentato dalla diminuzione dei valori di Hb del paziente non sostenuta da ulteriori sanguinamenti o altra causa, anche la febbre potrebbe essere un segno e l'ittero con bilirubina non coniugata e presenza allo striscio di sangue periferico di sferociti.

Le emazie possono andare incontro ad emolisi anche per cause fisiche o chimiche. Si tratta di una emolisi in vitro e si tratta anche di una evenienza rara. Il trasporto del sangue può essere una delle cause e così anche la conservazione a una temperatura non idonea. Pensiamo per esempio alla conservazione nei reparti di degenza delle unità in frigoriferi non controllati o anche solo il parziale congelamento dell'unità sempre per impropria conservazione. Anche l'erroneo tentativo di manipolazione per riscaldare con fonti di calore inappropriate il sangue prima dell'infusione può essere causa di alterazione dell'unità ed emolisi. Ricordiamo che il riscaldamento del sangue con gli appositi dispositivi, si impone solo nelle trasfusioni massive o nella trasfusione neonatale in neonati di basso peso nei quali anche l'infusione di pochi mL di sangue a bassa temperatura può determinare ipotermia.

Oltre che per motivi fisici gli eritrociti possono essere danneggiati per motivi chimici come l'uso di farmaci o soluzioni ipotoniche che danno una emolisi osmotica. Lo stesso può accadere sia nel congelamento delle unità con glicerolo, sia nello scongelamento e deglicerolizzazione. Anche la contaminazione batterica dell'unità può produrre emolisi eritrocitaria e così anche che un difetto intrinseco, come il deficit di G6PDH, può determinare emolisi sia se il difetto riguarda le emazie del donatore con favismo, sia il paziente.

In genere i segni di questa manifestazione sono l'emoglobinemia e l'emoglobinuria ed a seconda il grado potranno essere necessari presidi di supporto blandi o un vero e proprio intervento se vi è ipotensione e shock.

RE21

IL REGISTRO ITALIANO DONATORI DI MIDOLLO. QUALE SCENARIO SI APRE NEL RECLUTAMENTO DI NUOVI DONATORI E NELLA RICERCA DEL DONATORE ALTERNATIVO (CORD BLOOD E DONATORE APOLOIDENTICO)?

Sacchi N., Costa C., Marciano R., Pollichieni S., Vagnozzi F.
Registro Nazionale Italiani Donatori Midollo Osseo - IBMDR, Genova; Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova

Nel corso degli ultimi trenta anni abbiamo assistito ad un incremento esponenziale nell'applicazione del trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (CSE), con un numero sempre maggiore di pazienti trattati con tale procedura.

In Italia, nel 2016, sono stati eseguiti 1.796 trapianti allogenici di CSE (dati report GITMO 2016), confermando il trend in aumento, sia per i criteri di eleggibilità dei pazienti più ampi, sia per la grande disponibilità di donatori, non ultimi i familiari parzialmente compatibili (aploidentici). Nel 2016 in Italia il 44% dei trapianti è stato eseguito con donatore da registro (pari a 778 primi trapianti), il 24% con familiari HLA identici e il 32% con familiari aploidentici (dati report GITMO 2016).

Nel 2017, pur registrando ancora un largo utilizzo del trapianto da aploidentico (oltre 570 procedure nel 2017), in Italia sono stati eseguiti 840 trapianti da non familiare, con un incremento del 8% rispetto all'anno precedente.

Parimenti, con il miglioramento dell'inventario di donatori adulti rappresentato ormai da oltre 130.000 soggetti ben tipizzati e in elevata percentuale giovani, abbiamo assistito ad un crescente numero di richieste di CSE da donatore IBMDR, esitate in 225 donazioni a favore sia di pazienti nazionali che internazionali e rappresentate nel 70% dei casi da CSE raccolte da sangue periferico. Questo scenario ci porta a spingere, per quanto le risorse a disposizione lo concedano, sul reclutamento di soggetti giovani e ben tipizzati, anche attraverso sistemi più snelli e di particolare presa sui giovani. È di recente introduzione in Italia infatti la possibilità per il potenziale donatore di pre-registrare i suoi dati attraverso una procedura informatizzata a disposizione sul portale IBMDR, che consente anche di fare una prima autovalutazione di rispondenza o meno ai requisiti di reclutamento.

Continuare a iscrivere donatori nel registro IBMDR aumenta la possibilità dei nostri pazienti di trovare un donatore HLA completamente compatibile che dal 2012 al 2017 è passata dal 54 al 64%.

Studi recenti sull'*outcome* del trapianto rispetto al tipo di donatore utilizzato confermano che - dopo il fratello HLA identico - il donatore non familiare HLA match 10/10 risulta correlare con maggiore successo del trapianto; segue il donatore non familiare match 9/10 insieme al donatore aploidentico che sembrano avere risultati sovrapponibili.

In controtendenza, invece, il numero di trapianti eseguiti in Italia da unità di sangue cordonale che continua a rappresentare solo il 4% circa delle procedure totali, determinando un costante sempre minor utilizzo delle unità conservate nella rete delle Banche italiane.

Accanto quindi ad una possibile razionalizzazione della rete delle banche al fine di identificare un modello organizzativo più sostenibile, stanno emergendo nuovi possibili utilizzi di questa importante fonte di CSE.

In particolare si sta guardando con interesse a nuovi protocolli trapiantologici con CSE da cordone con regimi di condizionamento tali da indurre un attecchimento più veloce o l'utilizzo del sangue cordonale in *cell factory* per la produzione di prodotti di terapia cellulare da impiegare in caso di ricadute leucemiche dei pazienti.

RE22

**CONFRONTI E PANORAMA - RISULTATI
DELL'EMOVIGILANZA IN ITALIA E IN EUROPA**

Marano G.

Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'emovigilanza è definita come "l'insieme delle procedure volte alla rilevazione e al monitoraggio delle reazioni indesiderate gravi o inaspettate nei donatori e nei riceventi e degli incidenti gravi inerenti al processo trasfusionale, nonché alla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione e alla sorveglianza dei materiali e delle apparecchiature utilizzati nel processo trasfusionale". Nel corso dell'ultimo ventennio, si è assistito ad un generale aumento di consapevolezza, da parte degli operatori sanitari, del fatto che l'emovigilanza rappresenti un imprescindibile strumento per il miglioramento continuo della qualità della catena trasfusionale attraverso la tempestiva adozione di eventuali azioni correttive e preventive finalizzate a migliorare la sicurezza dei donatori e dei pazienti, migliorare l'appropriatezza delle trasfusioni e ridurre gli sprechi.

Un importante contributo allo sviluppo dell'emovigilanza è dato dai differenti sistemi di raccolta dei dati dai vari Paesi europei, come il *Serious Adverse Reactions and Events (SARE) Report* della Commissione Europea, la *Survey dello European Directorate for the Quality of Medicine (EDQM)* del Consiglio d'Europa, oppure il database *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events (ISTARE)* dell'*International Haemovigilance Network (IHN)*, che vedono la partecipazione dell'Italia con l'invio dei dati di emovigilanza con cadenza annuale.

In generale, dall'analisi dei dati emerge una discreta variabilità quali-quantitativa tra i vari Paesi europei per quanto concerne la notifica degli eventi avversi. Tale variabilità deriva in parte dalle differenze esistenti tra i Paesi ed i rispettivi sistemi di emovigilanza ed in parte dalla differente classificazione dei livelli d'imputabilità e gravità rispetto alle definizioni standard internazionali. A tal riguardo, la Joint Action VISTART "*Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation*" (Grant Agreement No. 676969) vede tra i suoi principali obiettivi quelli di promuovere e facilitare l'armonizzazione dei sistemi di ispezione, autorizzazione e vigilanza per le Sostanze di Origine Umana (*Substances of Human Origin, SoHO*), di favorire la collaborazione tra gli Stati Membri dell'Unione Europea e la fiducia nei rispettivi programmi di ispezione e vigilanza, nonché di rafforzare la loro capacità di monitoraggio e controllo nel campo delle SoHO.

Oltre ad una auspicabile armonizzazione del *reporting* da parte degli Stati Membri, appare ormai maturo il tempo per una attenta riflessione sulla possibilità di prevedere la sistematica notifica delle reazioni avverse nei donatori di sangue ed emocomponenti, anche attraverso la revisione delle Direttive Europee di riferimento. In passato, infatti, i problemi di qualità e sicurezza nella medicina trasfusionale si sono concentrati principalmente sul "prodotto" e sul ricevente, e molto meno sulla sicurezza del donatore. Se è pur vero che l'incidenza complessiva delle complicazioni legate alla donazione di sangue, indipendentemente dal tipo di raccolta, è limitata, esse possono avere un impatto sullo stato di salute del donatore, sulla qualità della vita dello stesso e

sulla disponibilità degli emocomponenti (potenziali ricadute negative sul ritorno alla donazione dei donatori). A tale riguardo, con l'intento di ottimizzare l'assistenza dei donatori e la sicurezza degli stessi, la notifica sistematica (ogni grado di severità) delle reazioni avverse nei donatori rappresenta da anni uno degli aspetti peculiari del sistema italiano di emovigilanza. Tale metodologia di raccolta dei dati consente di quantificare e monitorare la tipologia e la frequenza di tutte le reazioni avverse nei donatori, indipendentemente dal loro grado di severità, e consente di valutare che soltanto il 3% circa delle reazioni avverse segnalate annualmente nel Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali (SISTRA) è ad elevato grado di severità. Tale dato risulta in linea con quello fornito da altri Paesi con analoghe modalità di raccolta dei dati. A tal riguardo meritevole di menzione è il progetto europeo TRANSPOSE "*TRANSfusion and transplantation: Protection and Selection of donors*" (Grant Agreement No. 738145) co-finanziato dalla Commissione Europea che mira all'armonizzazione delle politiche europee di selezione e protezione del donatore di sostanze di origine umana, mantenendo adeguati livelli di salute, sicurezza e protezione del ricevente.

Sempre per quanto concerne le reazioni avverse nei donatori, si rappresenta che è in corso una revisione della definizione del loro grado di severità sulla base dei sintomi, segni ed esiti clinici. Tale modifica risponde all'esigenza sia di uniformare la notifica delle reazioni avverse nei donatori a livello nazionale sia di ottemperare al meglio al debito informativo europeo.

Analogo processo di revisione è in corso anche per quanto riguarda gli effetti indesiderati nei riceventi, con una nuova definizione del loro grado di severità. Particolare attenzione verrà prestata agli Eventi Avversi Polmonari (EAP) e specialmente all'edema polmonare non cardiogeno (*Transfusion related acute lung injury, TRALI*) e al sovraccarico circolatorio di (*Transfusion associated circulatory overload, TACO*). In Italia, infatti, la frequenza dei succitati effetti indesiderati nei riceventi è complessivamente inferiore a quella rilevata in altri Paesi mentre sono più frequenti le notifiche di manifestazioni allergiche con coinvolgimento dell'apparato respiratorio e/o cardiovascolare e le diagnosi di dispnea associata alla trasfusione. Questa necessità di "intercettare" meglio gli EAP e di una loro migliore definizione a livello nazionale è assolutamente in linea con quanto promosso a livello europeo ed internazionale. Sono, infatti, in via di definizione strumenti volti a favorire una corretta diagnosi differenziale degli EAP nei vari Paesi e a limitare i fattori che contribuiscono ad una loro generale sottostima.

Ulteriore aspetto per il quale si intravedono margini di miglioramento del sistema di emovigilanza nazionale, è legato alla notifica degli incidenti gravi. Come negli anni precedenti, se si prendono a confronto i dati derivanti dai sistemi di emovigilanza europei attivi in modo strutturato da più tempo [ad esempio il Sistema di Emovigilanza Francese coordinato dall'*Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (ANSM)* e il *Serious Hazards of Transfusion (SHOT)* del Regno Unito], il numero degli incidenti notificati dal nostro sistema nazionale risulta decisamente inferiore, denotando una limitata capacità di *reporting* ed una difficoltà nella loro caratterizzazione.

Per quanto riguarda, infine, la sorveglianza epidemiologica

dei donatori di sangue, va sottolineato come grazie ad un sistema basato sulla donazione volontaria, periodica, anonima, responsabile e non remunerata, all'utilizzo per la qualificazione biologica di test di laboratorio altamente sensibili e ad un'accurata selezione medica dei donatori di sangue, volta a escludere i soggetti che per ragioni cliniche o comportamentali sono a rischio, il grado di sicurezza degli emocomponenti e dei farmaci derivati del plasma rispetto al rischio di trasmissione di agenti infettivi noti (virus dell'immunodeficienza umana, virus dell'epatite B, virus dell'epatite C e *Treponema pallidum*) è estremamente elevato e comparabile a quello di Paesi europei di analogo sviluppo socio-economico. La sfida principale è rappresentata, attualmente, dalle malattie trasmissibili emergenti o ri-emergenti con potenziali implicazioni sia nazionali sia transfrontaliere sull'attività di donazione e trasfusione di sangue ed emocomponenti. Per la gestione di tale problematica, come del resto per la gestione di tutti i potenziali *alert* non correlati a patologie infettive, assolutamente fondamentale è l'utilizzo della piattaforma digitale "RAB" (acronimo di *Rapid Alert System for Blood and Blood Components*), che consente una rapida condivisione e diffusione di informazioni tra i diversi Paesi Europei.

In conclusione, se è ragionevolmente possibile affermare che il Sistema Italiano di Emovigilanza ha ormai raggiunto un buon grado di maturità, come suggerito anche dalla attiva e crescente partecipazione dei Servizi Trasfusionali italiani (misurata come numero di segnalazioni/anno), cionondimeno è necessaria una serie di aggiornamenti per consentire di affrontare le future sfide ed in particolare per perseguire un generale miglioramento delle notifiche in termini quali-quantitativi anche in riferimento ed in linea con le nuove disposizioni e/o raccomandazioni di natura sovranazionale.

RE23

LA NUOVA RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE PER LA PREVENZIONE DELLA REAZIONE TRASFUSIONALE DA INCOMPATIBILITÀ ABO

Bennardello F.

*Struttura Trasfusionale, ASP7 Presidio Ospedaliero di Vittoria
"R. Guzzardi", Vittoria*

La reazione trasfusionale da incompatibilità ABO rappresenta un evento sentinella tenuto sotto costante osservazione da parte del Ministero della Salute. Già dal 2008 per la sua prevenzione era stata emanata la Raccomandazione n. 5, avente lo scopo di indicare tutto quanto può essere fatto per impedire che tale tipo di incidente accada.

A distanza di dieci anni dalla sua prima stesura, il Ministero della Salute ha ritenuto di dover aggiornare questa raccomandazione e a tal scopo ha dato incarico a un gruppo di lavoro facente capo alla Direzione Generale della Programmazione Sanitaria e all'Ufficio 7 - Trapianti, Sangue ed Emocomponenti. Di questo gruppo, oltre ad alcuni componenti del Ministero, fanno parte un rappresentante del Centro Nazionale Sangue e un rappresentante della Società Italiana di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale.

Il documento, dopo la sua prima stesura, è stato sottoposto alla revisione di alcuni rappresentanti dei Centri Regionali Sangue e del Rischio Clinico e tutte le osservazioni riportate sono state sottoposte al vaglio del gruppo di lavoro.

Al momento della stesura di questo scritto, il documento è alla valutazione finale del Ministero della Salute in attesa dell'approvazione definitiva e della successiva pubblicazione e diffusione.

La nuova raccomandazione n. 5 rappresenta uno strumento a supporto degli operatori sanitari che eseguono trasfusioni, da diffondere a tutte le strutture sanitarie del nostro Paese per contrastare l'evenienza della reazione trasfusionale ABO. Più che di prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO, sarebbe più corretto parlare di prevenzione dell'errore trasfusionale ABO, in quanto solamente in alcuni casi l'errore ABO può determinare una reazione trasfusionale emolitica che nei casi gravi può causare la morte del paziente.

Già dal 2005, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva centrato l'attenzione sull'errata identificazione del paziente come causa principale di molti errori, tra cui l'errore trasfusionale da incompatibilità ABO. Sono numerosi i fattori associati agli errori trasfusionali¹⁻³ e la maggior parte di questi dipendono dal fattore umano, primo fra tutti il livello di attenzione degli operatori che non è sempre costante. La frequenza e il tipo di errori osservati evidenziano che questi crescono con la ripetibilità dei processi e spesso sono inevitabili in quanto insiti alla natura umana. Pertanto anche se vengono messe in atto tutte le possibili azioni per limitarlo, non è possibile eliminare del tutto l'errore umano: è possibile però impedire che dall'errore si possa generare un incidente trasfusionale.

La nuova raccomandazione ha ripreso quanto previsto dal DM 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"⁴ e dall'allegato VII dello stesso Decreto, spingendosi anche a suggerire l'utilizzo della tecnologia per prevenire l'errore ABO, cosa non prevista dal suddetto Decreto. Il DM 2 novembre 2015 in tema di sicurezza della trasfusione ha inserito, assieme a una serie di procedure e istruzioni da seguire e documentare, l'obbligatorietà di dotare ciascun paziente che deve essere sottoposto a trasfusione di un

braccialetto identificativo come presidio principale per evitare errori di identificazione. Come è noto, da sole, tuttavia, le procedure non sono sufficienti a prevenire questo tipo di errore e l'utilizzo di un braccialetto identificativo che riporti solamente i dati in chiaro del paziente, cioè cognome, nome, sesso e data di nascita, senza alcun codice a barre a lettura elettronica, poco può fare per evitare l'errore di identificazione.

Per prevenire l'errore trasfusionale ABO, sono fondamentali le procedure, così come i programmi di formazione del personale, ma non si può prescindere anche dall'uso delle nuove tecnologie informatiche per ridurre la frequenza degli errori. Un approccio non esclude l'altro, e tutte le azioni che vengono intraprese devono essere considerate come complementari.

La nuova raccomandazione colma un vuoto presente nel DM 2 novembre 2015 ed invita ad utilizzare, oltre a quanto previsto dalla normativa, anche strumenti informatici a letto del paziente per identificarlo durante il prelievo per i test pre-trasfusionali e prima della somministrazione dell'emocomponente, nella fase di riconoscimento e nel corretto abbinamento dell'emocomponente da trasfondere.

L'implementazione di sistemi di sicurezza, quali moduli di richiesta trasfusionale informatizzati, provette ed etichette dotate di un codice a barre identificativo univoco per ogni paziente o sistemi di identificazione biometrici o a radio-frequenza (transponder o RFID), rappresentano gli strumenti che possono aiutare ad intercettare gli errori commessi al momento del prelievo dei campioni al letto del paziente e prima dell'inizio della trasfusione. I sistemi di sicurezza elettronici potenzialmente aumentano la sicurezza della trasfusione, ma devono essere preceduti da un percorso di formazione e da un continuo training e supporto del personale impegnato nelle trasfusioni⁵.

Per poter diffondere all'interno di una organizzazione sanitaria le procedure di prevenzione dell'errore trasfusionale ABO è necessario che ci sia una consapevolezza da parte degli operatori della criticità del processo di identificazione del paziente ed è fondamentale che ci sia un impegno multidisciplinare di tutti gli attori coinvolti nel processo trasfusionale (trasfusionisti, clinici, infermieri, informatici). Un ruolo fondamentale di controllo deve essere inoltre svolto dalla Direzione Sanitaria di Presidio e dal Comitato Ospedaliero per il Buon Uso del Sangue, con il supporto dell'Area di Rischio Clinico e del Servizio Trasfusionale. Solo in questo modo si potrà tendere ad un miglioramento del sistema e ad una più elevata sicurezza trasfusionale.

Riferimenti bibliografici

- 1) Bolton-Maggs P, Thomas D, Watt A, et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. Annual Shot Report 2016. Available at: <http://www.shotuk.org/shot-reports/>
- 2) Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Causes of Medication Administration Errors in Hospitals: a Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. *Drug Safety* 2013; **36**: 1045-67.
- 3) Dzik WS, Beckman N, Selleng K, et al. Errors in patient specimen collection: application of statistical process control. *Transfusion* 2008; **48**: 2143-51.
- 4) Ministero della Salute. Decreto Ministeriale 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale* n. 300, 28 dicembre 2015.
- 5) Clark P, Renne I, Rawlinson S. Effect of a formal education programme on safety of transfusion. *Br Med J* 2001; **323**: 1118-20.

RE24

MODELLI DI DISTRIBUZIONE E CALCOLI DELLE SCORTE MINIME

Giachino O.¹, Bianchi M.², Lorenzi M.², Bordiga A.M.²

¹SC Servizio Medicina Trasfusionale ASL Città di Torino, Torino; ²SC Banca del Sangue CPVE AOU Città della Salute e della Scienza Torino, Torino

Premessa

L'introduzione dei centri di produzione e validazione emocomponenti (CPVE) ha imposto anche un ripensamento delle strategie di distribuzione degli emocomponenti fra i diversi servizi trasfusionali. La compensazione fra i servizi è diventata la regola e non l'eccezione. L'area di Torino presenta caratteristiche peculiari in quanto la raccolta è effettuata per l'85% dalle unità di raccolta gestite dalle associazioni donatori, collegate con una unica azienda sanitaria che è anche la sede del CPVE: fin dalla sua creazione il CPVE dell'area di Torino ha svolto anche la funzione di distributore attivo degli emocomponenti prodotti, scelta inevitabile data la presenza di servizi senza attività di raccolta o con attività di raccolta molto inferiore alle necessità il che ha precluso l'alternativa di restituire semplicemente ai servizi le unità rispettivamente conferite per la produzione.

In una prima fase la distribuzione avveniva in seguito a richiesta dei servizi secondo quantitativi variabili giorno per giorno sia per mix di gruppo ABO che per fenotipo Rh Kell. Inoltre la stima della consistenza ottimale della scorta era stabilita dal responsabile di ciascuna struttura e derivava da criteri storici e non condivisi. Una crisi di disponibilità di unità di gruppo O (inusuale nel passato per il nostro territorio) ha imposto un ripensamento delle modalità di distribuzione delle unità.

Gli obiettivi di questa riorganizzazione erano molteplici: ottimizzare l'utilizzo delle risorse in modo da evitare o ridurre le situazioni critiche di disponibilità degli emocomponenti eritrocitari; razionalizzare le operazioni di distribuzione attraverso l'individuazione di criteri condivisi e, in ultima analisi, facilitare l'attività del CPVE diminuendo anche il possibile margine di trattativa con i diversi servizi e il contenzioso relativo all'entità delle scorte necessarie.

Metodi

Preliminarmente è stata analizzata l'attività di assegnazione e distribuzione dell'anno 2016 prendendo in esame una serie di indicatori tenendo conto delle caratteristiche di gruppo ABO Rh D e anche di fenotipo Rh Kell sia delle unità che dei riceventi.

I dati risultanti dall'analisi storica sono stati discussi nell'ambito di un gruppo di lavoro comprendente il CPVE e le diverse strutture trasfusionali, ed è stata elaborata una proposta operativa che è stata formalizzata e approvata nell'ambito della cabina di regia dell'area sovra zonale di Torino. Parallelamente è stata emanata una procedura condivisa fra i diversi servizi comprendente le indicazioni rispetto alle modalità di distribuzione delle unità e rispetto all'applicazione di criteri condivisi per le modalità di assegnazione.

Risultati

I dati più significativi dell'analisi sono riportati di seguito.

Congruenza raccolta/trasfusione

Tabella I - Caratteristiche fenotipiche popolazione donatori e pazienti.

Gruppo	Pazienti	Donazioni	% Paz.	% Don.
O+	7.544	41.401	39,0	39,4
O-	1.057	7.831	5,5	7,4
A+	6.712	35.016	34,7	33,3
A-	962	5.735	5,0	5,5
B+	2.010	9.971	10,4	9,5
B-	273	1.491	1,4	1,4
AB+	699	3.181	3,6	3,0
AB-	101	547	0,5	0,5
	19.358	105.173		

Rispetto alla popolazione dei pazienti, le unità disponibili risultavano in eccesso per quanto riguarda i gruppi O neg e A neg, mentre risultavano inferiori per i gruppi B e AB positivo. D'altra parte AB e B sono i gruppi per i quali si osserva la maggiore incidenza di unità scartate per scadenza.

- N° di unità di scorta O neg nelle diverse frigoemoteche $(85 \times 365) = 31.025$
- N° di unità totali O neg disponibili nell'anno $(42 \text{ giorni} \times 7.831) = 328.902$.

Circa il 10% di tutte le unità zero negativo non è disponibile per la trasfusione essendo immobilizzato nelle riserve.

Trasfusione non omogruppo

Tabella II - Griglia di utilizzo delle unità secondo gruppo paziente e donatore.

Gruppo ricevente	O	A	AB	B	Totale	Non omogruppo	%
O	39.984				39.984	0	0
A	1.128	34.943			36.071	1.128	3,1
AB	102	797	2.171	364	3.434	1.263	36,8
B	1.394			10.002	11.396	1.394	12,2
Totale	42.608	35.740	2.171	10.366	90.885	3.785	4,2

Si osserva che la percentuale di trasfusioni non omogruppo è complessivamente del 4,2% e raggiunge il 36,8 % per il gruppo AB.

Tabella III - Percentuali di trasfusione non omogruppo delle unità secondo fenotipo ABO Rh.

Gruppo	% unità
O+	3,5
O-	31,4
A+	-2,9
A-	15,8
B+	-11,2
B-	11,1
AB+	-36,4
AB-	-35,1

Valori più alti indicano che le unità di quel gruppo sono state trasfuse a soggetti non omogruppo. Valori negativi indicano un numero di trasfusioni di unità inferiori al possibile. La % totale di unità O negativo trasfuse a pazienti non O negativi (31,4%) considerando anche le unità registrate come trasfuse da scorta (non considerate nella tabella precedente) sale al 40%.

Attività di distribuzione

Per ciascun gruppo è stato rilevato il numero di unità distribuite in un unico giorno.

La Tabella IV riporta i dati relativi al gruppo O pos. mentre la Tabella V riporta il massimo di unità distribuite per tutti i gruppi divise per struttura trasfusionale.

Tabella IV - Distribuzione gruppo O positivo.

	ST1	ST2	ST3	ST4	ST5	ST6	ST7	ST8
Media giornaliera	53,2	5,0	6,4	12,3	6,7	7,3	26,3	48,2
Minimo	6	1	1	1	1	1	1	8
Massimo	136	19	19	39	21	23	62	118
Mediana	55	4	6	11	6	7	28	47
Deviazione standard	22,5	3,1	3,2	7,4	4,2	4,4	13,5	18,9
Totale anno	19.455	1.202	1.581	3.818	2.080	2.052	9.560	16.254

Tabella V - Massimo giornaliero distribuito per gruppo e per presidio.

Gruppo	ST1	ST2	ST3	ST4	ST5	ST6	ST7	ST8
O+	136	19	19	39	21	23	62	118
AB	39	6	5	8	9	6	14	15
B	52	7	9	17	13	9	27	28
A	186	13	14	34	22	22	69	83
A-	25	8	7	11	6	11	12	20
O-	47	4	6	10	7	14	16	28
B-	21	2	4	5	3	5	7	17
AB-	13	2	4	5	4	6	4	5

Modalità operative adottate

Il valore ottimale di scorta per le diverse strutture (Tabella VI) è stato così calcolato:

per le strutture caratterizzate da una distribuzione quantitativamente maggiore (OIRM S. Anna, BdS, San Luigi, G. Bosco) il picco di distribuzione giornaliera registrato nell'anno precedente per ogni gruppo.

Lo stesso criterio è stato seguito per gli altri presidi limitatamente ai gruppi A pos, O pos, B pos, A neg, AB pos., O neg. Mentre per i gruppi AB e B neg sono stati previsti valori fissi per garantire almeno una terapia trasfusionale omogruppo in emergenza.

Tabella VI - Valore ottimale di scorta per le diverse strutture.

Gruppo	ST1	ST2	ST3	ST4	ST5	ST6	ST7	ST8	Totale
O+	200	15	18	30	15	20	80	120	498
O-	55	5	7	12	5	8	24	40	156
A+	200	15	18	30	15	20	80	120	498
A-	50	4	7	8	4	8	12	30	123
B+	80	5	10	10	10	10	30	40	195
B-	10	2	2	2	2	2	5	7	32
AB+	35	5	6	6	6	6	12	15	91
AB-	10	2	2	2	2	2	5	7	32

Dal punto di vista operativo il CPVE distribuisce quotidianamente ai SIMT, sulla base di un algoritmo concordato, i concentrati eritrocitari presenti nell'emoteca CPVE secondo criteri predefiniti. La modalità descritta è definita automatica poiché non necessita per la sua attivazione di alcuna richiesta da parte dei SIMT. Tale modalità è possibile grazie al fatto che il sistema informativo è condiviso da tutte le strutture e consente di verificare in tempo reale la consistenza di tutte le strutture collegate. Avvalendosi di una procedura informatica specifica che calcola (alle ore 8.30 di ogni giorno) per ciascuna struttura la quantità di unità da inviare per mantenere costante la scorta giornaliera, il personale CPVE effettua la distribuzione.

Le unità da distribuire vengono selezionate secondo il criterio FIFO (*first in, first out*) garantendo in questo modo una ottimale rotazione delle scorte; non viene di norma eseguita una selezione sulla base del fenotipo Rh Kell.

A garanzia di eventuali picchi di richiesta per emergenze trasfusionali il CPVE conserva una scorta variabile costituita di norma dalle unità eccedenti rispetto alla compensazione quotidiana. L'entità della scorta non deve scendere sotto una soglia minima costituita da: 30 unità O positivo, 30 unità A positivo, 10 unità 0 negativo.

Discussione

L'accentramento delle attività di produzione e validazione delle unità di emocomponenti, oltre a consentire economie di scala e uniformazione di procedure, può contribuire in modo efficace all'utilizzo ottimale della risorsa sangue. Condizioni necessarie affinché ciò si possa realizzare sono la condivisione totale dei sistemi informativi fra le strutture afferenti e l'adozione di criteri condivisi per quanto concerne alcuni punti critici (compatibilità per fenotipi Rh e Kell, casi di trasfusione con unità con data di prelievo recente). Inoltre il CPVE deve poter disporre delle risorse necessarie per svolgere un ruolo attivo e partecipativo rispetto alle scelte.

In presenza di queste condizioni è stato adottato nell'area di Torino il modello descritto. L'efficacia della modalità (introdotta nel luglio 2017) rispetto allo storico, sarà valutata a distanza di un anno rispetto a due indicatori principali: la percentuale di unità eliminate per scadenza e la % di unità non omogruppo trasfuse. Una valutazione intermedia a 6 mesi dall'introduzione ha mostrato una riduzione significativa delle unità eliminate per scadenza rispetto all'anno precedente.

Sono stati proposti diversi criteri per la determinazione del livello ottimale di unità disponibili. La scelta adottata è stata quella di considerare il numero massimo di unità distribuite (su base storica) da ogni singola struttura per ciascun gruppo ABO Rh. I valori ottenuti con questo criterio non si discostano significativamente da quelli ottenibili con altri criteri di calcolo proposti quali la media delle unità distribuite moltiplicata per 3 o altri.

Nel periodo di osservazione non si sono verificati periodi di carenza significativa se si eccettua una carenza (durata alcune settimane fra dicembre e gennaio) di unità zero negativo in assenza di una significativa contrazione della raccolta. I globuli rossi di gruppo O negativo rappresentano una risorsa critica e la loro gestione presenta aspetti peculiari rispetto agli altri gruppi. Nonostante la percentuale di donatori O negativo sia notevolmente superiore a quella dei pazienti (7,4 contro 5,5), la necessità di mantenere scorte presso

tutti i diversi presidi ospedalieri dotati di frigo emoteca ne implica l'immobilizzo (nella nostra area) di una quota corrispondente al 12% della disponibilità annuale. Inoltre il 40% circa delle unità O negativo è trasfuso a pazienti di altri gruppi. I fattori che determinano questo fenomeno sono essenzialmente due: le unità trasfuse in emergenza per trasfusioni urgentissime (il ricorso a trasfusioni di gruppo O positivo nei casi di emergenza riguardanti soggetti di genere maschile o donne in età non fertile risulta ancora poco utilizzato), e la presenza fra i pazienti (anche trasfusione dipendenti) di una frequenza del fenotipo ccDee superiore a quella osservata nei donatori.

RE25

CONTINGENCY PLANNING - DISASTER RECOVERY PLANNING - A MAIN TOPIC OF THE EBA WORKING GROUP

Kelly A.

*Irish Blood Transfusion Service, Chair, Working Group,
Dublin, Ireland*

Background

In 2016 the Executive of the European Blood Alliance (EBA) decided to explore whether there was sufficient interest amongst member countries on whether they saw value in the re-establishment of a Working Group on Contingency Planning. A survey of members was carried out and as there was sufficient interest a Working Group (WG) was established. The question then was how could the work of the Working Group add value to member countries in their Contingency Planning process. We set out to establish this.

Method

The Executive Director, the EBA office and the Chair of the Working Group sought the views of those members who had been nominated by their BTS on what their expectation from the WG was and also what they saw as tangible deliverables. The result was that there were three areas where the WG felt we should concentrate on and these were:

- 1) Share lessons learned during past contingencies,
- 2) exchange contingency plans and
- 3) test run contingency plans.

As a first step it was decided that we would share our existing Contingency Plans and when these were shared the WG undertook to carry out a gap analysis. It was evident that the state of contingency planning varied across countries. It is vitally important that each BTS ensures that for their critical functions of manufacturing, testing and supply management they have contingency arrangements in place whether that is within the country or with an international partner. These arrangements are easier to put in place for some countries due to geography or previous relationships. Irrespective of this the members of the Group agreed that this was an area where blood establishments must have the necessary plans in place to deal with a major disruption to the delivery of their services. But having the plans in place is not enough they must be tested on a regular basis to ensure that they work. It was important that the WG formulate formal terms of reference to inform its work and also to set out clear deliverables. Draft Terms of Reference (ToR) were drawn up and sent to the Board of the EBA for approval in line with the normal procedure for WGs.

These have been approved by the Board and are as follows:

- to share and leverage the knowledge of EBA members so all can move toward best practice (e.g. ISO 22301);
- to share experience, documentation, risk and other relevant materials and identify common training needs and opportunities;
- to identify opportunities for mutual aid in business continuity and emergency planning processes, consumables and the provision of services and products and develop these into agreed heads of agreement in bilateral or multilateral mutual aid arrangements;
- to create routes and mechanisms of communication on business continuity and emergency planning issues

between EBA members, and to maintain a forum for discussion on these matters (e.g. EBA newsletter, EBAsE);

- to engage in and lead the conversation on business continuity and emergency planning with the Commission and Competent Authorities to ensure a workable and consistent approach across EBA member states.

The Working Group is continuing to develop its work programme to fulfill these Terms of Reference.

In the context of contingency planning one area that emerged requiring special attention was how to deal with IT system failures. While this is usually referred to as Disaster Recovery it is more correctly recognised as another element that must be covered in a Business Continuity Plan (BCP) for the Blood Establishment.

Disaster Recovery Planning

Blood Services like most organisations are heavily reliant on IT systems to carry out their business. Therefore, it is imperative that they have a well developed and tested disaster recovery site so that they can continue to operate if there is a system failure. Where they host all their applications in house there are three approaches to disaster recovery that need to be evaluated, namely:

- *Cold site* - where there are some critical applications in a remote site but the servers are not turned on;
- *Warm site* - there are a number of the critical applications in remote site and connectivity has been established;
- *Hot site* - where there is full replication of all the applications in a remote site

Where the Blood Service has a managed services contract with an external provider they must ensure that the provider has appropriate contingency arrangements in place. We decided to carry out a survey of members to establish what contingency arrangements were in place and if they were tested and if so how frequently.

There is another aspect of risk with IT systems and that is cyber-attacks which has the potential to damage these systems and have significant negative impact on the ability of the BE to deliver their services. For example, the English National Health Service (NHS) found itself a victim of the worldwide release of the ransomware "WannaCry". So severe was the effect on the UK NHS that early reports in the British media suggested that this was an NHS specific attack. NHSBT IT systems were unaffected, but many hospitals could not order blood using the standard online blood ordering system, either as a direct result of WannaCry, or because local IT services had been switched off to prevent immediate spread or to allow patches to be applied. The standard contingency for such computer failures (either wide scale or individual hospitals) is to revert to ordering by fax. Largely this was effective, but at a recommendation from the UK Department of Health some hospitals had removed fax machines entirely and others were using "Voice Over Internet Protocol" (VOIP) telephone systems which are managed by servers, which had been affected. In these circumstances orders were made using mobile phones, or email. Although this incident did not affect NHSBT directly, there were adequate plans in place within NHSBT to ensure that the supply of blood continued to meet the needs of patients whilst maintaining compliance with regulation.

In a more recent meeting of the Working Group some BE had conducted Phishing Exercises where a hoax email was sent into the internal network by the BE itself to test the awareness of staff in responding to emails from an unknown source with a link to a survey or competition. The results were disturbing and showed that the level of awareness is not as good as it needs to be. One BE has undertaken an education programme to ensure that any such email in the future will be dealt with appropriately and will not endanger the operation of the IT systems.

What is the expected Outcome

The value that it is intended to deliver is that there is a better understanding of Contingency Planning to include disaster recovery with tangible examples and case studies which demonstrate how these plans have been activated and the lessons learnt from the events that required their activation. Some of the lessons learnt to date and being actioned by members are:

- 1) that there can never be too much communication on the contingency arrangements and there must be deputies for the main functional leads in the plan;
- 2) inevitably the event occurs at a weekend where the nominated people are not always available;
- 3) the carrying out of a desktop exercise can be very useful and can expose any shortcomings in the Contingency Plan in a safe environment;
- 4) communication between the BE and their contingency partner must ensure that any changes by either party are communicated so that any impact is worked through.

For example, Ireland carries out its testing and manufacturing on one site. Ireland has contingency arrangements for testing with Scottish National Blood Transfusion Service which is tested four times per year, three times by air and once by sea to cater for an eventuality such as ash cloud. The contingency arrangement for manufacturing is within the country with a back-up arrangement with NHSBT to import blood if required. Both of these contingency arrangements have been tested.

At a recent meeting of the WG it was agreed that we will carry out further work in the area of disaster recovery planning in the overall context of contingency arrangements and how best to prepare BE's in the event of IT systems failure. We will also continue to work on improving business continuity arrangements and emergency preparedness for Blood Establishments. While major incidents get a lot of attention because of the significant loss of life for BE's the area that deserves most attention is Business Continuity Planning because failure in critical internal systems has the potential to significantly disrupt service delivery. The output from these pieces of work will be presented to the EBA Board in Autumn 2018.

RE26

DEFINIZIONE DELLE RESPONSABILITÀ CRITICHE IN OTTICA GPG

Bonini R.

S.C. Medicina Trasfusionale e Immunoematologia Ospedale S. Luca, Lucca, USL Toscana Nord-Ovest

Il Decreto legislativo 19 marzo 2018, n.19 "Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali", rende cogente l'applicazione, da parte dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta gestite dalle Associazioni e Federazioni di donatori, delle linee direttrici di buone prassi (Good Practice Guidelines, GPGs) elaborate congiuntamente dalla Commissione europea e dalla Direzione Europea per la qualità dei medicinali e dell'assistenza sanitaria (EDQM) del Consiglio d'Europa nel novembre 2016 e pubblicate dal Consiglio d'Europa nella Guida alla preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti. L'applicazione delle GPGs rende il plasma prodotto dai servizi trasfusionali per la produzione di medicinali plasmaderivati, conforme alla normativa del settore dei medicinali.

Le GPGs rappresentano il parametro per la verifica del livello di qualità delle prestazioni che viene garantito dai servizi trasfusionali, attraverso la fissazione di requisiti regolatori, determinati sulla base della valutazione del rischio.

I requisiti regolatori dettati dalle GPGs richiedono alle strutture trasfusionali di dare evidenza della propria capacità di fornire prodotti sicuri e conformi sia per l'uso trasfusionale sia per quello industriale.

Al fine di fornire tale grado di evidenza, secondo i predetti requisiti le strutture trasfusionali sono tenute ad elaborare documenti organizzativi che identifichino le c.d. "figure chiave" al proprio interno e a definire in modo chiaro le responsabilità ed il livello di autorità delle stesse.

In relazione al nuovo dettato normativo, le figure chiave devono includere:

- **Persona responsabile del servizio**

Ha la responsabilità di assicurare che ciascuna unità di sangue o emocomponenti, a qualunque uso sia destinata, sia raccolta e controllata e, se destinata alla trasfusione, sia lavorata, conservata e distribuita conformemente alle leggi vigenti (Art.9 Direttiva 2002/98/EC). Tale figura coincide, evidentemente, con il direttore del servizio trasfusionale e va da sé che, come tale, assume tutte le responsabilità di ordine clinico, tecnico e gestionale previste dalla normativa nazionale vigente per tale figura.

- **Responsabile della funzione di garanzia della qualità**

È responsabile della implementazione e della supervisione di tutti i sistemi e procedure volti ad assicurare il "rilascio" corretto e sicuro di tutti i materiali, apparecchiature e unità di sangue, emocomponenti e ove applicabile, cellule staminali emopoietiche in riferimento agli standard definiti. In particolare è responsabile della gestione della documentazione prescrittiva, del grado di recepimento e comprensione e della sorveglianza della sistematica applicazione della stessa. Deve fornire supporto metodologico alle attività di analisi e valutazione dei rischi e alla qualificazione,

convalida e change control dei processi. È responsabile dell'organizzazione delle attività di audit interno della qualità e del coordinamento delle attività conseguenti agli audit di parte seconda e di parte terza, nonché della sorveglianza sulle azioni correttive, preventive e di miglioramento.

- **Responsabile della produzione di emocomponenti**

È responsabile della regolamentazione e del coordinamento di tutte le attività relative alla produzione e conservazione degli emocomponenti svolte dalla struttura trasfusionale.

- **Responsabile del controllo di qualità**

Tale figura è responsabile della regolamentazione, coordinamento e verifica di tutte le attività di controllo della qualità svolte all'interno della struttura trasfusionale, con riferimento specifico alle seguenti attività:

- 1) controllo dei materiali critici e loro rilascio per l'uso;
- 2) controllo del sangue e degli emocomponenti raccolti e rilascio per l'invio alla struttura trasfusionale preposta alla loro lavorazione;
- 3) controllo delle unità di sangue ed emocomponenti ricevuti, svolto dalla struttura trasfusionale sede di lavorazione;
- 4) controllo degli emocomponenti ottenuti da scomposizione e del plasma congelato;
- 5) validazione finalizzata ad assicurare che solo le unità per le quali sia stata accertata la conformità di tutti gli elementi di registrazione documentale, ammissibilità anamnestica e medica e di indagine diagnostica ai criteri di autorizzazione al loro impiego previsti dalla normativa vigente vengano rilasciate per la assegnazione clinica, cessione ad altre strutture trasfusionali e invio del plasma all'industria;
- 6) controllo di qualità degli emocomponenti prodotti, pianificati in modo da garantire risultati statisticamente significativi;
- 7) controllo delle attività diagnostiche di laboratorio (controllo dei campioni biologici, convalida dei metodi analitici, controllo di qualità interno, valutazione esterna di qualità, controllo delle apparecchiature).

La funzione di responsabile del controllo di qualità deve essere affidata a soggetto diverso da quello a cui è assegnata la responsabilità della produzione di emocomponenti.

Il responsabile del controllo di qualità può essere lo stesso soggetto a cui è affidata la responsabilità della funzione di garanzia della qualità.

- **Responsabile per la gestione dei richiami di prodotto, degli incidenti, delle reazioni indesiderate gravi e dei near miss**

Ha la responsabilità di valutare la necessità/opportunità di richiamare un prodotto e iniziare e coordinare le azioni necessarie in occasione del verificarsi di tali eventi.

- **Referente per l'emovigilanza**

Ha la responsabilità della rilevazione e monitoraggio delle reazioni indesiderate gravi o inaspettate dei donatori o dei riceventi e degli incidenti gravi inerenti il processo trasfusionale.

Poiché la gestione degli incidenti e delle reazioni è assegnata ad entrambe le figure precedenti, le responsabilità per la gestione dei **richiami di prodotto** e per l'**emovigilanza**

possono confluire sulla stessa persona, in tal modo evitando sovrapposizioni e conflitti.

Le responsabilità specifiche che fanno capo alle varie funzioni devono essere definite formalmente dalla direzione del servizio trasfusionale in documenti che devono essere sottoscritti dagli interessati e portati a conoscenza di tutto il personale operante nel servizio.

Il personale che ricopre ruoli di responsabilità deve avere un adeguato livello di competenza e allo stesso deve essere conferito un adeguato grado di autorità nello specifico ambito.

La direzione ha la responsabilità finale di fornire risorse adeguate e appropriate per l'implementazione e il mantenimento del sistema qualità. Le responsabilità assegnate a ciascuna figura non dovrebbero avere una estensione tale da presentare rischi per la qualità.

L'obbligo regolatorio introdotto dall'entrata in vigore delle GPGs di istituire, in ciascun servizio trasfusionale, le figure chiave sopra illustrate, avvalorata ulteriormente l'orientamento prevalente di razionalizzare le attività di lavorazione e qualificazione biologica concentrandole in un numero limitato di strutture trasfusionali dipartimentali o regionali. In tal modo, il gravoso ruolo di responsabile della produzione di emocomponenti può essere previsto solo nelle strutture che effettuano tali attività. Se questo può in qualche misura "alleggerire" i funzionigrammi dei servizi che non svolgono le predette funzioni, va comunque evidenziato che resta l'obbligo per tutti i servizi trasfusionali di rendere disponibili in modo formalizzato, oltre alle figure chiave già presenti ai sensi delle norme pre-GPGs (Persona responsabile del servizio, Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità e Referente Emovigilanza), la nuova figura di Responsabile del Controllo di Qualità, a cui le GPGs attribuiscono funzioni molto importanti e delicate, che non possono certamente trovare efficace e conforme applicazione con il mero accorpamento formale di questa figura a quella del Responsabile della Funzione Garanzia di Qualità.

RE27

IL TRASPORTO DEGLI EMOCOMPONENTI

Gandini G.

UOC Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata Verona, Verona

Premessa

Il trasporto degli emocomponenti è un tema venuto particolarmente all'attenzione delle Strutture Trasfusionali negli ultimi anni, quando si è iniziata una reale centralizzazione dei Poli di Lavorazione del sangue, con lavorazione di decine di migliaia di unità di sangue intero per anno in ciascuna struttura. In questo modo di sono ottenute le masse critiche di attività necessarie per i livelli di efficienza e di qualità che le indicazioni scientifiche e organizzative, oltre che quelle normative, impongono.

Nel nuovo contesto, da un quadro generale in cui si trattava fondamentalmente di gestire il trasporto delle unità raccolte dalle sedi di raccolta alle sedi di lavorazione (generalmente vicine o molto vicine) e il successivo trasporto intra-ospedaliero delle unità assegnate, si è passati alla gestione di trasporti su un ambito territoriale vasto (una provincia e talvolta più province) con necessità di gestire sia il trasporto dalle sedi di raccolta dislocate in un ampio territorio verso il Polo di Lavorazione unico provinciale o interprovinciale, sia la successiva distribuzione degli emocomponenti validati a tutte le strutture trasfusionali afferenti al Polo di Lavorazione stesso.

Disposizioni sul trasporto degli emocomponenti sono presenti nei Decreti Ministeriali che hanno regolato l'attività trasfusionale negli ultimi tre decenni, tuttavia con la semplice espressione di principi generali per la corretta conservazione degli emocomponenti durante il trasporto, senza entrate nel merito specifico e nelle diverse fattispecie. Anche la normativa vigente non entra nel merito specifico.

Nella redazione della 3^a edizione degli Standard si è ritenuto che fosse opportuno prendere posizione su alcuni aspetti cruciali e dare quindi delle indicazioni specifiche di carattere operativo, che potessero essere di chiaro riferimento e di aiuto per il mondo trasfusionale italiano. Questo anche per dare un contributo fattivo nell'evitare approcci inadeguati sia di carattere procedurale sia di carattere strutturale e strumentale

Nella definizione delle modalità di trasporto il gruppo di redazione ha fatto una larga e approfondita disamina delle normative nazionali ed internazionali, e una valutazione di lavori scientifici volti ad indagare il degrado degli emocomponenti a diversi stress di trasporto.

Metodi

Nella stesura degli Standard, oltre alla normativa nazionale e internazionale sulla sicurezza dei trasporti su strada, si è tenuto come riferimento costante la normativa specifica di ambito trasfusionale, che attualmente per il trasporto degli emocomponenti ha i seguenti fondamentali riferimenti:

- **DM 2.11.2015**, ai commi 2,3 e 4 dell'art. 23 "Conservazione e trasporto": 3. *Il trasporto di sangue ed emocomponenti, in ogni fase della catena trasfusionale e a qualunque uso siano destinati, deve avvenire in condizioni che consentano di mantenere l'integrità e le caratteristiche biologiche del prodotto anche ai fini delle successive lavorazioni.* 4. *Le unità di sangue intero e di*

emocomponenti sono ispezionate immediatamente prima del confezionamento per il trasporto al fine di rilevare anomalie critiche, in tal caso le unità devono essere eliminate. L'esame ispettivo delle unità viene ripetuto da chi riceve i preparati. 5. *In caso di distribuzione, durante il trasporto sono applicate procedure in grado di garantire condizioni di temperatura che assicurino il mantenimento delle caratteristiche biologiche e funzionali del sangue e degli emocomponenti, in relazione alle specifiche condizioni logistiche.*

- **Guida EDQM 19^a edizione - 2017, appendice alla Raccomandazione N° R(95)15** del Consiglio d'Europa: entra maggiormente nel dettaglio tecnico rispetto al DM 2.11.2015, ma anche questa non dà (e forse non può dare) soluzioni univoche valide per tutte le diverse situazioni. Vediamo (nel testo originale inglese) alcuni punti importanti.

Nell'ambito delle **Good Practice Guidelines** che aprono la 19^a edizione si legge:

- **6.2.12.** *Blood and blood components should be placed in controlled and validated conditions as soon as possible after venepuncture. Donations and samples should be transported to the processing site in accordance with procedures that ensure a constant approved temperature and secure confinement. There should be validation data to demonstrate that the method of transport maintains the blood within the specified temperature range throughout the period of transportation. Alternatively, portable temperature loggers may be used to record the temperature during transportation of blood to the processing site.*
- **7.9.** *Packaging must maintain the integrity and storage temperature of blood and blood components during distribution and transportation (Directive 2005/62/EC/ Annex 7.5).*
- **7.10.4** *Due to the variable conditions expected during transportation, continuous monitoring and recording of any critical environmental conditions to which the blood component may be subjected should be performed, unless otherwise justified.*

Negli **Standards della Guida EDQM** troviamo:

- **Capitolo 3 - 6. Handling of filled containers and samples.**

After collection, blood bags must be placed promptly into controlled temperature storage and transported to the processing site under temperature conditions appropriate for the component that is to be prepared. Validation data must be available to demonstrate that the storage parameters after collection and the method of transport used maintains the blood within the specified temperature range throughout the period of transportation.

- **Capitolo 5, parte B - 6. Red Cells, Leucocyte-Depleted in Additive Solution - Storage and transport.**

Red Cells, LD-AS must be kept at a controlled temperature between + 2 and + 6 °C during storage.Validated transport systems must ensure that at no time during a maximum transit time of 24 hours did the temperature exceed + 10 °C.

Nella stesura degli Standard non si è mai perso di visto il criterio della applicabilità effettiva e della sostenibilità organizzativa ed economica.

Il trasporto degli emocomponenti può essere sostanzialmente distinto in tre fasi operative:

- **fase 1:** trasporto del sangue intero (e degli emocomponenti raccolti in aferesi) dalla sede di raccolta al polo di lavorazione;
- **fase 2:** trasporto emocomponenti finiti dalla sede di produzione alle strutture trasfusionali destinatarie;
- **fase 3:** trasporto degli emocomponenti dalla struttura trasfusionale alla sede di trasfusione (reparti clinici del medesimo ospedale, reparti di altri ospedali o case di cura afferenti, domicilio del paziente da trasfondere).

È stata posta attenzione alle diverse fasi ed è stato conseguentemente diversificato il trasporto su strada dal trasporto intraospedaliero.

Risultati

Si riportano di seguito i punti maggiormente salienti degli **Standard SIMTI di Medicina Trasfusionale** in merito al trasporto degli emocomponenti, rimandando al testo completo per maggiore completezza e approfondimenti (in corsivo il testo originale degli Standard)

Al punto **A.9.4.1** vengono affermati dei principi generali:

*Al fine di garantire la preservazione ottimale delle proprietà biologiche dei prodotti trasfusionali, nonché quella dei campioni di materiale biologico destinati ai test di laboratorio, **devono** essere impiegate apparecchiature atte a garantire, oltre all'integrità fisica delle unità durante il trasferimento, il mantenimento dei range di temperatura stabiliti per ciascuna tipologia di emocomponente o di campione biologico, anche nelle peggiori condizioni di esercizio (in relazione a volumi di carico, stagione, durata del trasporto, etc.)*

*Ove previsto, la ST **deve** adottare soluzioni tecniche atte a tenere sotto controllo la temperatura di esercizio dei dispositivi impiegati per il trasporto dei prodotti trasfusionali e dei campioni di materiale biologico durante il trasferimento da una sede all'altra.*

Al punto **A.12.1** viene affrontato il problema trasporto nei criteri generali e nel dettaglio delle 3 fasi sopra indicate.

Criteri generali.

Le disposizioni normative vigenti prevedono che le procedure per il confezionamento e il trasporto in ambito trasfusionale debbano perseguire, oltre alla preservazione delle proprietà biologiche e delle caratteristiche qualitative dei prodotti, anche obiettivi di sicurezza dell'ambiente e degli operatori coinvolti ai vari livelli, in considerazione del fatto che un'eventuale dispersione di materiale biologico, per definizione "potenzialmente infetto", rappresenta un possibile e non trascurabile rischio per la salute pubblica e dei lavoratori, fermo restando che il rischio di "potenziale infettività" si applica prevalentemente al sangue e agli emocomponenti non ancora sottoposti ai test di qualificazione biologica.

*Per questo motivo, per la definizione delle procedure di confezionamento e trasporto **si raccomanda** di prendere a riferimento, oltre alle disposizioni normative applicabili per il settore trasfusionale, anche quelle di portata più generale emanate sulla base delle norme e raccomandazioni internazionali per la regolamentazione del trasporto di merci pericolose e per la tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro, anche in*

relazione ai singoli contesti e alle diverse modalità di trasporto (su strada, in ferrovia, in aereo, su acqua, etc.).

*Qualora il trasporto di sangue, emocomponenti, CSE e/o campioni di materiale biologico venga esternalizzato, la ST **deve** assicurarsi che le procedure applicate dai soggetti terzi, nonché le apparecchiature da essi utilizzate, assicurino il soddisfacimento di tutti i requisiti previsti dalla normativa vigente, acquisendo, nell'ambito di specifici accordi formalizzati, la documentazione che esplicita le garanzie in tal senso fornite.*

Fase 1. *Per il trasporto delle unità di sangue e di emocomponenti dalla sede di raccolta alla sede di lavorazione, fermo restando l'obbligo di qualificazione delle apparecchiature impiegate, la convalida del processo di trasporto può non essere effettuata, a condizione che venga garantito il monitoraggio della temperatura di trasporto. Ove, nel caso di processo preventivamente convalidato, tale monitoraggio non sia previsto, la ST **deve** effettuare e documentare controlli periodici sui processi di trasporto, comprendenti la verifica della capacità di tali processi di garantire il mantenimento delle condizioni e delle temperature di trasporto approvate in sede di convalida.*

*Il sangue intero destinato, entro 6-8 ore dalla raccolta, alla produzione di piastrine, **deve** essere conservato, dopo la raccolta e durante il trasporto, in ambiente a temperatura non inferiore a +20°C e non superiore a +35°C. È comunque **auspicabile** che esso venga conservato e trasportato in ambiente a temperatura compresa tra +20 e +24°C.*

Il contenitore secondario deve essere a tenuta ermetica e preferibilmente non riutilizzabile.

Fase 2. *La temperatura di trasporto degli emocomponenti corrisponde alla temperatura di conservazione degli stessi. Per la distribuzione delle unità di sangue e di emocomponenti validate ad altre ST e per il trasporto tra sedi diverse della stessa ST, oltre alla convalida del processo, **deve** essere garantito il monitoraggio delle temperature di trasporto.*

Fase 3. *Il trasporto degli emocomponenti (assegnati e non) all'interno della struttura ospedaliera in cui ha sede la ST **deve** essere gestito facendo riferimento a quanto indicato nello Standard A.11.1. (e cioè **si raccomanda**: a) l'installazione di frigoemoteche a gestione controllata in tutti i punti di assistenza ad elevato o critico fabbisogno trasfusionale (es. reparti operatori, pronto soccorso, terapie intensive); b) di limitare a 30-60 minuti, e per non di più di 2-3 episodi, il tempo massimo di permanenza delle unità a temperatura ambiente (20-24 °C), prima della trasfusione; c) di considerare il tempo di 4 ore come tempo massimo entro il quale, dal momento di uscita dalle condizioni di conservazione standard (2-6 °C), deve essere completata la trasfusione).*

In considerazione del rischio infettivo minimale e delle caratteristiche di organizzazione e logistica tipiche di un ospedale, è possibile prevedere l'omissione del contenitore secondario, purché il contenitore di trasporto fornisca sufficienti garanzie in merito alla protezione degli emocomponenti trasportati e al contenimento di eventuali sversamenti al suo interno.

Conclusioni

Il riferimento agli Standard SIMTI consente un approccio scientificamente corretto, rispettoso della normativa e complessivamente sostenibile alla problematica del trasporto del sangue e degli emocomponenti.

Riferimenti bibliografici

- Standard SIMTI di Medicina Trasfusionale, 3^a Edizione - ottobre 2017
- Decreto Ministeriale 2 novembre 2015: "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti."
- Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components - Recommendation No. R(95) 15 - EDQM, 19th Edition 2017
- Direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016.

RE28

LE ATTIVITÀ DI RILASCIO DI PRODOTTI, MATERIALI E ATTREZZATURE

Fiorin F.

Servizio Trasfusionale ULSS4 "Veneto Orientale"- San Donà di Piave (VE)

Con il termine rilascio si intende l'attestazione formale da parte di personale all'uopo autorizzato che un prodotto/materiale/attrezzatura, a fronte dell'esecuzione di controlli previsti, è utilizzabile per lo scopo previsto.

In riferimento alle cGMP si riportano le seguenti definizioni:

- **Rilascio come parte del sistema di Quality Assurance (QA):** "The system of Quality Assurance appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that medicinal products are not sold or supplied before a Qualified Person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the Marketing Authorization and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;" (Chapter 1.2.VII).

"The basic requirements of Quality Control are that no batch of product is released for sale or supply prior to certification by a Qualified Person that it is in accordance with the requirements of the Marketing Authorization." (Chapter 1.4 VII).

- **Procedure per il rilascio:** "Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by the Qualified Person(s) in accordance with the requirements of Article 51 of Directive 2001/83/EC." (Chapter 4.24).

- **Rilascio di prodotti finiti:** "Finished products should be held in quarantine until their final release under conditions established by the manufacturer. The evaluation of finished products and documentation which is necessary before release of product for sale is described in Chapter 6 (Quality Control). After release, finished products should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer." (Chapter 5.58-5.60).

- **Rilascio come parte di un protocollo di prova:** "The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data: .h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person." (Chapter 6.17).

- **Rilascio all'interno di contratti:** "The contract should describe clearly who is responsible for purchasing materials, testing and releasing materials." (Chapter 7.12).

Nel contesto delle GMP però, anche strutture e attrezzature sono "rilasciate" per le attività di routine una volta che sono stata effettuate attività di manutenzione, pulizia o qualificazione; le procedure e i report possono essere sono rilasciati (PIC/S PI 006, Recommendations on Validation Master Plan; Installation and Operational Qualification; Non-Sterile Process Validation; Cleaning Validation) o si può effettuare un "rilascio" per l'ulteriore attività di produzione a partire da prodotti intermedi dopo controlli effettuati in-process.

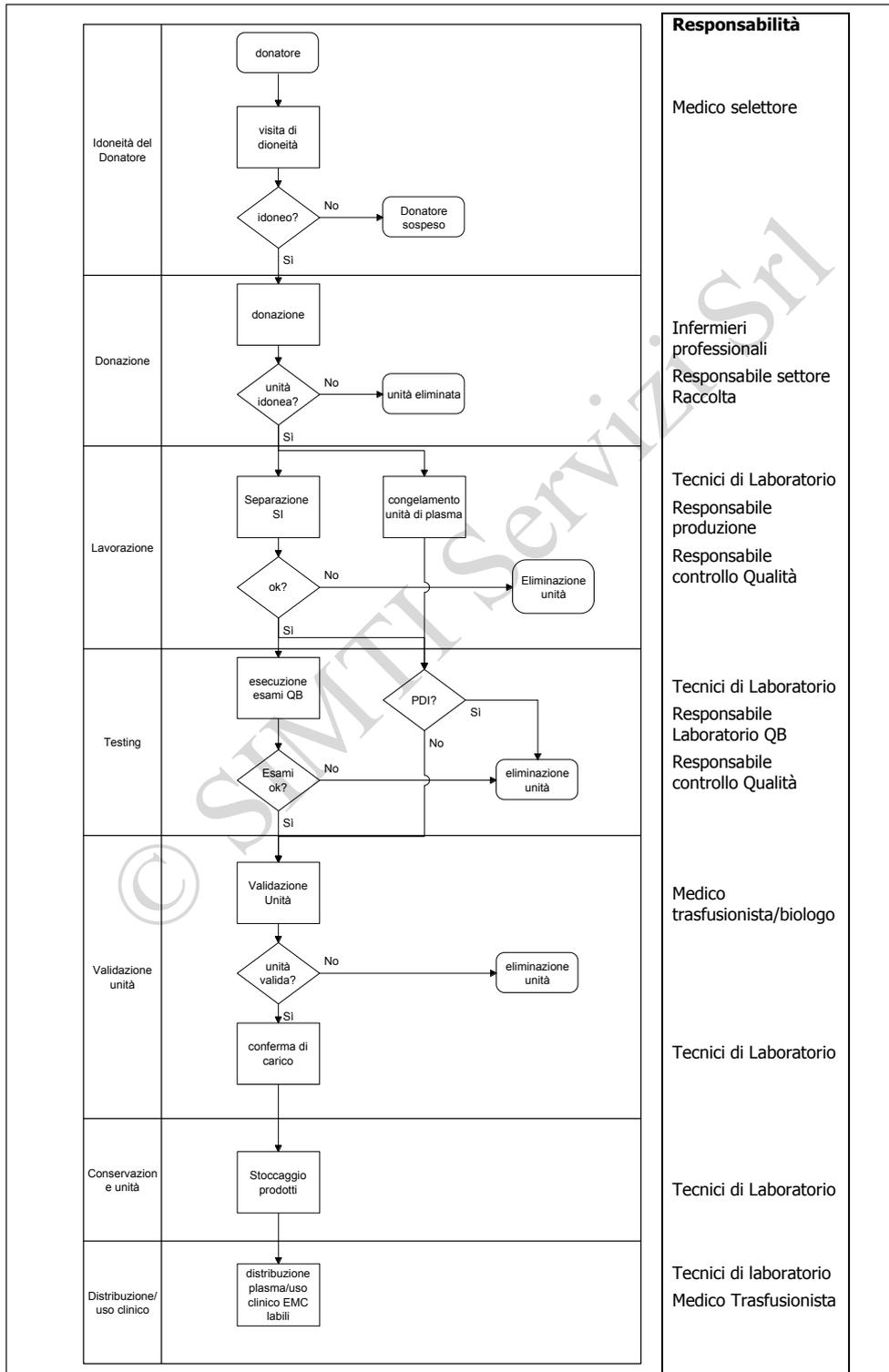
Rilascio dei prodotti trasfusionali

Per quanto riguarda i prodotti trasfusionali si possono distinguere più attività di rilascio fra loro collegate:

- 1) rilascio delle unità di sangue ed emocomponenti per l'invio alla ST preposta alla loro lavorazione;
- 2) rilascio delle unità di sangue ed emocomponenti per le lavorazioni successive;

- 3) rilascio delle unità prodotte tramite scomposizione del sangue intero per la validazione (o, nel caso del plasma, per il congelamento);
- 4) rilascio delle unità di plasma congelato per la validazione;
- 5) rilascio finale delle unità (validazione).

Al fine di descrivere sinteticamente le attività e le responsabilità si rimanda al diagramma di flusso seguente.



Rilascio delle attrezzature

Il rilascio delle attrezzature critiche per l'erogazione dei processi trasfusionali presenti nella ST avviene in due condizioni:

- 1) rilascio delle attrezzature dopo qualificazione: attestazione formale che l'attrezzatura di nuova introduzione è adatta all'uso stabilito al termine del percorso di qualificazione della stessa.
- 2) rilascio delle attrezzature dopo manutenzione/riparazione: attestazione formale che l'attrezzatura già in uso presso la ST, a seguito di manutenzione/riparazione è ancora adatta all'uso stabilito ed è stata riportata alle condizioni di qualificazione. Le attività di manutenzione, controllo e pulizia effettuate dal personale della Struttura o da soggetti esterni qualificati devono essere sistematicamente documentate, al fine di garantire la tracciabilità di tutte le informazioni atte a ricostruire la storia di ogni apparecchiatura in dotazione alla ST, dal momento dell'installazione fino alla sua dismissione, in conformità alle disposizioni normative vigenti. La documentazione deve comprendere le registrazioni che attestano lo stato di taratura delle apparecchiature e dei sistemi impiegati per le attività di misurazione e controllo necessarie a fornire evidenza della conformità del prodotto o di specifiche attività ai requisiti definiti:
 - a) certificati LAT, rilasciati dai Laboratori di Taratura Accreditati, per tutta la strumentazione impiegata dalla ST come strumentazione di riferimento (o "di prima linea"), i quali garantiscono le capacità di misura, le competenze metrologiche del Centro di taratura, la riferibilità e la tracciabilità in relazione a campioni nazionali e internazionali;
 - b) rapporti di taratura, rilasciati da personale qualificato a seguito di attività di controllo effettuate in riferimento alla strumentazione "di prima linea", per tutta la strumentazione impiegata nella normale attività produttiva, di collaudo e di testing svolta dalla ST. Copia della documentazione rilasciata da soggetti esterni (strutture preposte dell'Ente a cui la ST afferisce, ditte esterne) è disponibile presso la ST allegata alla scheda strumento.
- 3) I controlli effettuati al termine degli interventi di manutenzione periodica o correttiva ed il successivo rilascio per l'uso a cura di personale autorizzato sono documentati.

Rilascio dei locali/strutture

È effettuato in corso delle attività di convalida/qualificazione sulla base dei requisiti e le specifiche stabilite nel protocollo di convalida (ad esempio accessibilità, temperatura/umidità, areazione, disinfettabilità superfici, etc) ed è adeguatamente registrato. La responsabilità è del Direttore della ST. In caso di interventi di manutenzione sui locali/strutture che possano influire sui requisiti stabiliti, questi devono essere riqualeficati.

Rilascio dei materiali

I materiali identificati come critici a fronte dell'analisi del rischio dei processi propri della ST sono qualificati come tali in sede di convalida dei processi e i risultati dei controlli e l'attestazione finale di rilascio sono riportate nei moduli. Ad ogni cambio di lotto devono essere eseguiti, prima

della loro immissione in produzione, controlli appropriati che ne confermino l'idoneità all'uso secondo le condizioni stabilite in sede di convalida. L'esito delle prove deve essere registrato. Deve inoltre essere fornito dalla ditta fornitrice, ove applicabile, un certificato di analisi che dimostri i controlli fatti dalla stessa ai fini dell'immissione in commercio secondo il regolamento 2017/746/EC. È consigliabile verificare periodicamente la revisione dei leaflet che accompagnano i materiali al fine di avere informazioni aggiornate sull'uso.

RE29

REQUISITI E MODALITÀ TECNICO-ORGANIZZATIVE PER L'EROGAZIONE DEI SERVIZI DI MEDICINA TRASFUSIONALE

Boccagni P.

*Servizio Immunoematologia e Trasfusione Multizonale,
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento*

Nell'Appendice alla 3^a edizione degli Standard di Medicina Trasfusionale, pubblicati da SIMTI nell'ottobre 2017, sono declinati i requisiti per l'erogazione delle diverse attività di medicina trasfusionale e le relative modalità tecnico-organizzative di gestione. Si tratta di una componente assolutamente inedita degli Standard, posta a completamento ed in stretta correlazione con le sezioni specifiche sui requisiti, già profondamente riviste sulla base degli aggiornamenti normativi e scientifico-tecnologici, e rielaborate nell'Appendice in una nuova prospettiva, pensata per offrire alle strutture trasfusionali un modello organizzativo-gestionale utile ad una efficace ed efficiente gestione dei processi.

L'Appendice agli Standard si propone infatti come uno strumento propositivo aggiornato, in un contesto nazionale di rete trasfusionale che è stata protagonista, negli ultimi anni, di un complesso ed articolato percorso di riorganizzazione e qualificazione, ma che ancora deve affrontare ulteriori sfide. Il lavoro svolto ha portato, con termine nel giugno 2015, a completare l'autorizzazione e l'accreditamento delle Strutture trasfusionali e delle Unità di Raccolta secondo i Requisiti minimi dell'Accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 e quelli ulteriori dell'Accordo 25 luglio 2012. La rete trasfusionale però ora sta affrontando un nuovo impegno, legato all'integrazione di tali requisiti con le Linee direttrici di buona prassi (*Good Practice Guidelines for blood establishments and hospital blood banks* - GPGs), pubblicate dal Consiglio d'Europa nella Guida alla preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti 19^a edizione 2017 e introdotte in Italia dal recepimento, entro il 15 febbraio 2018, della Direttiva della Commissione Europea 2016/1214. Sul cammino incidono anche i principi delle buone prassi di fabbricazione (*Good Manufacturing Practices* - GMP), di cui alla Direttiva 2001/83/CE in ambito farmaceutico, relativamente alla cessione di plasma destinato alla lavorazione industriale, per cui le strutture trasfusionali italiane, in quanto fornitrici della materia prima per la produzione di medicinali emoderivati, stanno già misurandosi anche con le visite di verifica delle industrie farmaceutiche.

Per fornire dunque una prospettiva organizzativa-gestionale agli Standard, le diverse attività di Medicina Trasfusionale sono classificate nell'Appendice in sette **macro-aree operative**, per ognuna delle quali sono elencate le risorse necessarie per lo svolgimento delle attività, nonché le modalità di regolamentazione dei processi.

Le macro-aree operative di attività trasfusionale definite nell'Appendice, sono sette:

- 1) selezione dei donatori e raccolta di sangue intero ed emocomponenti;
- 2) produzione, validazione e controllo di qualità degli emocomponenti;

- 3) attività diagnostiche di laboratorio;
- 4) stoccaggio e trasporto del sangue, degli emocomponenti, delle cellule staminali emopoietiche e dei linfociti;
- 5) assegnazione di emocomponenti alloigenici e di emoderivati, distribuzione di emocomponenti per uso clinico ad altre strutture trasfusionali e distribuzione del plasma all'industria farmaceutica;
- 6) selezione dei donatori e raccolta di cellule staminali emopoietiche e linfociti;
- 7) attività cliniche di medicina trasfusionale.

Per ciascuna delle macro-aree, sono in particolare delineate, in forma tabellare per agevolare la consultazione:

- le **risorse strutturali** necessarie, in termini di locali/aree da destinare alle varie attività, con definizione sia degli specifici requisiti attesi che dei documenti essenziali per la regolamentazione e gestione delle strutture;
- le **risorse tecnologiche e materiali**, con individuazione degli opportuni dispositivi, apparecchiature, materiali e sistemi gestionali informatizzati, anche in questo caso definiti dagli specifici requisiti da soddisfare e dai relativi strumenti di regolamentazione;
- le **risorse umane** imprescindibili per garantire i livelli qualitativi dei prodotti e servizi pianificati dalla struttura trasfusionale, definite in termini di ruoli, principali responsabilità da assegnare e competenze specifiche, di tipo professionale, ma anche organizzativo-gestionale, da garantire per lo svolgimento di ciascun incarico;
- le **modalità di regolamentazione** dei processi di erogazione del servizio, con indicazione dei principali documenti prescrittivi da formalizzare per ciascun ambito di attività.

In ogni tabella, per i vari requisiti, modalità di gestione, ruoli o documenti prescrittivi indicati, è evidenziato un richiamo costante e puntuale ai codici degli Standard SIMTI di riferimento per i singoli temi, descritti approfonditamente nei capitoli precedenti del Manuale e cui eventualmente rimandare per completa trattazione di tutte le indicazioni specifiche.

Nello scenario organizzativo nazionale in progressiva evoluzione verso un modello sostenibile di medicina trasfusionale di livello qualitativo elevato, conforme agli standard europei delle GPGs e delle GMP, stiamo assistendo ad un complesso ripensamento della rete trasfusionale italiana, pur nel rispetto delle differenti realtà regionali e complessità territoriali, con una diversificazione delle funzioni delle singole sedi e una centralizzazione di alcune attività.

L'ultimo capitolo dell'appendice, dedicato all'organizzazione delle possibili tipologie di struttura trasfusionale, si propone pertanto come uno strumento operativo di definizione delle risorse necessarie per lo svolgimento delle attività che vi si svolgono. È schematizzata una classificazione delle strutture in tre tipologie sostanziali (riassunte in Tabella I), non mutuamente esclusive, ma caratterizzate ciascuna da specifiche attività, comunque sempre strettamente interdipendenti, a salvaguardia dell'unitarietà del processo trasfusionale.

Tabella I - Tipologie di struttura trasfusionale (ST) e relative attività.

Tipologia di ST	Attività
1 <i>Struttura trasfusionale a cui le unità/luoghi di cura fanno riferimento per l'assistenza a pazienti con necessità trasfusionali</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Raccolta sangue ed emocomponenti (ove previsto) - Stoccaggio emocomponenti ad uso clinico - Immunoematologia e test pre-trasfusionali - Assegnazione, trattamento, distribuzione, trasporto emocomponenti ad uso clinico (ev. emoderivati) - Attività cliniche di Medicina trasfusionale - Ev. raccolta CSE e linfociti, programmi predeposito, produzione CPUNT
2 <i>Struttura trasfusionale sede di produzione degli emocomponenti</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Produzione emocomponenti (ev. CPUNT) - Congelamento del plasma (ev. emazie e piastrine) - Trattamento emocomponenti (inattivazione, assemblaggio, frazionamento; ev. lavaggio, irradiazione) - Stoccaggio sangue ed emocomponenti - Validazione emocomponenti (ev. test immunoematologici di qualificazione) - Distribuzione e trasporto emocomponenti ad altre ST e plasma all'industria - Controlli qualità emocomponenti
3 <i>Struttura trasfusionale sede di qualificazione biologica degli emocomponenti</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Test sierologici e di biologia molecolare per la qualificazione biologica degli emocomponenti

Per le tre tipologie di struttura sono descritte, per area di attività, le specifiche risorse strutturali, tecnologiche, materiali oltre che umane, con definizione delle professionalità necessarie (medici, biologi, infermieri, tecnici sanitari di laboratorio biomedico), ma anche delle obbligatorie figure chiave che nell'organizzazione devono affiancare la Direzione della Struttura trasfusionale con ruoli di responsabilità e livelli di autorità definiti (Responsabile garanzia della qualità, Responsabile controllo della qualità, Responsabile della produzione). È ipotizzato che le attività delle strutture sede di produzione e sede di qualificazione biologica degli emocomponenti, definite distintamente, possano anche essere concentrate in una unica ST, tenendo conto dei vantaggi organizzativi, specie per i trasporti di emocomponenti e campioni biologici, nonché delle opportunità in termini di gestione del personale.

Si tratta dunque di una classificazione funzionale alle esigenze di una rete trasfusionale nazionale variegata che si sta profondamente riorganizzando, anche con spostamento e centralizzazione di attività, in un sistema integrato di garanzie per cui ogni struttura autorizzata ed accreditata dalle competenti autorità regionali/provinciali, ciascuna per le proprie attività di competenza, sia in grado di fornire gli elevati livelli di qualità, sicurezza e tracciabilità richiesti dall'applicazione dei requisiti previsti dalle linee direttrici europee di buona prassi definite dalle GPGs, nel rispetto anche dei principi delle GMP applicabili ai medicinali derivanti dalla lavorazione del plasma. Il tutto, al fine di ottenere la qualificazione di un sistema trasfusionale che offra livelli essenziali di assistenza trasfusionale uniformi su tutto il territorio nazionale e caratteristiche di qualità e sicurezza dei prodotti trasfusionali omogenee a quelle in vigore in tutti i Paesi dell'Unione Europea.

RE30

SCREENING PER L'INFEZIONE MALARICA E NECESSITÀ TRASFUSIONALI DI PAZIENTI PROVENIENTI DA AREE ENDEMICHE

Berzuini A.¹, Foglieni B.¹, Spreafico M.¹, Prati D.²

¹Dipartimento di Medicina TrASFusionale ed Ematologia, Ospedale A. Manzoni ASST Lecco; ²Dipartimento di Medicina TrASFusionale, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La malaria è presente sulla terra da 50.000 anni. Si tratta di una malattia infettiva causata dal parassita *Plasmodium*, e viene normalmente trasmessa attraverso le punture di zanzare infette del tipo *Anopheles*, anche se è possibile la trasmissione con la trasfusione. Nonostante gli sforzi effettuati con le bonifiche e l'attuazione di misure profilattiche e terapeutiche che ne hanno ridotto l'incidenza, la malaria è tutt'altro che estinta, dal momento che nel 2016 le persone al mondo che hanno contratto la malattia sono state 216 milioni e i casi mortali sono stati 445.000. L'Africa sub-Sahariana (SSA) detiene tutti i primati, con il 90% dei casi mondiali e il 91% delle morti. Tra l'altro, l'80% di tutti i casi mortali sono concentrati in 15 nazioni africane. In linea con le leggi darwiniane, che favoriscono la sopravvivenza dei soggetti con mutazioni geniche favorevoli, nelle regioni endemiche troviamo un grande numero di soggetti portatori della mutazione del sistema antigenico Duffy - la cui assenza limita l'ingresso del *Plasmodium* negli eritrociti - e le mutazioni che codificano l'HbS e il deficit di G6PDH, che ostacolano la moltiplicazione del parassita e inducono una emocateresi precoce. La risposta immunitaria al *Plasmodium* consiste nella produzione di anticorpi policlonali (IgG, IgA, IgM) che normalmente, con la risoluzione della malattia, vanno incontro a clearance nel giro di alcune settimane. Tuttavia, quando l'esposizione alla malaria è protratta e l'inoculazione del parassita da parte della *Anopheles* si ripete anche più volte al giorno per tutto l'anno, la produzione di anticorpi è continua e il pattern anticorpale diventa complesso: si viene a configurare il cosiddetto stato di **semi-immunità**, caratterizzato dalla presenza di antigeni e anticorpi che, persistendo a basso titolo, si contrappongono in un equilibrio bilanciato. Se da una parte questo bilanciamento controlla e mitiga l'espressione clinica della malattia, favorisce tuttavia il mantenimento a tempo indeterminato di una piccola quota di infezione e, a causa della continua esposizione alle punture di *Anopheles*, ne perpetua sia il mantenimento che la diffusione.

Lo stato di semi-immunità ha importanti implicazioni sulla *safety* della donazione di sangue, poiché anche pochi plasmodi, se contenuti nella unità di sangue, possono trasmettere l'infezione. A garanzia della sicurezza è quindi indispensabile utilizzare, nel donatore a rischio, un test diagnostico con elevata sensibilità. Quando il *Plasmodium* circola nel sangue in bassa concentrazione - condizione che si realizza nello stato di **semi-immunità**- la diagnosi è tutt'altro che semplice poiché tutti i test diagnostici sono connotati da consistenti limiti in sensibilità o in specificità. La sensibilità è l'elemento da privilegiare, e nel caso dello stato semi immune un test diretto dovrebbe raggiungere una sensibilità di rilevazione di 0.00004 plasmodi per μL . Nessun test diretto è tuttavia in grado di raggiungere questa sensibilità: la microscopia, la microscopia in fluorescenza

e il test rapido, anche in mano ad un operatore esperto, hanno complessivamente una sensibilità che va da 5 a 1.000 plasmodi per μL . Decisamente più sensibile è il test in biologia molecolare, che raggiunge una concentrazione di 0.004 plasmodi per μL , ma siamo ancora lontani dalla sicurezza. Per lo screening dei donatori di sangue bisogna quindi avvalersi di un test più sensibile, quale il test indiretto che evidenzia, con metodo semi-quantitativo, la presenza di anticorpi anti malaria. Il test più comunemente usato si basa su metodica EIA e rileva la presenza di anticorpi di classe IgM, IgG e IgA, ricoprendo di fatto tutti gli stadi dell'infezione, compresa la semi-immunità. La struttura incorpora 4 antigeni ricombinanti, e la sensibilità riportata per il test è dell'83% per il *P. Falciparum*, e *P. Vivax*, e del 63% per *P. ovale*, e *P. malariae*. La specificità indicata è globalmente del 96%. Il risultato del test è espresso come rapporto tra la fluorescenza emessa dal campione e quella del cut-off sample (sample/cut-off ratio - s/co).

La presenza consistente in Italia di cittadini di etnia SSA è elemento di grande interesse per il Sistema Sangue, poiché queste persone possiedono un pattern antigenico raro che conferisce loro un ruolo essenziale di contributo alle Banche Gruppi Rari. In questa coorte tuttavia si concentra un grande numero di soggetti semi-immuni, condizione che rappresenta un motivo di esclusione dalla donazione. Fino al 2015, cioè prima dell'avvento dei nuovi Decreti Legislativi, al donatore con queste caratteristiche veniva applicata una sospensione di tre anni dall'ultima esposizione, poiché si riteneva che dopo questo intervallo sarebbe avvenuta la clearance del DNA malarico, ma non veniva richiesta una conferma sierologica.

Un punto cruciale che la letteratura scientifica non ha sino ad ora delucidato, è la possibile durata del complesso immunitario nel soggetto inizialmente pluriesposto quando venga a mancare lo stimolo: tipicamente il caso del soggetto SSA che si è stabilito in una nazione malaria-free quale l'Italia. Per far luce su questo interrogativo, a partire dal 2012 abbiamo messo a punto un approccio etico alla popolazione SSA residente nella provincia di Lecco con lo scopo di incentivare l'adesione volontaria alla donazione di sangue. Tra gli scopi del progetto è anche incentivare la raccolta di sangue di gruppo raro, presidio necessario per ridurre l'incidenza della alloimmunizzazione nei pazienti SSA nei quali, se affetti da anemia falciforme, può raggiungere il 75%. I soggetti che hanno aderito alla donazione sono 210: 81 f e 129 m, che avevano vissuto in Africa mediamente 24 anni (range 5-64) e vivevano in Italia da un tempo mediano di 10 anni (range 1-31). L'idoneità alla donazione è stata rilasciata solo in coloro che ottemperavano tutti i criteri di sicurezza espressi dalla legislazione vigente. Il criterio di inclusione nello studio era che il soggetto fosse nato e vissuto in Africa SSA per almeno i primi cinque anni di vita. In questa popolazione il fenotipo ABD più rappresentato è il gruppo 0 ccDee (62%), e la negatività dell'espressione del sistema Duffy è stata rilevata nel 96% dei soggetti. Il 15% dei soggetti era portatore di Hb anomala (HbS, HbC) e il 20% è risultato G6PD carente. La positività per anticorpi anti malaria è stata riscontrata globalmente nel 73% dei soggetti e un dato rilevante è il riscontro di positività anche nell'82% dei soggetti (n=22) che erano assenti dall'Africa da un tempo di 6-14 anni. Il test è risultato positivo anche in 5 soggetti che non avevano fatto rientro in Africa negli ultimi 15-20 anni. Il follow-up eseguito su 71 soggetti

(per un totale di 127 determinazioni) non ha permesso di individuare una dinamica precisa nell'andamento della concentrazione anticorpale, che tende a decrescere per poi stabilizzarsi a valori bassi di positività. La negativizzazione anticorpale è stata raggiunta solo nell'8.5 % dei soggetti che non si erano esposti alla malaria nei tre anni precedenti. Un altro dato molto rilevante che è emerso dal nostro studio è che nella maggior parte dei casi le concentrazioni anticorpali nei soggetti semi-immuni vanno a posizionarsi entro alla *grey zone*, definita da valori compresi tra 0.8 e 1.00. Va sottolineato che questo intervallo è stato definito dalla azienda produttrice su una coorte di soggetti caucasici, e questo può spiegare come i limiti di riferimento possano essere inappropriati quando applicati ai soggetti pluriesposti. Infatti sulla nostra popolazione non è stato possibile definire un chiaro valore di cut-off. La problematica sopramenzionata è avvalorata dal nostro riscontro di genoma malarico in 5 soggetti (2.6%) classificati, sulla base dei riferimenti forniti, come negativi per anticorpi anti malaria.

Il nostro studio fornisce l'evidenza che il donatore semi immune, identificato dalla positività per anticorpi anti-malaria, è da considerarsi potenzialmente infettivo e deve essere cautelativamente sospeso dalla donazione. Viene inoltre messa in forte evidenza la necessità di prudenza nella valutazione dei risultati del test quando questo venga applicato a soggetti pluriesposti alla malaria.

La semi immunità malarica è un elemento di forte limitazione alla raccolta di sangue raro e un vero problema per la corretta gestione della terapia trasfusionale e trapiantologica dei soggetti SSA. Fino a quando non verranno reclutati i cittadini SSA di seconda generazione e fino all'approvazione all'uso di tecniche di *Pathogen Inactivation* sulle unità di emazie questa limitazione è destinata ad erodere il patrimonio contenuto nelle Banche Gruppi Rari. I Centri Trasfusionali possono mantenere attivo il reclutamento e il mantenimento del pool di donatori SSA mediante l'inclusione nei programmi di plasmateresi. La nostra proposta, da valutare in opportuna sede regolatoria, è quella di accettare le donazioni di sangue da donatore sano semi-immune, mantenendo tuttavia queste raccolte, opportunamente identificate, in una biobanca dedicata. Nel momento in cui la necessità di attingere ad una unità di sangue raro sia particolarmente importante (ad esempio per un paziente iperimmunizzato, a supporto di un intervento chirurgico, di trapianto di cellule staminali emopoietiche, di terapia genica) queste unità potrebbero essere trasfuse combinando una profilassi antimalarica e un attento follow-up.

RE31

CHIKUNGUNYA: L'ESPERIENZA ITALIANA

Pupella S.

Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La recente diffusione del virus Zika, i nuovi focolai di febbre Dengue in aree precedentemente non affette, così come la stabile presenza stagionale del virus del Nilo occidentale in Europa, rappresentano indicatori di rischio per l'insorgenza di *outbreak* in nuove aree geografiche fino ad ora non esposte. In particolare, le infezioni da Arbovirus appaiono in crescita in tutto il mondo e numerosi lavori scientifici riferiscono la loro comparsa anche a latitudini con climi temperati, dove è stata rilevata la presenza dei vettori competenti.

L'infezione da virus Chikungunya (CHIKV) sta diventando una nuova minaccia per la salute pubblica. Infatti, alle epidemie nei paesi asiatici e africani, occorse negli anni '60 e '90, si sono di recente aggiunte quelle nei paesi del Medio Oriente, del Pacifico, in America e in Europa.

CHIKV è un arbovirus, con un genoma di RNA a filamento singolo, appartenente al genere Alphavirus della famiglia Togaviridae, trasmesso agli esseri umani dalla puntura delle zanzare femmine infette, appartenenti al genere *Aedes* (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*). Il CHIKV è responsabile della febbre Chikungunya, condizione clinica frequentemente associata a dolore articolare e muscolare, di tale entità da impedire i movimenti dei pazienti che tendono ad assumere posizioni antalgiche, cefalea, nausea, astenia ed eruzione cutanea. I sintomi, presenti con frequenza variabile, si manifestano generalmente da quattro a otto giorni dopo la puntura della zanzara infetta e si risolvono spontaneamente entro pochi giorni; in una bassa percentuale di casi i dolori articolari possono persistere anche per mesi. La morte per complicanze cliniche gravi da CHIKV è molto rara.

Il primo focolaio di CHIKV in Europa si è verificato in Emilia Romagna durante la stagione estiva 2007. Le donazioni di sangue furono sospese nelle province di Ravenna, Forlì-Cesena, Bologna e Rimini nel periodo settembre-ottobre come misura di prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione e, parallelamente, specifici interventi di compensazione intra-ed inter-regionale furono adottati per garantire l'autosufficienza della Regione Emilia-Romagna. In quella circostanza, che rappresentò la prima emergenza epidemiologica per il neo-nato Centro nazionale sangue (CNS), un metodo pragmatico per la valutazione quantitativa del rischio residuo, inteso come il rischio di raccogliere donazioni da soggetti viremici asintomatici, fu sviluppato con lo scopo di tenere costantemente sotto controllo la dimensione del rischio e modulare di conseguenza le misure per la sicurezza trasfusionale. L'epidemia si caratterizzò per il riscontro di 217 casi "confermati" su 337 "sospetti".

Nel corso degli anni successivi, nei periodi stagionali di maggior attività del vettore competente per CHIKV, sono stati registrati in Italia casi importati sia di febbre da CHIKV sia di infezioni da altri Arbovirus (Dengue, WNV), che hanno aumentato la consapevolezza del potenziale rischio di insorgenza di casi autoctoni anche in Italia e della necessità di definire specifici piani di interventi, basati su misure preventive di controllo e riduzione della densità dei vettori, sul potenziamento delle capacità di precoce riconoscimento clinico dei casi umani e della diagnostica di laboratorio.

A distanza di esattamente dieci anni dal primo focolaio in Italia, una nuova epidemia da CHIKV è stata registrata nella Regione

Lazio nel mese di settembre 2017. In particolare, due cluster autoctoni di CHIKV sono stati rilevati nelle città di Roma ed Anzio, aree situate ad una distanza di circa 60 km.

Le indagini epidemiologiche hanno consentito di individuare il potenziale caso indice ad Anzio, dove l'*outbreak* ha probabilmente avuto inizio già nei primi giorni del mese di luglio. L'epidemia ha successivamente interessato la città di Roma e, nel mese di ottobre 2017, altri due casi confermati di infezione da CHIKV sono stati registrati nel Comune di Latina. Complessivamente, nel periodo settembre-novembre 2017, nella Regione Lazio sono stati notificati 384 casi di infezione da CHIKV, di cui 192 "confermati" dal test molecolare in PCR e i restanti ritenuti "probabili" sulla base della sintomatologia e della presenza di anticorpi IgM anti-CHIKV.

Successivamente al riscontro dei casi nella Regione Lazio, tra il 19 e il 25 settembre 2017, un nuovo focolaio autoctono di infezione da CHIKV è stato identificato in Calabria, nel comune di Guardavalle Marina (CZ). Sono stati segnalati quattro casi in persone che avevano sviluppato i sintomi dell'infezione da CHIKV nel mese di agosto, mentre si trovavano nel suddetto comune, ma la cui diagnosi è stata confermata nelle aree di residenza, esattamente nelle regioni Lazio (1 caso) ed Emilia Romagna (3 casi). I casi di infezione in Calabria sono stati complessivamente 97, di cui 74 "confermati" e i restanti "probabili", con l'ultima notifica di infezione confermata in data 3 novembre 2017.

Al fine di contenere la diffusione dei focolai epidemici, le autorità sanitarie regionali hanno tempestivamente implementato le misure previste dal Piano nazionale di sorveglianza e controllo delle Arbovirosi, consistenti nella sorveglianza attiva dei casi umani attraverso la rete dei medici di famiglia e dei presidi di pronto soccorso, nell'abbattimento/riduzione dei vettori competenti, delegando al CNS le decisioni in merito alla adozione delle misure per la prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione da CHIKV.

In particolare, per la prevenzione della trasmissione di CHIKV attraverso le sostanze di origine umana (Substances of Human Origin - SoHO), l'*European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* raccomanda, in assenza di un test molecolare di screening, la sospensione delle attività di raccolta del sangue e degli emocomponenti nell'area affetta, cioè interessata dai casi umani di infezione, geograficamente e amministrativamente identificata con la provincia (livello NUTS3 secondo la nomenclatura delle unità territoriali statistiche). La sospensione della raccolta di plasma ad uso clinico e di concentrati piastrinici può essere evitata se sottoposti a trattamento di riduzione dei patogeni mediante inattivazione virale. La raccolta di plasma destinato alla produzione industriale di medicinali plasma-derivati non è soggetta a provvedimenti restrittivi. In considerazione della elevata percentuale (85%) di soggetti con infezione da CHIKV, che sviluppano sintomi evidenti e riconoscibili, è raccomandato il rafforzamento delle procedure di selezione clinica ed anamnestica del donatore con particolare riferimento alla *post-donation information*, sensibilizzando lo stesso sull'importanza di comunicare prontamente la comparsa di sintomi suggestivi di infezione da CHIKV. Le indicazioni contemplano, altresì, l'esclusione dalla donazione, per un periodo di 28 giorni, di soggetti con anamnesi positiva per viaggi in aree affette da CHIKV.

Nell'evenienza dell'*outbreak* occorso nella Regione Lazio, il CNS, in linea con i provvedimenti già adottati da altri paesi europei e con le indicazioni dell'ECDC, di concerto con la

Struttura regionale di coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) della Regione Lazio, ha modulato l'adozione delle misure di prevenzione della trasmissione trasfusionale stimando l'entità del rischio residuo per singola area affetta e valutando costantemente l'impatto delle stesse sull'autosufficienza locale e regionale.

Rispetto alle misure adottate dall'autorità competente francese a seguito del focolaio epidemico verificatosi nel Dipartimento del Var, territorio di limitate dimensioni, il CNS ha stabilito di non estendere le misure di sospensione della raccolta del sangue all'intera area metropolitana del Comune di Roma, in considerazione dell'impatto che il suddetto provvedimento avrebbe avuto sull'autosufficienza regionale, a garanzia della continuità assistenziale trasfusionale, con particolare riguardo ai soggetti in regime trasfusionale cronico. Pertanto, è stata disposta la sospensione temporanea delle donazioni di sangue limitatamente alle aree interessate da focolai epidemici autoctoni, definiti sulla base del riscontro di due o più casi insorti in una area territoriale circoscritta nell'arco temporale non superiore a 30 giorni, ovvero il territorio della ASL RM2, per quanto riguarda il comune di Roma, e i comuni di Anzio, e Guardavalle Marina. Nel rimanente territorio del comune di Roma e nel Comune di Latina la raccolta del sangue e degli emocomponenti non è stata sospesa, ma, a scopo precauzionale, è stato adottato il provvedimento di quarantena per 5 giorni per gli emocomponenti donati, rilasciati per l'uso trasfusionale solo dopo aver raccolto le informazioni sullo stato di salute del donatore. La continuità assistenziale relativa alle trasfusioni di plasma e di concentrati piastrinici è stata mantenuta sottoponendo questi emocomponenti a trattamento di riduzione dei patogeni. Tale attività è stata effettuata in modo centralizzato dai servizi trasfusionali provvisti della tecnologia a copertura delle esigenze regionali.

Contestualmente alle misure di prevenzione, per sopperire alla inevitabile carenza di concentrati eritrocitari determinata dai provvedimenti adottati, il CNS ha coordinato un piano straordinario nazionale di approvvigionamento extraregionale di emocomponenti, che ha mobilitato per compensazione circa 5.400 unità di concentrati eritrocitari dalle altre regioni italiane verso il Lazio, garantendo la copertura dei fabbisogni trasfusionali.

Inoltre, su tutto il territorio nazionale è stata rafforzata la procedura di selezione dei donatori di sangue, con particolare riferimento all'indagine anamnestica per soggiorno nelle aree interessate dai focolai di infezione CHIKV e, in caso di anamnesi positiva, è stato applicato il provvedimento di sospensione temporanea per 28 giorni.

Nell'ambito dei provvedimenti di valenza nazionale, emanati dal CNS, è stato fortemente raccomandato a tutte le regioni, ed in modo particolare alle strutture sanitarie della Regione Lazio, di adottare le linee guida nazionali per l'implementazione delle strategie di *Patient Blood Management*, allo scopo di risparmiare ulteriormente la risorsa sangue per destinarla prioritariamente ai fabbisogni trasfusionali non differibili.

La decisione di sospendere le misure di prevenzione, locali e nazionali, della trasmissione dell'infezione da CHIKV mediante trasfusione di emocomponenti labili è stata assunta in modo graduale, sulla base dell'andamento epidemiologico dell'*outbreak*. Tale andamento è stato caratterizzato, nella Regione Lazio, dalla prolungata persistenza di segnalazioni di casi probabili di infezione. Con la riduzione della numerosità dei nuovi casi notificati, sulla base di una stima quantitativa del

rischio di trasmissione trasfusionale rapportata al rischio concreto di non poter più garantire i fabbisogni assistenziali a causa della carenza di sangue, è stata assunta la decisione di riprendere la raccolta del sangue e degli emocomponenti nelle aree affette applicando agli stessi, a scopo precauzionale, il provvedimento di quarantena per 5 giorni ed il rilascio degli stessi previa acquisizione di informazioni sull'assenza di sintomi da parte dei donatori. La sospensione definitiva dei provvedimenti è stata disposta nel momento in cui non si sono registrati ulteriori nuovi casi di infezione umana per almeno tre settimane.

Sebbene non siano riportati in letteratura casi di trasmissione del CHIKV nell'uomo attraverso trasfusioni e trapianti, sulla base di evidenze indirette, derivanti da infezioni contratte da operatori sanitari e da trasmissione verticale, questo rischio non può essere escluso. La comparsa di un focolaio autoctono da CHIKV deve essere considerata un'emergenza epidemiologica da gestire con un adeguato piano di misure di prevenzione basate sulla valutazione dei rischi. Le evidenze scientifiche ci dimostrano che l'infezione da CHIKV è nell'85% dei casi un'infezione sintomatica, altresì è, analogamente ad altre arbovirosi, caratterizzata da una fase viremica asintomatica che, seppur breve, può esporre al rischio di raccogliere una donazione infetta da donatore asintomatico e, attraverso gli emocomponenti da questa prodotti, trasmettere l'infezione ad un potenziale ricevente. La mancanza di un test autorizzato per lo screening dei donatori di sangue, condizione solo recentemente superata dalla entrata in commercio di un kit per la ricerca molecolare del CHIKV, compatibile con le piattaforme analitiche routinariamente utilizzate nei servizi trasfusionali per i test di qualificazione biologica, ha rappresentato un altro elemento condizionante la decisione di introdurre le misure per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del CHIKV, necessariamente basate sulla sospensione delle donazioni di sangue. Le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dell'infezione da CHIKV, associate alla costante valutazione di impatto sull'autosufficienza delle misure di prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione, hanno guidato le scelte operate nella gestione dell'emergenza epidemiologica che ha colpito la Regione Lazio nella scorsa stagione estivo-autunnale, evidenziando, ancora una volta, l'importanza di adottare in queste evenienze un approccio sistematico e predefinito, basato sulla valutazione dei rischi.

Riferimenti bibliografici

- Marano G, Pupella S, Pati I, et al. Ten years since the last Chikungunya virus outbreak in Italy: history repeats itself. *Blood Transfus* 2017; **15**:489-90.
- Marano G, Pupella S, Vaglio S, et al. Zika virus and the never ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus* 2016; **14**: 95-100.
- Franchini M, Velati C. Blood safety and zoonotic emerging pathogens: now it's the turn of Zika virus! *Blood Transfus* 2016; **14**: 93-4.
- Liembruno GM, Calteri D, Petropulacos K, et al. The chikungunya epidemic in Italy and its repercussion on the blood system. *Blood Transfus* 2008; **6**: 199-210.
- Ministero della Salute Italiana. Sorveglianza dei casi umani di Chikungunya, Dengue, West Nile Disease ed altre arbovirosi e valutazione del rischio di trasmissione in Italia - 2015. Ministero della Salute Italiana: Roma; Giugno 2015. Available at: http://www.epicentro.iss.it/problemi/westNile/pdf/Circolare_arbovirosi_2015.pdf.
- Rezza R, Nicoletti L, Angelini R, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007; **30**: 1840-6.
- Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. *Antiviral Res* 2010; **85**: 328-45.
- http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/chikungunya/bollettino_chikungunya_ULTIMO.pdf

RE32

CONSENSO INFORMATO E DISSENSO ALLA TRASFUSIONE: INFORMATIVA E PROBLEMATICHE MEDICO-LEGALI

Marzo G.

Dipartimento di Giurisprudenza UniTO, Torino; Associazione Auxilia Iuris, Torino

Sommario: 1. Perché è necessario il consenso del paziente alla trasfusione. 2. Il dovere del medico di informare il paziente. 3. La forma del consenso. 4. Il consenso del paziente adulto incapace o incosciente. 5. Il consenso del paziente minore. 6. Il dissenso.

1. Perché è necessario il consenso del paziente alla trasfusione

È principio generale del nostro Ordinamento che ogni trattamento sanitario sia preceduto dal consenso del pz: l'art. 13¹ e l'art. 32² della Costituzione Italiana fondano tale principio³.

A valle, si collocano poi alcune norme applicative di tale principio: tra queste la Legge istitutiva del Servizio Sanitario⁴ e la Legge n.180/1978⁵ e, da ultimo, la Legge n. 219/2017 c.d. Legge sul fine vita⁶.

L'Ordinamento tutela il diritto del pz di decidere consapevolmente e in piena libertà se essere sottoposto o meno al trattamento sanitario. La trasfusione è un trattamento sanitario e ad esso, pertanto, si applicano i principi sopra richiamati. Trovano, altresì, applicazione il D.M. Salute del 1 settembre 1995, nel quale viene espressamente prevista la necessità del consenso del pz per effettuare trasfusioni nonché il D.M. 3 marzo 2005 che lo ribadisce.

La giurisprudenza della Corte Costituzionale⁷ e della Corte di Cassazione⁸ ha da tempo consolidato l'interpretazione delle

suddette norme in senso estensivo. Il non aver raccolto il valido e preventivo consenso del pz importa in capo al medico responsabilità civile: il medico viene condannato al risarcimento del danno anche quando la prestazione sanitaria resa è conforme alle regole dall'arte ed utile al pz⁹.

2. Il dovere del medico di informare

Il diritto del pz all'autodeterminazione nella scelta della cura fa sorgere in capo al medico l'obbligo di fornirgli tutte le informazioni che lo mettano in grado di scegliere¹⁰.

Il dovere di informativa riguarda:

- le finalità della trasfusione;
- le terapie alternative alla trasfusione¹¹;
- il rischio che possa conseguire dall'effettuazione della trasfusione¹²;
- il rischio che possa conseguire dalla mancata effettuazione della trasfusione.

3. La forma del consenso

Il consenso del pz, generalmente, può essere reso liberamente, senza necessità di forma scritta. Tuttavia, si è sempre ritenuto preferibile che venga raccolto in forma scritta e, per semplificazione organizzativa, su modelli preconfezionati sottoposti al pz per la sola sottoscrizione.

Tale prassi è stata ampiamente criticata dalla giurisprudenza, poiché dalla sola sottoscrizione del modello prestabilito e uguale per ogni pz non si ricava che questi abbia ben compreso il senso della sua scelta né si ricava che il medico abbia tenuto in conto, nel rendergli l'informativa, delle peculiarità del caso clinico concreto.

Oggi, la Legge n. 219/2017 prevede all'art. 1 che il consenso informato sia "... acquisito nei modi e con gli strumenti più consoni alle condizioni del paziente" ma che venga "... documentato in forma scritta o attraverso videoregistrazioni o, per la persona con disabilità, attraverso dispositivi che le consentano di comunicare". Il medesimo comma prevede altresì che "Il consenso informato, in qualunque forma espresso, è inserito nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico".

Ancor oggi, dunque, non è prevista per tutti i trattamenti sanitari la forma scritta quale strumento di validità del consenso, ma è prevista la documentazione scritta del fatto che il pz abbia reso il proprio consenso. Il Legislatore mostra sensibilità alle questioni

1 Art. 13 Cost. primo comma: "La libertà personale è inviolabile."

2 Art. 32 Cost: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana".

3 Ben prima dell'entrata in vigore della costituzione, la Suprema Corte ha individuato per la prima volta in sede penale il principio per il quale il pz deve essere consenziente al trattamento terapeutico praticato nei suoi confronti il 29 maggio 1916.

4 Legge 23 dicembre 1978 n. 833 istitutiva del Servizio sanitario Nazionale esclude la possibilità di effettuare accertamenti e trattamenti sanitari contro la volontà del paziente.

5 Trattasi della legge che disciplina l'ammissibilità e la procedura per il trattamento sanitario obbligatorio.

6 Art. 1 (Consenso informato) 1. La presente legge, nel rispetto dei principi di cui agli articoli 2, 13 e 32 della Costituzione e degli articoli 1, 2 e 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, tutela il diritto alla vita, alla salute, alla dignità e all'autodeterminazione della persona e stabilisce che nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge. 2. È promossa e valorizzata la relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico che si basa sul consenso informato nel quale si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza, l'autonomia professionale e la responsabilità del medico. (omissis)...

7 Cfr. Corte Cost. 22 ottobre 1990 n. 441.

8 Cfr. ex multis Cass. Civ. 25 novembre 1994 n. 10014; Cass. Civ. 16 gennaio 2008 n. 11335.

9 Si veda in proposito App. Milano n. 1035/2015 e Cass. n. 10414/2016. Quanto alla responsabilità penale, si è discusso se il trattamento sanitario reso in assenza del consenso del pz integri il reato di violenza privata previsto dall'art. 610 c.p. ai sensi del quale: "Chiunque, con violenza o minaccia, costringe altri a fare, tollerare od omettere qualche cosa è punito con la reclusione fino a quattro anni". La Suprema Corte con sentenza a Sezioni Unite n. 2437 del 18 dicembre 2008 lo ha escluso. Per contro, detto reato ricorre quando il medico operi a fronte del dissenso del pz, come si vedrà infra al par.6.

10 L'art. 33 del Codice di Deontologia Medica del 2006 prevede il dovere di informativa ed il suo contenuto ed impone altresì al medico il dovere di comunicare con il soggetto tenendo conto della sua capacità di comprensione.

11 Trib. Genova 10 gennaio 2006.

12 Il pz deve essere informato del rischio di contrarre malattie ed infezioni conseguentemente alla trasfusione, prestando nel contempo attenzione a non incrementare le sue paure e il discredito del SSN o la sfiducia verso le cure.

probatorie che possano presentarsi in ambito processuale, imponendo la presenza in cartella di documentazione relativa all'acquisizione del consenso quale strumento di prova.

Per le trasfusioni è, invece, necessario che il consenso venga espresso in forma scritta secondo quanto previsto dall'art. 4 del D.M. 1 settembre 1995¹³ (al quale è persino allegato il modello per la manifestazione del consenso) e dall'art. 11 del D.M. 3 marzo 2005¹⁴.

4. Il consenso del paziente adulto incapace o incosciente

Il consenso può essere prestato soltanto dal pz che abbia compreso l'informativa e sia naturalisticamente capace di intendere e volere¹⁵. Ove tale circostanza non sussiste, si aprono diverse possibilità.

- a) Il pz è già stato interdetto¹⁶: il consenso dovrà essere reso dal tutore al quale il medico dovrà rivolgere l'informativa; qualora il pz, pur interdetto, sia però ancora dotato di parziale capacità naturale, egli andrà comunque coinvolto nel percorso di cura, facendolo partecipare all'informativa.
- b) Il pz è sottoposto all'amministrazione di sostegno: trattasi questo di un caso più complesso, poiché l'amministratore di sostegno non in tutti i casi ha il potere di sostituirsi al beneficiario per rendere il consenso. Il potere dell'amministratore di sostegno discende dal decreto con cui il Giudice Tutelare ha aperto la procedura, il qual provvedimento fissa in quali casi l'Amministratore possa agire da solo nell'interesse e in nome del beneficiario, oppure possa agire unitamente al beneficiario, oppure ancora sopravviva nel beneficiario il potere di agire in piena autonomia. La volontà al trattamento sanitario resta, nella maggior parte dei Fori, in capo al beneficiario del trattamento; tuttavia, non è escluso che l'Amministratore possa farsi autorizzare di volta in volta a prestare il consenso, laddove il beneficiario appaia non comprendere l'importanza della scelta sanitaria.
- c) Il pz è evidentemente in stato confusionale, ma è ancora dotato della capacità d'agire: si pensi alla persona anziana affetta da Alzheimer grave, nei confronti della quale i familiari non abbiano provveduto a richiedere l'interdizione o l'apertura dell'amministrazione di sostegno. È necessario

che il medico sottoponga il caso all'Autorità Giudiziaria al fine di ottenere da questa l'autorizzazione alla trasfusione, non essendo per nulla sufficienti il consenso del coniuge o dei figli.

- d) Il pz è incosciente, a causa della patologia che comporta la necessità di trasfonderlo. L'art. 4 del già citato D.M. 1 settembre 1995 prevede che il medico possa procedere alla trasfusione anche senza il consenso del pz "... *quando vi sia un imminente pericolo di vita*". Deve cioè configurarsi lo stato di necessità previsto dall'art. 54 c.p. con un pericolo reale ed attuale di morte e non può trattarsi di un semplice criterio prognostico o potenziale, e la trasfusione deve obiettivamente potersi dimostrare come l'unico intervento clinico possibile per evitare o ridurre il rischio di morte. Deve, inoltre, trattarsi di un intervento urgente che non consenta il ricorso all'Autorità Giudiziaria.

5. Il consenso del minore.

Ove la trasfusione debba essere eseguita nei confronti di un minore, il consenso deve essere reso dai genitori. L'informativa del medico deve essere resa ai genitori, coinvolgendo il minore nei casi in cui questi abbia un'età tale da comprendere il senso della sua scelta sanitaria.

Varia la casistica che il medico può trovarsi ad affrontare:

- a) Il minore è dotato di entrambi i genitori¹⁷ che sono tra loro concordi circa la scelta terapeutica: in tal caso il medico procede ad informarli entrambi e a raccogliere il loro consenso;
- b) Il minore è dotato di entrambi i genitori, ma essi non sono tra loro concordi sulla scelta terapeutica: il caso deve essere sottoposto dal Medico all'Autorità Giudiziaria¹⁸;
- c) Il minore è dotato di entrambi i genitori che però sono tra loro separati, divorziati, non più conviventi: generalmente l'affidamento rimane condiviso in capo ad entrambi i genitori, quindi il consenso deve essere espresso da entrambi e, in caso di disaccordo, il medico deve rivolgersi all'Autorità Giudiziaria. Il Tribunale può disporre che uno solo dei genitori abbia l'affidamento esclusivo: in tal caso può esprimere da solo il consenso per la trasfusione al figlio minore¹⁹.
- d) Il minore è dotato di entrambi i genitori, ma uno di essi è impedito a rendere il consenso perché incapace o assente: occorre verificare se l'altro genitore sia stato autorizzato dal Tribunale all'esercizio della potestà genitoriale in via esclusiva. In caso affermativo, il genitore esercente la potestà in via esclusiva potrà rendere da solo il consenso; altrimenti, occorre anche in questo caso che il medico si rivolga all'Autorità Giudiziaria;
- e) Il minore ha un solo genitore (in senso giuridico)²⁰: allora è sufficiente il consenso di questi;
- f) Il minore è privo di genitori: in tal caso il consenso è reso dal Tutore.

13 Art. 4: "*Deve essere comunicata ai pazienti la possibilità di effettuare, quando indicata, l'autotrasfusione e deve essere richiesto il consenso informato alla trasfusione di sangue ed emocomponenti ed alla somministrazione di emoderivati. Il consenso è espresso mediante sottoscrizione di apposita dichiarazione conforme al testo allegato al presente decreto, da unire alla cartella clinica (allegati 1 e 2)*"

14 Art. 11: "*Il ricevente la trasfusione di sangue o di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, preventivamente informato che tali procedure possono non essere comunque esenti da rischio, è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso o dissenso*".

15 Tale capacità naturale fonda la capacità di agire delle persone fisiche: la persona può esprimere il proprio volere solo se ha l'idoneità psicofisica a comprendere il contesto nel quale lo esprime e gli effetti del proprio volere.

16 L'interdizione è pronunciata con sentenza che viene resa nota tramite annotazione a margine dell'atto di nascita della persona interdetta. La sentenza di interdizione nomina il Tutore che, nel tempo, può cambiare. Nel momento in cui il Tutore presta il consenso, è tenuto a dichiarare in forza di quale provvedimento ha assunto l'ufficio e, se richiesto, ad esibire tale provvedimento.

17 È indifferente, per il tema che ci occupa, se i genitori siano o meno coniugati tra loro.

18 Si veda *infra*, par. 6

19 Prudenza nella compilazione della cartella clinica impone che il genitore dichiari in forza di quale provvedimento giurisdizionale ha ottenuto l'affidamento esclusivo del figlio.

20 Si tratta del caso in cui uno dei genitori biologici non abbia riconosciuto il figlio, oppure sia deceduto.

6. Il dissenso

L'eventualità che il pz maggiorenne rifiuti la cura è quella che maggiormente inquieta il medico ed è quella che apre un grave problema deontologico ed etico: il medico opera per la vita; il senso che egli assegna al trattamento sanitario rende incomprensibili le ragioni che possano spingere il pz a non volersi sottoporre a questo.

Per il giurista, si tratta di trovare un bilanciamento tra due diritti tra loro in evidente contrasto: il diritto alla vita e il diritto alla libertà del trattamento sanitario e all'autodeterminazione del pz maggiorenne. La giurisprudenza, anche a seconda dei momenti storici in cui ha affrontato il problema nonché a seconda delle condizioni cliniche del pz e delle ragioni che comportavano il dissenso, ha dato prevalenza talora all'uno talora all'altro principio.

Proprio in merito alle trasfusioni, il tema è stato affrontato relativamente ai Testimoni di Geova²¹: la giurisprudenza prevalente afferma che il sanitario è tenuto a rispettare il rifiuto del pz e che, ove lo trasfonda nonostante il dissenso, risponda penalmente²² e civilmente²³ per aver leso il diritto del pz all'autodeterminazione.

Quanto all'eventualità che il pz interessato alla trasfusione sia un minore: in tal caso, il diritto alla salute afferisce ad un soggetto che non è lo stesso da cui deve provenire il consenso o il dissenso alla trasfusione. Ciò comporta, per il medico, che il diritto alla vita sia da ritenersi in tal caso preminente, con la conseguenza che:

se vi è imminente pericolo di vita, effettua la trasfusione anche a fronte del dissenso dei genitori;

se non vi è pericolo di vita, e sussiste dissenso di uno solo dei genitori il medico deve rivolgersi al Giudice Tutelare per essere da questo autorizzato;

se non vi è pericolo di vita e sussiste dissenso di entrambi i genitori, il medico deve rivolgersi al Tribunale per i minori informando dall'esigenza sanitaria del minore e del rifiuto dei genitori a prestare il consenso, rimettendo quindi la questione all'Autorità giudiziaria.

Il rilievo giuridico del dissenso al trattamento sanitario è stato cristallizzato nell'art. 1 della Legge n. 219/2017, laddove nel quinto comma prevede: *"Ogni persona capace di agire ha il diritto di rifiutare, in tutto o in parte, con le stesse forme di cui al comma 4, qualsiasi accertamento diagnostico o trattamento sanitario indicato dal medico per la sua patologia o singoli atti del trattamento stesso"*.

21 L'interpretazione della Bibbia, secondo tale religione, vieta il contatto con il sangue e quindi vieta che il pz venga trasfuso.

22 Interessante in proposito l'ordinanza resa dal GIP presso il Tribunale di Tivoli nel febbraio 2016, secondo la quale l'inserimento dell'ago nel corpo del pz che abbia espresso un valido dissenso alla trasfusione, integra il reato di violenza privata.

23 Cfr. Cass. Civ. n. 4211/2007 che esclude nel caso concreto la sussistenza di responsabilità solo in ragione del fatto che il medico aveva eseguito la trasfusione in stato di necessità.

RE33

RISKS ASSOCIATED WITH DELAYED TRANSFUSION
Bolton-Maggs P.H.B., on behalf of the SHOT Steering Group,
Serious Hazards of Transfusion
Manchester, United Kingdom

Haemovigilance schemes have focused on adverse reactions and events in donors and recipients following transfusion of blood and its components. However, patients may also suffer adverse consequences if transfusion does not take place in a timely manner. The UK national patient safety agency (NPSA) was set up in 2001 to identify trends and patterns in patient safety problems through a national reporting and learning system (NRLS)¹. Hospitals were encouraged to report any unintended or unexpected incident that could have or did lead to harm. This scheme issued national warnings and alerts from sentinel events. Between 2005 and 2010 reports were received of 11 deaths and 83 incidents in which patients were harmed as a result of delayed provision of blood in an emergency. A "Rapid Response Report" (RRR) followed in October 2010² requiring immediate action by hospitals to be completed by April 2011, including review of major haemorrhage protocols (MHP) and instruction to report any incidents of death or harm from delays to the haemovigilance scheme, SHOT (Serious Hazards of Transfusion).

Hospitals were advised to review their local practices for requesting and obtaining blood in an emergency. This should include training and regular drills similar to those used in training for cardiac arrest calls. The protocol should be activated using an easily recognised trigger phrase, and a local team member nominated to co-ordinate communication. Hospital transfusion committees are recommended to review all incidents to ensure activation is appropriate and effective. Major haemorrhage packs (usually made up of 4 units of red cells with 4 units of fresh frozen plasma (FFP), and repeated including platelets in a second pack if necessary), are now advocated for management of severe bleeding on the basis of good results in military settings where the principle is early and adequate transfusion for major trauma. UK regional transfusion committees have undertaken several audits of major haemorrhage³. These local audits have shown that the majority of MHP calls in the civilian setting are not triggered by major trauma but by other serious bleeding events - particularly upper gastrointestinal bleeding, obstetric haemorrhage and vascular bleeding or surgery. Three years after the RRR not all hospitals had instituted dedicated telephone lines or drills for major haemorrhage. Within regions, hospitals have worked together to standardise their MHPs⁴. Overall, the use of the emergency pack use may result in significant wastage of FFP. A meta-analysis of plasma to red cell ratios in trauma has demonstrated that a ratio of 1:2 is as good as 1:1⁵. Analysis of 442 cases of major haemorrhage in trauma from 22 UK hospitals demonstrated that only 2% received optimal resuscitation within the first hour, and delivery of platelets and cryoprecipitate was slow or absent⁶. There is still work to do.

The SHOT haemovigilance scheme has collected transfusion incidents since 1996 and reports of delays or inadequate transfusion since publication of the RRR in 2010. Currently 100% UK National Health Service hospitals report to this scheme. Although the NPSA recommendation related only to emergency transfusion, the SHOT scheme will accept any report where the clinician noted "delay" that impacted on patient

care, for example delay resulting from reluctance to transfuse overnight despite clear clinical indications. This can result when guidelines (best not to transfuse at night unless essential) are inappropriately converted to "rules" e.g. "we never transfuse at night". Other SHOT-reportable adverse events contribute to delays such as sample mix-ups, poor labelling and ultimately such errors may lead to wrong components transfused including ABO-incompatible red cells.

Reports to SHOT of delayed transfusion have increased each year, from 2 in 2010, to 101 in 2016 with a total of 314 (age range birth to 100 years of age). These are seriously ill patients with a high mortality (109/314, 34.7%) and in some cases (26/109, 23.9%) this was related to the delayed transfusion. The majority of delays occurred in emergency situations. Many lessons have been learned. A death in 2011 resulted from inadequate transfusion after obstetric haemorrhage in a 34-year-old woman. In this instance 6 units of blood were available within 5 minutes of the MHP call, the bleeding was quickly controlled and the MHP stood down, but there was failure to recognise and correct the large volume haemorrhage that had occurred, compounded by shift changes and confusion over who was in charge. In two cases reported in 2013 junior doctors did not recognise and act on basic signs of haemorrhagic shock, resulting in death in one case and cardiac arrest followed by serious brain damage in the other.

Key features identified from these 314 cases included lack of knowledge about MHPs (when and how to trigger), but also serious errors: short cuts in procedures resulting in failure of correct identification of patients, poor sample labelling so that repeat samples were required, selection of wrong blood components and transfusion without the final bedside checks. Poor communication and understanding between clinical and laboratory staff contributed to delay when the laboratory staff were not informed that this was an emergency. Clinical staff need to be clear about, and state the urgency of transfusion; immediate, urgent or after standard sample processing, particularly where transfusion is urgent but the clinical situation did not warrant activation of the MHP. Delay resulted from poor handover where patients were transferred between departments and hospitals. A patient with acute myeloid leukaemia was admitted with a Hb of 40g/L, but the unit of blood prescribed in the emergency department was not administered for 28 hours because the ward and then specialist hospital to which he was transferred assumed that it had been given. There were unexpected lessons. A major bleeding event began during an interventional radiology procedure which revealed that none of the radiology medical or other staff knew about MHPs and none had received any transfusion training. Indeed, transfusion training was not included in the national training programme for interventional radiology. There were 2 unrelated incidents where the MHP was activated but fire alarms involving the laboratory meant no laboratory facilities were available. These reporters were put in touch with each other and shared their root cause analyses and solutions with benefit. Delays were also reported where Blood Services sent components (platelets or specially-selected red cells) to the wrong hospitals.

Patients who have irregular (non-ABO) red cell antibodies may experience delayed transfusion while compatible units are sourced locally or from remote Blood Centres. Transfusion laboratories should have a protocol for managing such patients in association with their consultant haematologists. The patient should not die from anaemia or bleeding and may need to

receive incompatible red cells with appropriate caution (close supervision of renal function and possible pre-emptive use of steroids or intravenous immunoglobulin). Haemolytic transfusion reactions may occur after use of emergency O D-negative units which are not suitable for everybody⁷; in particular, if a patient is known to have anti-c the transfusion staff will be able to provide appropriate units very quickly (O D-positive). The probability (estimated from a review of 14 studies) that a patient will develop an acute haemolytic transfusion reaction after receiving uncrossmatched units in an emergency was found to be 2/3,398, or less than 1/1,000, although 3.7% of patients had an identifiable antibody⁷. It is clear that further education and training is needed, particularly to ensure junior medical staff can recognise haemodynamic compromise and are facilitated to escalate to senior colleagues. The initiation and operation of MHPs will improve patient care because a structured approach can reduce panic and errors from cutting corners. However, to be effective, appropriate training and drills are required in all areas of medical and surgical practice. Transfusion laboratories must receive clear notification of urgent requests in order to prioritise their work and make available appropriate components, and must also be informed when the emergency is over and the MHP is stood down.

References

- 1) NRLS. The National Reporting and Learning Service - Seven steps to patient safety. Available at: www.nrls.npsa.nhs.uk/. Accessed on 05/03/ 2018.
- 2) NPSA. NPSA Rapid Response Report RRR017. The transfusion of blood and blood components in an emergency. Rapid Response Report [Internet]. 2010 21 February 2012. Available at: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=83659&p=4>. Accessed on 05/03/ 2018.
- 3) UK Regional Transfusion Committees website. <https://www.transfusionguidelines.org/uk-transfusion-committees/regional-transfusion-committees>. Accessed on 05/03/ 2018.
- 4) Major haemorrhage toolkit for NW Region of the UK. <https://www.transfusionguidelines.org/uk-transfusion-committees/regional-transfusion-committees/north-west/policies/massive-haemorrhage-toolkit>. Accessed on 05/03/ 2018.
- 5) Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury*. 2013; **44**:1693-9.
- 6) Stanworth S, Davenport R, Curry N et al. Mortality from trauma haemorrhage and opportunities for improvement in transfusion practice. *Br J Surg* 2016; **103**: 357-65.
- 7) Fiorellino J, Elahie AL, Warkentin TE. Acute haemolysis, DIC and renal failure after transfusion of uncross-matched blood during trauma resuscitation: illustrative case and literature review. *Transfus Med* 2018, DOI: 10.1111/tme.12513.

RE34

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL BAMBINO CON ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

Coluzzi S., per il GdL Patologia del Globulo Rosso-AIEOP
*UOS Immunoematologia Speciale, UOC Immunoematologia
e Medicina TrASFusionale Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico Umberto I-Sapienza Roma*

Introduzione

L'anemia emolitica autoimmune (AEA) è una condizione morbosa rara caratterizzata da emolisi mediata da anticorpi rivolti verso antigeni self eritrocitari, che si presenta con un'incidenza di 1-3 individui per 100.000/anno ed una mortalità di circa l'11%^{1,2}. Criteri diagnostici sono rappresentati, accanto all'anemia, di entità da lieve a molto grave, dai segni di laboratorio dell'iperemolisi e dall'aumento della quota reticulocitaria. L'AEA è una condizione patologica più rara in età pediatrica, essendo la sua incidenza stimata pari a circa 0,2 casi di individui di età inferiore a 20 anni/Milione/anno, e l'incidenza è maggiore nei primi 2-4 anni di età³. In età pediatrica l'AEA rappresenta la principale causa di emolisi acquisita da causa extraglobulare, ed è anche la più frequente citopenia autoimmune (dopo la trombocitopenia)¹. Considerando la mancanza di linee guida su tale rilevante argomento, sono state messe a punto delle Raccomandazioni sulla gestione del bambino affetto da AEA grazie all'iniziativa di un gruppo di lavoro, costituitosi all'interno dell'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica), che ha coinvolto oltre 20 centri di ematologia pediatrica, neonatologi, ed immunoematologi con esperienza specifica nella diagnostica dell'AEA, in particolare in età pediatrica. Il documento, consultabile sul sito dell'AIEOP, si compone di una parte generale, in cui è riportato lo stato delle conoscenze, ed una parte di raccomandazioni, scaturite dalla revisione della letteratura scientifica internazionale e dall'esperienza clinica, formulate in forma di enunciati. Tutto il documento è stato rivisto e discusso dall'intero gruppo di lavoro nel corso di riunioni e di Consensus Conference, nel corso delle quali sono state espresse opinioni, quantificate in una scala da 1 a 9 (1=non appropriato, 9=massimo dell'appropriatezza), ed è stato quindi calcolato il valore medio della votazione. È stato poi valutato il livello di concordanza tra i partecipanti rispetto ogni singolo enunciato (A=forte, B=moderato, C=disaccordo moderato, D=disaccordo forte).

Presentazione clinica

Da un punto di vista clinico, analogamente agli adulti, l'AEA del bambino può essere distinta in secondaria o primitiva a seconda se, al momento della diagnosi, si sia potuto dimostrare o meno la presenza di una patologia concomitante. Tra le forme secondarie ad altre patologie o condizioni, nei bambini sono frequenti le forme post-infettive o post-vaccinazioni, ma anche quelle che insorgono del decorso post-trapianto di cellule staminali ematopoietiche (incidenza circa 3-6%⁴⁻⁶, o in corso di neoplasie ematologiche e non, e in associazione a patologie del sistema immunitario, per le quali si raccomanda uno specifico approfondimento diagnostico (*GdR 4,9 B*). Da un punto di vista sierologico l'AEA può essere distinta in forme di tipo caldo, freddo, misto o bifasico, in relazione all'*optimum* termico dell'anticorpo patogenetico. La classe Ig dell'autoanticorpo determina anche il tipo prevalente dell'emolisi: le IgG soprattutto di tipo extra-vascolare attraverso il meccanismo

dell'ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), le IgM principalmente di tipo intra-vascolare. Il quadro di presentazione è spesso rilevante, richiedendo in molti casi l'ospedalizzazione del bambino; in una piccola percentuale di casi l'esordio dell'AEA può associarsi anche a stato soporoso, nel 60% dei casi circa è presente febbre, o viene riferita all'anamnesi nei 15-30 giorni precedenti.

Diagnosi

Si basa sull'effettuazione dell'emocromo e della conta reticulocitaria, sul dosaggio della bilirubina (totale e frazionata), dell'LDH, dell'aptoglobina, sull'esame delle urine. Seppur più frequentemente si assista ad un aumento della quota di reticulociti, in circa il 10% dei casi può verificarsi reticulocitopenia, per azione degli autoanticorpi sui precursori eritroidi, con apoptosi cellulare, soprattutto in associazione ad infezioni virali, in particolare il Parvovirus B 19⁷. Fondamentale per la dimostrazione degli autoanticorpi patogenetici è l'effettuazione dei test immunoematologici per evidenziare gli autoanticorpi e /o frazioni del Complemento sui globuli rossi. Il test dell'antiglobulina diretto (TAD) viene effettuato con il siero di Coombs polispecifico quindi, se positivo, o anche se negativo nei casi in cui si sospetti la natura immuno-mediata dell'emolisi, si raccomanda l'impiego di reagenti monospecifici anti-IgG e anti-C3d (*GdR 8,8-A*). Si raccomanda di identificare la specificità dell'autoanticorpo presente sui globuli rossi mediante test di eluizione (*GdR 8,7-A*). Deve poi essere considerata la possibilità, seppur rara, che l'AEA sia causata da anticorpi di classe IgA, non evidenziabili con il siero di Coombs (anti-IgG+anti-C3d); pertanto, in caso di TAD negativo, escluse altre cause di emolisi, si raccomanda di effettuare il TAD anche con l'antisiero monospecifico anti-IgA (*GdR 8,7-B*). Il TAD può risultare negativo (in circa l'11% delle AEA)⁸ per diverse ragioni, legate alle caratteristiche degli anticorpi coinvolti e delle metodiche impiegate, ed è pertanto essenziale, per poter confermare o escludere un sospetto di AEA, effettuare anche un accurato studio del siero (*GdR 8,7-A*), che va cimentato con eritrociti del paziente ed eritrociti omologhi, anche trattati con enzimi proteolitici, a differenti temperature di incubazione: 4 °C, 20°C e, a 37 °C, in fisiologica e mediante test dell'antiglobulina indiretto (TAI). Inoltre, soprattutto nei bambini e nei giovani adulti, è necessario effettuare anche il test di Donath-Landsteiner per ricercare l'eventuale presenza dell'emolisina bifasica. In questo modo è possibile inquadrare l'AEA sotto il profilo sierologico in AEA di tipo caldo, freddo, misto e bifasico.

Terapia

La terapia steroidea rimane la terapia di prima linea per l'AEA di tipo caldo, essendo la risposta al trattamento pari a circa l'80%. La terapia iniziale prevede l'uso del prednisone per os (1-2 mg/Kg/die in 2-3 somministrazioni) (*GdR 8,8-B*) e, nei casi responsivi, va protratta per 4 settimane (*GdR 8,6-B*), quindi gradatamente ridotta del 20-25% nell'arco di circa sei mesi (*GdR 7,8-C*). L'uso di metilprednisolone e.v. può essere riservato ai casi con scarsa compliance alla terapia per os o nei casi più gravi per stabilizzare il paziente (*GdR 7,9-B*). Non è invece raccomandato l'uso degli steroidi ad alte dosi (*GdR 7,1-D*). Le Ig ad alte dosi in associazione alla terapia steroidea sono riservate ai casi in grave pericolo di vita (*GdR 7,8-B*), o di impellente necessità ad effettuare un intervento chirurgico. In caso di AEA fredda la terapia principale consiste

nella cura della patologia di base: la terapia farmacologica è indicata nelle forme primitive, trasfusione-dipendenti (*GdR 8,2-B*). L'anticorpo monoclonale anti-CD20 (Rituximab) nelle AEA di tipo freddo si è dimostrato efficace e ben tollerato, e rappresenta attualmente, nei casi più gravi, la prima scelta terapeutica (*GdR 8,0-C*), mentre i corticosteroidi non sono raccomandati (*GdR 6,9-D*). L'emoglobinuria parossistica a frigore, sostenuta dalla emolisina bifasica di Donath-Landsteiner, è quasi sempre autolimitante, pertanto la terapia consiste nella gestione dell'emolisi e nel trattamento della patologia di base, quasi sempre di natura infettiva. Nelle forme di tipo misto la terapia prevede l'impiego dei corticosteroidi; purtroppo queste forme vanno spesso incontro a riacutizzazione e tendono a cronicizzare. Nelle forme di AEA resistenti o in recidiva trova indicazione l'anti-CD20 (*GdR 8,6-B*)⁹. La splenectomia va considerata una terapia di terza linea (*GdR 7,2-C*), e andrebbe differita nei bambini di età inferiore a 5 anni (*GdR 7,9-D*). Altri farmaci (ciclofosfamide ad alte dosi, ciclosporina, micofenolato, azatioprina) possono essere presi in considerazione per la terapia di terza linea, o anche al fine di poter ridurre il dosaggio dello steroide in pazienti con buona risposta, seppur non completa, dopo terapia di prima linea, che presentino gravi effetti collaterali del trattamento steroideo.

Terapia trasfusionale

I pazienti affetti da AEA possono presentare un'anemia di gravità tale da rendere assolutamente necessario il ricorso alla trasfusione di concentrati eritrocitari; tuttavia il quadro sierologico può essere talmente eclatante da rendere pressoché impossibile il reperire sangue compatibile. Inoltre la forte agglutinazione che si manifesta nei test pre-trasfusionali e nelle prove di compatibilità potrebbe mascherare la presenza di alloanticorpi prodotti dal paziente. La letteratura mostra un'incidenza di alloimmunizzazione nei pazienti con AEA fino al 32%¹⁰⁻¹². Tali alloanticorpi, non identificati, possono esacerbare l'emolisi già in atto nel paziente. Inoltre la trasfusione potrebbe rappresentare un'ulteriore condizione di rischio per l'alloimmunizzazione, considerata l'iperreattività immunologica del paziente con AEA. Pertanto la trasfusione di emazie nel paziente affetto da AEA non deve essere effettuata se non in presenza di compromissione dei parametri vitali (*GdR 8,5-C*). Nel caso in cui si decida di trasfondere, deve essere assolutamente evitato il carico trasfusionale: piccoli volumi (3-5 mL/Kg) sono sufficienti per alleviare la sintomatologia clinica e le possibili complicanze (*GdR 8,6-B*); i concentrati eritrocitari impiegati per la trasfusione devono essere leucodepleti, preferibilmente pre-storage (*GdR 8,8 A*). L'infusione di concentrati eritrocitari deve essere effettuata lentamente e sotto stretta vigilanza e comunque entro l'intervallo massimo consentito di 4 ore (*GdR 8,5-B*). In considerazione delle difficoltà interpretative dei test pre-trasfusionali si raccomanda di inviare tempestivamente alla struttura trasfusionale i campioni di sangue del paziente, al fine di una corretta attribuzione del fenotipo eritrocitario ed effettuazione degli studi necessari per dimostrare, se il caso, eventuali alloanticorpi mascherati dagli autoanticorpi (*GdR 8,5-B*). Per migliorare l'efficacia terapeutica della trasfusione e prevenire l'alloimmunizzazione eritrocitaria si suggerisce di effettuare una tipizzazione eritrocitaria estesa, comprendente almeno gli antigeni: C, c, D, E, e, K, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, S, s, preferibilmente con metodica molecolare. La tipizzazione eritrocitaria estesa consente di effettuare un "perfect match" (*GdR 8,6-B*).

Follow-up

I bambini con AEA post-infettiva a rapida risoluzione non necessitano di follow-up a lungo termine (*GdR 7,4-D*). Negli altri casi, soprattutto per la stretta associazione tra citopenie immunologiche e patologie autoimmuni, è opportuno attuare uno specifico programma di monitoraggio. Un attento monitoraggio è essenziale inoltre al fine di controllare la tossicità e le complicanze secondarie all'assunzione della terapia immunosoppressiva, talvolta invalidanti, a carico del sistema osteomuscolare ed endocrino³. Il trattamento con anti-CD20 richiede un monitoraggio volto a vigilare sulla possibile insorgenza di processi infettivi o sulla riattivazione di infezioni virali, così come nel paziente splenectomizzato, in cui, in aggiunta ad un attento monitoraggio, è necessario attuare misure di profilassi anti-infettiva.

Riferimenti bibliografici

- 1) Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; **116**: 1831-8.
- 2) Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; **99**: 1547-54.
- 3) Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune haemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; **96**: 655.
- 4) Chen FE, Owen I, Savage D, et al. Late onset haemolysis and red cell autoimmunisation after allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 1997; **19**: 491-5.
- 5) Drobyski WR, Potluri J, Sauer D, Gottschall JL. Autoimmune hemolytic anemia following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996; **17**: 1093-9.
- 6) O'Brien TA, Eastlund T, Peters C, et al. Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. *Br J Haematol*. 2004; **127**: 67-75.
- 7) Van De Loosdrecht AA, Hendriks DW, Blom NR, et al. Excessive apoptosis of bone marrow erythroblasts in a patient with autoimmune hemolytic anaemia with reticulocytopenia. *Br J Haematol*. 2000; **108**: 313-5.
- 8) Petz LD, Garratty G. *Immune hemolytic anemias*. New York: Churchill Livingstone, 2004.
- 9) Morselli M, Luppi M, Potenza L, et al. Mixed warm and cold autoimmune hemolytic anemia: complete recovery after 2 courses of rituximab treatment. *Blood* 2002; **99**: 3478-9.
- 10) Branch DR, Petz LD. Detecting alloantibodies in patients with autoantibodies. *Transfusion* 1999; **39**: 6-10.
- 11) Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, et al. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management *Transfusion* 2002; **42**: 1435-41.
- 12) Coluzzi S, De Nicolò MC, Arista MC, et al. Anemia emolitica autoimmune: aspetti sierologici e clinici in 596 pazienti. *Il Servizio Trasfusionale* 2009; **4**: 6-17.

RE35
TROMBOCITOPENIE AUTOIMMUNI: DIAGNOSI E GESTIONE CLINICA

Santoro C.

*Dipartimento Biotecnologie Cellulari ed Ematologia,
Università "La Sapienza", Roma*

Le trombocitopenie autoimmuni, primitive o secondarie, sono delle patologie caratterizzate da una riduzione isolata del numero delle piastrine ($<100.000/\text{mm}^3$), in presenza o assenza di sintomatologia emorragica, prevalentemente muco-cutanea. I meccanismi fisiopatologici auto immunitari che sono alla base di tale patologia coinvolgono sia un'augmentata distruzione periferica delle piastrine stesse da parte degli organi emocateretici, sia una riduzione della produzione di piastrine da parte dei megacariociti. La diagnosi della trombocitopenia immune primitiva (pITP) è ancora ad oggi una diagnosi di esclusione. Sono molte infatti le patologie che devono essere escluse perché causative di una piastrinopenia secondaria: infezioni, malattie auto immuni, malattie epatiche, piastrinopenie familiari e coagulopatie emorragiche, neoplasie ematologiche e non ematologiche. Per quanto riguarda la gestione clinica, vi sono delle specifiche indicazioni sul come e quando iniziare un trattamento. Infatti, alcuni pazienti non necessiteranno mai di terapia, altri dovranno essere sottoposti a più linee di trattamento. Ad oggi nel paziente adulto la terapia di prima linea è a base di cortisonici. In assenza di risposta o in presenza di una recidiva di malattia, ci può essere la necessità di prendere in considerazione una terapia di seconda linea. La scelta del trattamento di seconda linea dovrà tenere in considerazione una serie di fattori correlati alla patologia stessa e alle caratteristiche del paziente. Negli ultimi 10-15 anni l'armamentario terapeutico si è arricchito di nuovi farmaci. Pertanto, accanto all'intervento di splenectomia, tuttora presidio terapeutico importante, troviamo il Rituximab, o gli agonisti del recettore della trombopoietina. Compito del clinico, è quello di scegliere l'approccio terapeutico più adatto per ogni singolo paziente al fine "ritagliare" una terapia personalizzata che abbia una massima efficacia e minimi effetti collaterali e che quindi migliori effettivamente la qualità di vita delle persone affette da pITP.



RE36
PATIENT BLOOD MANAGEMENT AS A STANDARD OF CARE

Shander A.

Department of Anesthesiology, Critical Care and Hyperbaric Medicine, Englewood Hospital and Medical Center and TeamHealth Research Institute, Englewood, NJ, United States of America

The pace of progress in the field of medicine has been staggering with new frontiers being reached and newer horizons being opened every day. Thanks to the advancement in technologies such as genomics and proteomics, we are gaining a far better understanding of the pathophysiological basis of diseases, with the development of many safer, more effective and targeted therapies within grasp. While transfusion medicine should be no exception to this general trend, improving the transfusion practices has been somewhat more complicated as the relationship between humans and blood has often been emotional and mixed with myths throughout the history of many cultures and civilizations¹. Nonetheless, there is no doubt that this discipline has gained in both knowledge and safety despite some lagging.

Patient Blood Management (PBM) is defined as "the timely application of evidence-based medical and surgical concepts designed to maintain hemoglobin concentration, optimize hemostasis and minimize blood loss in an effort to improve patient outcome [What is PBM? From the Society for the Advancement of Blood Management (SABM), available at <http://www.sabm.org/>]¹. As described in the definition, Patient Blood Management underscores a fundamental shift from a product-centered approach to a patient-centric approach. In this concept, allogeneic blood transfusion is not viewed as the treatment of default for anemic or bleeding patients, but one among many treatment modalities that should be weighed based on its merits - potentials risks and benefits - for the individual patient in the context of other alternatives².

At the heart of the matter is the diagnosis and management of patients with anemia. Anemia remains a global health issue. It is estimated that one out of every three to four human beings across the world meets the WHO definition of anemia (hemoglobin <13 g/dL in adult men and 12 g/dL in adult nonpregnant women). Anemia is often multifactorial and various causes including nutritional deficiencies (iron, vitamin B12 and folic acid), inflammatory processes and blood loss (acute or chronic) usually play a role to some degree. The overall prevalence of anemia in surgical patients is believed to be higher than general population³. The omnipresent nature of anemia and the assumption that a quick and easy treatment is always available (blood transfusion) might lead some to think it is a simple and even acceptable condition. This notion lacks validity because anemia is not just a simple laboratory diagnosis and certainly not a so-called innocent bystander⁴.

The pernicious nature of anemia has been documented in numerous studies over the years, with more evidence continuing to emerge. A recent meta-analysis summarized the effects of anemia on the surgical population and concluded that it was associated with an increase in mortality, acute kidney injuries, strokes, and myocardial infarctions. These issues may be the result of the anemia as an independent risk factor that can be compounded by the underlying causes of the anemia as well as the risks associated with the treatments given for anemia⁵.

For years, blood transfusion has been, and continues to be, the default treatment of anemic surgical patients. Its seemingly innocuous (perhaps even "sacred") nature, perceived availability, assumed low cost, ease of ordering, and the ability to observe the treatment effect immediately in terms of increased hemoglobin level have all contributed to its widespread use. Allogeneic blood transfusion has become the most commonly performed procedure in the hospitals in the United States⁴. Nonetheless, few physicians will argue against the statement that blood transfusions carry certain risks. The evidence for the harmful effects of allogeneic blood transfusion is indeed overwhelming. Several studies have shown that the patients who are transfused often have worse outcomes, including increased risk of mortality, morbidities (including stroke, renal injury, atrial fibrillation, thromboembolic events, infections, respiratory failure, and prolonged need for ventilatory support), and prolonged hospital stay. The proposed reasons for harmful effects of blood are many, but one key consideration is that allogeneic blood transfusion is a live tissue transplant with far-reaching immunologic and inflammatory effects⁴.

Several randomized controlled trials have shown that more restrictive transfusion strategies are safe and effective in various patient population compared with more liberal use of blood. In a recent Cochrane meta-analysis by Brunskill and colleagues, data from 2,722 patients undergoing surgery for hip fracture from 6 trials comparing liberal transfusion strategies (usually target hemoglobin threshold of 10 g/dL) versus restrictive transfusion strategies (8 g/dL hemoglobin threshold) were pooled and analyzed. Despite a large number of patients having a history of cardiovascular disease, there was no significant difference in postoperative mortality between the liberal and restrictive transfusion strategies, a finding that casts doubt on the justification of liberal use of transfusion in these high-risk patients. These findings are supported by other recent trials in surgical populations, including those with higher baseline risk⁴. Most of the salient debate in the literature centers on the benefits/risk ratio of blood component therapy. Besieged with repeated studies on restrictive vs. liberal transfusion, the clinician is left with only one treatment modality for the patient, with the key question remaining whether to transfuse at hemoglobin level X or Y. By centering on transfusion, other more effective or less risk-associated therapies are ignored. This is problematic, as transfusions may prove to be associated with risks higher than those posed by the anemia, especially if there is no clinical or physiological justification for transfusion⁵.

There is growing body of research evidence supporting that the successful implementation of PBM reduces perioperative blood loss and transfusion needs, perioperative morbidity, mortality, length of hospital stay and costs⁶. In a before-and-after study, implementation of a PBM program in cardiac surgery service was associated with approximately 25% reduction in blood loss, and 50% reduction in RBC transfusion rates (and similar reduction in rate of transfusion of other blood components). On the other hand, the length of hospital stay decreased by 15% and the direct cost of care decreased by about 8.5%, while clinical outcomes such as mortality remained unaffected. In another prospective multicenter before-and-after study on around 130,000 surgical inpatients, transfusion rates in the pre- and post-PBM periods were 6.53% and 6.34%, while the mean number of units of blood transfused per patient reduced significantly from 1.21 before implementing PBM to 1.0 after implementing the PBM program. Following implementation

of the PBM program, incidence of acute renal failure also decreased from 2.39% to 1.67%².

While more studies are needed to better characterize the real-world impact of PBM programs on clinical outcomes, the available evidence supports the value of PBM strategies as part of standard care, and this view is increasingly supported and endorsed by professional societies and organizations as well as national and international health care policy makers including the World Health Organization².

Following the WHO's adopting of resolution WHA63.12, which served as a global endorsement of PBM, the U.S. Department of Health and Human Services appointed the Advisory Committee on Blood and Tissue Safety and Availability to provide recommendations on implementing PBM; unfortunately, they have yet to be put into effect⁷. On another front, the Joint Commission has been working on developing performance measures for PBM programs since 2005 and more recently updated them to relate to electronic health records⁸. The Society for the Advancement of Blood Medicine and the AABB have also published clinical standards for PBM programs. However, efforts to integrate these standards need to be amplified⁹.

Despite the demonstrated and purported benefits of PBM, many barriers and challenges limit translation of PBM guidelines into clinical practice. Some include lack of knowledge (e.g., staff members are not aware of the latest discoveries and new guidelines; imprudent practice is endorsed by common misconceptions), lack of interdisciplinary commitment (e.g., many patients have contact with different clinicians from different departments with different opinions about the "best treatment"; resistance from hospital's "culture"), lack of resources (e.g., limited staff with limited time; hospital administrators need to invest initially before saving money), and fear of the "unknown" (e.g., PBM may initially "cut down" jobs in blood donor service or transfusion medicine). Strategies for overcoming the hurdles associated with incorporating guidelines into clinical practice often include the use of multimodal "care bundles"⁶.

The "bundle" concept, as firstly defined by the Institute for Healthcare Improvement (Cambridge, MA) in 2001, refers to "a straightforward set of evidence-based interventions for a defined patient population that, when implemented together, will result in significantly better, more penetrating and sustainable outcomes than when implemented individually". Similar to the bundle approach, a few nationwide health care quality change initiatives were launched recently to overcome the barriers. For example, the National Blood Authority of Australia has published a "National Patient Blood Management Guidelines Implementation Strategy" recommending the use of a multifaceted approach with several tools to support the implementation of PBM and the appropriate transfusion practices. In the UK, PBM has recently become a quality improvement process initiated by the transfusion service NHS Blood and Transplant. The Consumers, Health and Food Agency of the European Commission has initiated the developing of a European Guide on Good Practices for Patient Blood Management, focusing on the methodology of how and not primarily of what to implement in terms of clinical modalities. This also includes the application of proven change management methodologies for overcoming the often deeply embedded cultural and institutional hurdles of behavior-based medicine. However, it is also important to have a more clinical/technical template of what can be implemented and

to identify low hanging fruit in doing this, which is at the core of this approach of PBM bundles⁶.

Therefore, the PBM "bundle" approach, which incorporates individual, low-threshold stepwise selection of the most feasible measures, depending on local cultural conditions, may serve as a new concept of "how to implement PBM." It should enable PBM's patient-centered approach to be delivered in a way that is also hospital centered and, therefore, compatible with each institution. The institution's initial success should drive further motivation and activities in the field of PBM⁶.

References

- 1) Shander A, Hofmann A, Isbister J, Van Aken H. Patient blood management--the new frontier. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; **27**: 5-10.
- 2) Shander A, Javidrooz M, Lobel G. Patient Blood Management in the Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev.* 2017; **31**: 264-71.
- 3) Shander A, Javidrooz M. The patient with anemia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; **29**: 438-45.
- 4) Shander A, Lobel GP, Javidrooz M. Anesthesia for Patients with Anemia. *Anesthesiol Clin.* 2016; **34**: 711-30.
- 5) Shander A, Friedman T. The Yin and Yang of Blood Transfusion. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2017; **45**: 122-3.
- 6) Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev.* 2017; **31**: 62-71.
- 7) Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA) Update. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services. August 2011.
- 8) Electronic patient blood management performance measures [Internet]. Washington (DC): The Joint Commission; Available at: http://www.jointcommission.org/electronic_clinical_quality_measures_for_patient_blood_management/. Accessed cited February 2015.
- 9) Shander A, Isbister J, Gombotz H. Patient blood management: the global view. *Transfusion* 2016; **56** (Suppl 1): S94-S102.

RE37

IL RUOLO DELL'ANESTESISTA IN UN PROGRAMMA DI PBM

Pavesi M.

IRCCS Policlinico S. Donato - S. Donato Milanese (MI)

Il Patient Blood Management (PBM) rappresenta un percorso di cura rivolto al raggiungimento del miglior *outcome* per il paziente¹. Questo scopo può essere ottenuto neutralizzando tutti i fattori prevedibili che possono rappresentare un rischio di complicità². Anemia, sanguinamento e trasfusioni contribuiscono ad un peggioramento dell'*outcome* del paziente chirurgico³. La realizzazione di un programma PBM richiede quindi l'introduzione nella pratica clinica quotidiana di condizioni di assistenza e di cura ottimali⁴. L'intervento chirurgico rappresenta un insulto all'integrità del nostro corpo e come tale determina due conseguenze: dolore e perdita di sangue. L'interesse e l'impegno verso la gestione del dolore postoperatorio ha ormai portato al suo controllo pressoché completo. La perdita di sangue rimane invece ancora una costante che caratterizza tutti gli interventi chirurgici⁵. Per questo motivo l'ottimizzazione delle capacità coagulative e la minimizzazione delle perdite ematiche perioperatorie rappresentano le principali soluzioni che possono migliorare il decorso postoperatorio. Al raggiungimento di tale scopo partecipano sia il chirurgo che l'anestesista. Il chirurgo può prediligere tecniche di minima invasività e traumaticità che minimizzano le perdite e velocizzano i tempi chirurgici.

L'anestesista, attraverso un monitoraggio affidabile, ha l'opportunità di valutare accuratamente l'adeguatezza del trasporto di ossigeno ai tessuti e riconoscere i limiti di tollerabilità del paziente⁶. Questo consente di porre un'indicazione più appropriata alla decisione trasfusionale⁷ ma soprattutto aiuta a creare condizioni che migliorano tale distribuzione. Attraverso il controllo di parametri vitali e il mantenimento di omeostasi termica, volemica e di circolo è possibile migliorare le performance degli organi deputati al compenso di tale funzione⁸⁻¹⁰.

Durante l'intervento l'anestesista viene coinvolto nel garantire la massima conservazione del patrimonio ematico sia sotto l'aspetto quantitativo che qualitativo¹¹⁻¹³. L'adozione di strategie di *blood conservation* come l'emodiluzione normovolemica¹⁴⁻¹⁵, l'emorecupero perioperatorio¹⁶, l'ipotensione controllata¹⁷⁻²¹ e l'impiego di antifibrinolitici²² consentono di raggiungere tale obiettivo.

Infine la competenza e l'esperienza dell'anestesista in ambito chirurgico può agevolare il compito del consulente ematologo che, chiamato a gestire il paziente chirurgico preoperatoriamente, deve considerare non solo un'eventuale condizione anemica bensì l'andamento del contenuto di emoglobina durante tutto il percorso perioperatorio^{23,24}. Il suo obiettivo sarà quindi quello di creare condizioni di ottimizzazione del contenuto di emoglobina considerando le variazioni che subirà a seguito dell'intervento^{25,26}. In tutto questo può essere utile l'impiego dell'MSBOS come indicatore predittivo del rischio trasfusionale e quindi della necessità di adozione di una preparazione del paziente^{27,28}. Ma soprattutto la creazione di un database chirurgico consentirà la realizzazione di linee predittive che indicheranno quali pazienti trattare e come ottimizzare il loro livello di Hb per evitare che nel decorso postoperatorio si raggiungano livelli trigger. Con l'implementazione di un programma PBM l'attenzione ad evitare i fattori di rischio trasfusionale e ad adottare le soluzioni

cite precedentemente favoriranno un'evoluzione dei risultati che sarà valutabile e analizzabile attraverso i dati raccolti²⁹. Il duplice vantaggio di questa pratica sarà quello di valutare la reale efficacia delle metodiche applicate nella propria realtà ospedaliera^{30,31} e quella di confrontarsi con altri per favorire uno scambio positivo di crescita³²⁻³⁴.

L'obiettivo di un programma di PBM è quello di favorire l'*outcome* del paziente chirurgico e l'indicatore della sua efficacia non è il calo delle trasfusioni, ma la frequenza con cui l'anemia si manifesta nel periodo postoperatorio⁴.

Riferimenti bibliografici

- 1) Murphy MF, Goodnough LT. The scientific basis for patient blood management. *Transfus Clin Biol* 2015; **22**: 90-6.
- 2) Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, et al. Association Between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery. *Am J Med* 2016; **129**: 315-23.
- 3) Farmer SL, Towler SC, Leahy MF, Hofmann A. Drivers for change. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; **27**: 43-58.
- 4) Shander A, Roy RC. Postoperative Anemia: A Sign of Treatment Failure. *Anesth Analg* 2016; **122**: 1755-9.
- 5) Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, et al. Prepare: The prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2015; **32**: 160-7.
- 6) Habler OP, Messmer KFW. The Physiology of Oxygen Transport. *Transfus Sci* 1997; **18**: 425-35.
- 7) Harrison MJ, Yoon SY. Modeling the decision to transfuse in the operating room: clinical judgement surrounding transfusion. *TATM* 2006; **8**: 5-13.
- 8) Standard monitoring in Anesthesia. Available at: http://www.siaarti.it/SiteAssets/Ricerca/Standard-per-il-monitoraggio-in-Anestesia/linee_guida_file_43.pdf
- 9) Perioperative normothermia. Available at: <http://www.siaarti.it/Ricerca/buone-pratiche-cliniche-siaarti-normotermia-perioperatoria.aspx>.
- 10) Fluids management and perioperative hemodynamic in high risk patient. Available at: http://www.siaarti.it/SiteAssets/Ricerca/buone-pratiche-cliniche-SIAARTI-gestione-fluidi-ed-emodinamica-nel-paziente-ad-alto_rischio/Buone%20Pratiche%20Cliniche%20SIAARTI%20-%20HD%20e%20Fluidi.pdf.
- 11) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; **34**: 332-95.
- 12) Klein AA, Arnold P, Bingham RM, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives. *Anaesthesia* 2016; **71**: 829-42.
- 13) Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, et al. Spanish Consensus statement on alternatives to allogenic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". *Blood Transfus* 2013; **11**: 585-610.
- 14) Zhou X, Zhang C, Wang Y, et al. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for minimizing allogenic blood transfusion: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2015; **121**: 1443-55.
- 15) Grant MC, Resar LMS, Frank SM. The efficacy and utility of acute Normovolemic Hemodilution. *Anesth Analg* 2015; **121**: 1412-14.
- 16) Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Library*, 2010, Issue 3.
- 17) Freeman AK, Thorne CJ, Gaston CL, et al. Hypotensive Epidural Anesthesia Reduces Blood Loss in Pelvic and Sacral Bone Tumor Resections. *Clin Orthop Relat Res* 2017; **475**: 634-40.
- 18) Paul JE, Ling E, Lalonde C, Thabane L. Deliberate hypotension in orthopedic surgery reduces blood loss and transfusion requirements: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth* 2007; **54**: 799-810.
- 19) Badiola IJ, Liu J, Neuman MD. Deliberate Hypotension for Hip Arthroplasty: Still More Questions Than Answers. *Anesth Analg* 2016; **122**: 15-16.
- 20) Brady K, Hogue CW. Intraoperative Hypotension and Patient Outcome Does "One Size Fit All?". *Anesthesiology* 2013; **119**: 495-7.
- 21) Walsh M, Devreux PJ, Garg AX, et al. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthesiology* 2013; **119**: 507-15.
- 24) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Library* 2011, Issue 1.
- 23) Gonzalez-Porras JR, Colado E, Conde MP, et al. An individualized pre-operative blood saving protocol can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the need or transfusion in elective total hip or knee arthroplasty. *Transfus Med* 2009; **19**: 35-42.
- 24) Nelson CL, Fontenot HJ, Flahiff C, Stewart J. An Algorithm to Optimize Perioperative Blood Management in Surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1998; **357**: 36-42.
- 25) Grant MC, Whitman GJ, Savage WJ, et al. Clinical predictors of postoperative hemoglobin drift. *Transfusion* 2014; **54**: 1460-8.
- 26) Scott DA, Tung HMA, Slater R. Perioperative Hemoglobin Trajectory in Adult Cardiac Surgical Patients. *JECT*. 2015; **47**: 167-73.
- 27) Jo KI, Shin JW. Can Maximum Surgical Blood Order Schedule Be Used as a Predictor of Successful Completion of Bloodless Surgery? *Ann Lab Med* 2013; **33**: 116-20.
- 28) Rinehart JB, Lee TC, Kaneshiro K, et al. Perioperative blood ordering optimization process using information from an anesthesia information management system. *Transfusion*. 2016; **56**: 938-45.
- 29) Frank SM, Resar LMS, Rothschild JA, et al. A novel method of data analysis for utilization of red blood cell transfusion. *Transfusion* 2013; **53**: 3052-9.
- 30) Cohn CS, Welbig J, Bowman R, et al. A data-driven approach to patient blood management. *Transfusion* 2014; **54**: 316-22.
- 31) Hayn D, Kreiner K, Kastner P, et al. Data Driven Methods for Predicting Blood Transfusion Needs in Elective Surgery. *Health Informatics Meets eHealth G. Schreier et al. (Eds.) © 2016. Published online with Open Access by IOS Press.* doi:10.3233/978-1-61499-645-3-9.
- 32) Hicks CW, Frank SM, Wasey JO, et al. A novel means of assessing institutional adherence to blood transfusion guidelines. *Am J Med Qual* 2015; **30**: 584-90.
- 33) Maki T. Optimizing blood usage through benchmarking. *Transfusion* 2007; **47**: 145S-8S.
- 34) Hayn D, Kreiner K, Ebner H, et al. Development of Multivariable Models to Predict and Benchmark Transfusion in Elective Surgery Supporting Patient Blood Management. *Appl Clin Inform*. 2017; **14**: 617-31.

RE38

TRANSFUSION ALTERNATIVES: FUTURE PERSPECTIVES

Migliaccio A.R.^{1,2}

¹Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine and Tisch Cancer Institute, Ichan School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ²Department of Biomedical and Neuromotorial Sciences, DIBINEM, University of Bologna, Bologna, Italy

Blood transfusion represents the first form of cell therapy to enter into clinical use and has played a major role in the development of advanced therapies for genetic form of anemia (that would be otherwise lethal) and for cancer and makes it feasible to perform the extensive surgical procedures developed by modern medicine. In developed countries the blood supply is adequate and sporadically even in excess. However, difficulties exist to finding blood for alloimmunised patients and for patients with rare blood phenotypes. In addition, the human population is progressively ageing. Changes in age affect the blood supply by both increasing demand and reducing donation. It is predicted that if the human population continues to age at the current pace, blood will become scarce by 2050¹. These considerations establish the need to develop techniques for generation of cultured red blood cells (cRBCs) as transfusion products.

The proof-of-principle in animal models² and the first-in-man administration of cRBCs³ have raised great excitement that cultured cRBCs may be used for transfusion in the near future. One of the most compelling issues related to production of cRBC, however, is the identification of the stem cell sources suitable for their generation. In this regard, the field is experiencing a dichotomy that reflects the two souls of transfusion medicine: On one hand, its outstanding tradition in developing clinical grade procedures is inspiring clinical trials that are assessing feasibility and safety of products derived from primary sources currently discarded (leuko-reduction products and low-volume cord blood). On the other hand, the perception that "canonical" transfusion studies with primary sources would be received poorly by high impact journals is determining that research funding is almost exclusively dedicated to the development of products using genetic engineering approaches (differentiation of induced pluripotent stem cells, direct and forward programming of fibroblasts, etc). This presentation will review the state of the art of the field in order to promote discussion on how to conciliate the clinical and scientific needs of the field.

References

- 1) Ali A, Auvinen MK, Rautonen J. The aging population poses a global challenge for blood services. *Transfusion* 2010; **50**: 584-8.
- 2) Hiroshima T, Miharada K, Sudo K, et al. Establishment of mouse embryonic stem cell-derived erythroid progenitor cell lines able to produce functional red blood cells. *PLoS One* 2008; **3**: e1544.
- 3) Giarratana MC, Rouard H, Dumont A, et al. Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. *Blood* 2011; **118**: 5071-9.

RE039

PRODUZIONE DEGLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE: STANDARD DI PROCESSO E DI PRODOTTO

Strada P.

Struttura Trasfusionale, Azienda Universitaria Ospedaliera, Ospedale "San Martino", Genova

L'attenzione internazionale sul possibile uso di emocomponenti ad uso non trasfusionale si deve a Marx, con il famoso articolo pubblicato nel 1998 (*Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts*). Da allora, dapprima in Italia, si è avviata una entusiasmante stagione di studi e di applicazioni cliniche di questi prodotti tanto che un noto magazine internazionale li aveva indicati come una delle 10 aspettative più importanti del II millennio. Nonostante siano passati quasi 20 anni si sta ancora discutendo su standard di processo e di prodotto. Questo apparente *gap* è dovuto in grandissima parte a quattro problemi principali che riguardano l'uso dei *growth factor* piastrinici:

- nella stragrande percentuale dei pazienti si preparano prodotti autologhi;
- il grandissimo numero di *device* finalizzati alla produzione di "concentrati piastrinici";
- la produzione fatta da personale non specializzato, spesso senza alcun CdQ;
- l'utilizzo nelle più svariate condizioni cliniche, nella stragrande maggioranza dei casi senza documentare una vera e propria verifica di efficacia o di fallimento della terapia.

Mentre per la terapia trasfusionale tradizionale l'autotrasfusione è stata praticamente abbandonata, per l'uso topico prodotto percentualmente più usato è il Concentrato Piastrinico (CP) autologo. Questo fatto, insieme all'enorme variabilità del prelievo di partenza, ha fatto sì che vengano utilizzati dei CP con una conta di piastrine totali molto variabile. Solo a titolo di esempio ricordo che, in alcuni SIT, si producono CP in aferesi, processando 2 o 3 Litri di sangue e concentrando il prodotto, mentre in un innumerevole numero di casi, che sfuggono a qualsivoglia controllo, i Clinici preparano direttamente il CP da 1 o provette da 10 mL di sangue intero. Ne consegue che la concentrazione finale dei prodotti varia da oltre 2.000.000 plt/mL, nella preparazione da aferesi, a poco più di 300.000 plt/mL nel prodotto ottenuto dai *device* in provetta. A questa condizione di variabilità di prodotto si deve aggiungere una estrema variabilità di utilizzo. Praticamente non esiste nessuna branca della medicina che non utilizzi emocomponenti ad uso topico.

Partendo da prodotti non standardizzati e da condizioni cliniche le più variabili, non stupisce che la letteratura internazionale abbia pubblicato lavori favorevoli e contrari e che le stesse revisioni e meta analisi, spesso giungano a conclusioni completamente diverse, sull'utilità degli emocomponenti ad uso topico, nelle diverse patologie.

Ritengo quindi che i tempi siano maturi per un cambio totale di strategia che dia dignità scientifica a questa materia con un cambiamento che preveda:

- 1) l'abbandono immediato dall'uso del prodotto autologo;
- 2) il divieto della preparazione di emocomponenti ad uso topico da parte di personale non idoneo in ambienti non GPGs controllati;
- 3) la preparazione, da parte delle strutture trasfusionali, di prodotti da pool, perfettamente standardizzati per i diversi utilizzi e la messa a disposizione dei Clinici;
- 4) l'auspicato intervento dell'Industria Farmaceutica, per la preparazione di una nuova classe di emoderivati,

perfettamente standardizzati e prodotti secondo gli standard AIFA, da mettere a disposizione dei malati attraverso un modello simile a quello del conto lavorazione del plasma.

L'esperienza di questi anni ha dimostrato, al di là di ogni ragionevole dubbio, che permettere la preparazione di emocomponenti al di fuori delle strutture trasfusionali ha generato un mercimonio sul sangue con una *malpractice* che non mi risulta sia mai stata vista nel campo medico. Recentemente, a una televisione della mia Regione Liguria, un negozio di estetica (sic) ha tranquillamente reclamizzato il gel piastrinico come maschera di ringiovanimento.

Peralto siccome gli emocomponenti per uso topico rappresentano, senza alcun dubbio, un potentissimo strumento terapeutico, le Strutture Trasfusionali **devono** essere in grado di erogare i prodotti, per tutte quelle indicazioni che sono codificate, a pazienti che ne faranno uso, quasi esclusivamente ambulatoriale, presso i loro medici di fiducia. Io non vedo in questo nulla di diverso dal consegnare un concentrato eritrocitario, a domicilio, per un paziente anemico. Stiamo parlando in ambedue i casi, emazie e prodotti ad uso topico, di emocomponenti riconosciuti dalla normativa vigente.

Non mi dilungo sul processo di preparazione di questi emocomponenti, in quanto ben codificati da anni e prodotti secondo i nuovi standard GPGs, ricordando solo che offrono il massimo delle garanzie possibili da un prodotto biologico. Mi limito a suggerire la preparazione di CP da pool, per garantire una maggior standardizzazione di prodotto.

Per quanto attiene all'ultima fase di processo della produzione dei CP la creazione di numerose Banche del Sangue, avvenuta di recente in Italia, che lavorano decine di migliaia di unità di sangue ogni anno, ha permesso di avere a disposizione un enorme numero di B.C. non utilizzati ad uso trasfusionale. Questa materia prima, attualmente eliminata, dovrebbe entrare in una nuova convenzione con l'Industria degli emoderivati per arrivare, come detto, alla produzione di una classe di veri e propri nuovi farmaci.

In letteratura esiste una svariata letteratura che dimostra, in modo incontrovertibile, che l'utilizzo dei CP lisati può sostituire il *Calf fetal Serum* per la crescita e il differenziamento delle cellule mesenchimali, rendendo quindi le colture *animal free*. Questo rappresenta un indubbio vantaggio permettendo l'utilizzo di queste cellule nell'uomo senza i pericoli connessi a prodotti animali.

D.B Shih e T. Burnouf nel 2015 hanno pubblicato (*Preparation, quality criteria, and properties of human blood platelet lysate supplements for ev vivo stem cell expansion New Biotechnology Vol.32 N.1*) la seguente tabella che riporta gli standard attesi di prodotto:

Contenuto approssimativo di fattori di crescita in lisato piastrinico

<i>Fattore di Crescita</i>	<i>Contenuto (ng/mL)</i>
PDGF-AB	50-300
PDGF-BB	10-30
PDGF-AA	1-10
TGF-beta 1	50-300
TGF-Beta 2	0,5
BDNF	10-50
VEGF	5-20
EGF	0,5-20
IGF-1	50-200

Non appena si realizzerà questo percorso che ritengo sia indispensabile e auspicio imminente si potrà finalmente giungere a una nuova famiglia di farmaci:

CONDROSTIM®: la confezione è composta da una fiala liofila di CP Lysate e una fiala liofila di PFC che devono essere ricostituite con H2O prima di essere utilizzate ad uso infiltrativo intra articolare per la ricostruzione condrale post traumatica o per deficit condrale diffuso di tipo artrosico.

DERMASTIM®: la confezione è composta da una fiala liofila di CP Lysate, una fiala di Crioprecipitato liofilo, una fiala di trombina e una fiala di Cloruro di calcio Nella confezione è anche presente una capsula di Petri. Una volta ricostituiti il CP e il Crioprecipitato trasferirli nella capsula di Petri aggiungendo 1 mL di Trombina e 1 mL di CaCl. Una volta formato il gel applicarlo sulla lesione e non rimuoverlo per sette giorni.

PREVENTSTIM®: crema neutra arricchita di CP Lysate per applicazioni topiche. Indicata per la prevenzione delle ulcere degli arti inferiori nei pazienti diabetici.

OSTEOSTIM®: la confezione è composta da una fiala liofila di CP Lysate, una fiala di Crioprecipitato una fiala di trombina e una fiala di Cloruro di calcio, una fiala di osso liofilo. Nella confezione è anche presente una capsula di Petri. Una volta ricostituiti il CP e il Crioprecipitato trasferirli nella capsula di Petri aggiungere l'osso liofilo e solo dopo 1 mL di Trombina e 1 mL di CaCl. Indicata per la riparazione dei deficit ossei e per uso odontoiatrico per gli importanti rialzi di seno mascellare.

Potrei continuare ancora a lungo elencando un innumerevole serie di prodotti farmaceutici che migliorerebbero la vita dei nostri pazienti ma lascio questo compito ai giovani trasfusionisti che si affacciano in questo meraviglioso mondo.

RE40

COME VALUTARE L'APPROPRIATEZZA NELL'USO DEGLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE

Guaschino R.

Struttura Complessa Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera S.S. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

Negli ultimi 20 anni l'interesse all'utilizzo degli emocomponenti ad uso non trasfusionale (EunT) è via via cresciuto creando importanti aspettative in medici e pazienti, entrambi alla ricerca di alternative terapeutiche nell'ambito della medicina rigenerativa. Contestualmente è emersa, a supporto, una consistente letteratura scientifica indirizzata a dimostrare l'efficacia di questi prodotti. Ad oggi sono oltre 9000 le voci bibliografiche *peer review* rintracciabili su PubMed a fronte dell'inserimento delle parole chiave "platelet rich plasma". Il risultato è un'ampia finestra sulla multidisciplinarietà dell'approccio terapeutico laddove lo stimolo rigenerativo ottenuto con l'utilizzo degli EunT diventa interesse diffuso in molte discipline della medicina, della chirurgia e dell'odontoiatria.

Di fatto, ed ai fini di una corretta interpretazione oggettiva della efficacia delle prove, occorre approfondire la qualità della letteratura utilizzando metodologie sistematiche per identificare quei presupposti scientifici basilari a sostegno della medicina basata sulle evidenze e sulle prove di efficacia. Il fine ultimo è la ormai diffusa considerazione che la sostenibilità dei sistemi sanitari è rapportata alla capacità di ridurre gli sprechi indotti da un abuso di prestazioni prive di valore, inefficaci e talvolta addirittura dannose per la salute, a vantaggio di interventi appropriati.

L'appropriatezza diventa quindi un presupposto imprescindibile, in quanto "misura" la scelta di un intervento diagnostico o terapeutico per definirne l'adeguatezza rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario. Un corretto approccio metodologico nella ricerca delle migliori evidenze disponibili contrappone la "medicina basata sulle opinioni" con la medicina delle evidenze che, integrata con l'esperienza clinica, è in grado di fornire al paziente il più elevato livello assistenziale.

L'appropriatezza, peraltro, non è un valore definito "una volta per tutte", ma un "mutante" in continua e rapida evoluzione. Necessità di revisioni continue in grado di mantenere, nel tempo, l'obiettivo di efficacia che ci si è proposti.

Allo stesso tempo vi è da considerare che la metodologia applicata è sottoposta a rischi di errore, i principali dei quali sono le "distorsioni" (bias), che portano ad ottenere un quadro della realtà non corrispondente al reale; la "variabilità casuale", che soprattutto nel confronto su piccoli campioni può portare a mettere in luce differenze che sono in realtà dovute al caso; il "confondimento", che porta a conclusioni errate pur in presenza di un quadro della realtà corretto.

Il tema dell'uso appropriato degli EunT interviene in un momento storico della Medicina Trasfusionale, determinato da cambiamenti importanti sia tecnologici che culturali, oltre che giuridici. Il nuovo Decreto applicativo del 2 novembre 2015, riafferma il ruolo centrale e responsabile del trasfusioneista quale "garante" dell'uso appropriato degli emocomponenti compresi gli EunT. Affida contestualmente al Centro Nazionale Sangue ed allo specifico Gruppo di Lavoro Multidisciplinare (GdL) il compito di fornire, e regolarmente aggiornare, la lista delle indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale, sulla base delle evidenze consolidate via via rese disponibili dalla letteratura scientifica nei diversi ambiti di attività clinica, medica, chirurgica e odontoiatrica.

Il GdL è stato istituito con Decreto del Direttore del CNS ed è composto, oltre ai rappresentanti dello stesso CNS, che ne coordinano le attività, da rappresentanti delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), rappresentanti della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia - SIMTI, della Società italiana di Emaferesi e Manipolazione cellulare - SidEM, della Società italiana di chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica - SICPRE, della Società italiana di ortopedia e traumatologia - SIOT, della Academy of Non Transfusion Hemo-Components - ANTHEC, della World Union of Wound Healing Societies - WUWHS. Il GdL è stato successivamente aperto alla partecipazione di rappresentanti della Società Italiana di Medicina e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica - SIMCRI.

Il GdL, per il conseguimento delle finalità assegnategli, ha i seguenti compiti:

- raccogliere le evidenze scientifiche attualmente disponibili per i differenti ambiti di applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale;
- individuare, attraverso indagini conoscitive, quegli ambiti di applicazione che, non ricadendo nelle condizioni regolamentate dalla normativa trasfusionale attualmente vigente, necessitano di essere consolidati da studi clinici mediante progetti di ricerca;
- istituire un network multidisciplinare di professionisti con competenze specifiche nell'ambito della produzione ed utilizzo clinico degli emocomponenti per uso non trasfusionale, al fine di aggiornare costantemente la lista delle indicazioni cliniche appropriate.

La graduazione delle indicazioni cliniche per l'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale non può, pertanto, che derivare dalla valutazione sistematica della letteratura scientifica esistente. Per la definizione del grado di raccomandazione e di evidenza scientifica delle indicazioni cliniche riportate in letteratura si adotta la metodologia della Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians del 2004¹. La misura delle raccomandazioni segue il sistema di classificazione per gradi, espressi in numeri arabi (1, 2), in funzione della forza, e in lettere (A, B, C), in funzione dell'evidenza emersa e del tipo di studi (Tabella I).

Ai fini di una oggettiva valutazione, il termine appropriatezza è inteso come la misura dell'adeguatezza dell'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale in relazione al contesto clinico e sanitario in cui si colloca, ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza, sulla base delle evidenze scientifiche a supporto.

La letteratura, in considerazione della multidisciplinarietà del tema EunT, necessita di una revisione con il supporto delle Società Scientifiche di settore e con una più specifica valutazione che includa, in particolare, le seguenti tipologie di lavori scientifici:

- revisioni della Cochrane Library;
- review sistematiche, meta-analisi e review;
- Clinical Trial Controllati (CCT), Clinical Trial Randomizzati (RCT) e Studi Osservazionali pubblicati successivamente all'ultima Review Sistematica/Metanalisi, ove disponibili.

Le pubblicazioni, emerse dalla ricerca, dovranno, pertanto, essere suddivise in base alla singola patologia o per disciplina medico-chirurgica. Dall'analisi di ogni singolo lavoro deve essere estrapolato il relativo livello di evidenza circa l'efficacia terapeutica degli emocomponenti ad uso non trasfusionale; successivamente, laddove vi fossero sufficienti elementi di valutazione, si formulerà il grado di raccomandazione emerso dalla sintesi dei suddetti livelli di evidenza. In caso

Tabella I

Grado di raccomandazione	Chiarezza dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio	Forza metodologica	Implicazioni
1A	Chiara	Trial randomizzati senza importanti limitazioni.	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze senza riserva.
1C+	Chiara	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze.
1B	Chiara	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).	Raccomandazione forte; probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti.
1C	Chiara	Studi osservazionali.	Raccomandazione di forza intermedia; può essere cambiata nel caso che si renda disponibile un'evidenza più forte.
2A	Incerta	Trial randomizzati senza importanti limitazioni.	Raccomandazione di forza intermedia; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.
2C+	Incerta	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.	Raccomandazione debole; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.
2B	Incerta	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).	Raccomandazione debole; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.
2C	Incerta	Studi osservazionali, opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o del gruppo di lavoro responsabile di queste raccomandazioni.	Raccomandazione molto debole; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.

di discordanza delle conclusioni degli studi presi in esame, il grado di raccomandazione sarà elaborato tenendo conto della metodologia, delle limitazioni e della data di pubblicazione di ciascun lavoro analizzato.

Va considerato, inoltre, che per alcune indicazioni d'uso, non esistono, allo stato attuale, studi clinici che rientrino nei criteri metodologici adottati ai fini della definizione dell'uso appropriato. Da una prima analisi della letteratura esistente, in particolare dalle più recenti meta-analisi e revisioni sistematiche, emerge come per alcuni ambiti di applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale la letteratura scientifica disponibile presenti elevati gradi di *risk bias*. In particolare molti studi clinici appaiono poco strutturati e poco comparabili, con insufficiente solidità statistica, con difformità nella scelta dei criteri di inclusione dei pazienti e nel timing delle somministrazioni. D'altro canto molte sono le indicazioni ormai entrate nella pratica clinica corrente, per le quali la casistica ha suggerito l'efficacia degli emocomponenti ad uso non trasfusionale quali presidi terapeutici alternativi o di supporto a diversi trattamenti standard, con evidenza, in alcune applicazioni, di favorevole rapporto costo-efficacia.

Sulla base della metodologia d'esame applicata si possono individuare tre gruppi di indicazioni:

1) Indicazioni cliniche all'utilizzo appropriato di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su raccomandazioni forti

- Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 1B: raccomandazione forte** con chiara evidenza del rapporto rischio/ beneficio, probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti per le quali la letteratura ha dimostrato l'efficacia terapeutica.

2) Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su raccomandazioni deboli.

- Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 2B: raccomandazione debole** con incerta evidenza del rapporto rischio/beneficio; approcci alternativi

probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.

3) Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su raccomandazioni molto deboli

- Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 2C: raccomandazione molto debole** con incerta evidenza del rapporto rischio/beneficio; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.

La lista delle indicazioni, così come i gradi di appropriatezza, dovranno essere oggetto di periodico aggiornamento e revisione in relazione alle nuove evidenze scientifiche che verranno prodotte in materia.

Conclusioni

L'esame della letteratura scientifica attualmente esistente rileva la presenza di diversi studi con scarsa comparabilità e debolezza statistica, determinata da disomogeneità nella scelta dei criteri di inclusione dei pazienti, del timing delle somministrazioni e degli *outcome* clinici considerati.

Pertanto, è auspicabile che sia incentivata una maggiore e migliore produzione di evidenze scientifiche, derivanti dalla progettazione e conduzione di studi clinici randomizzati a basso grado di *risk bias*, anche attraverso la stretta collaborazione tra i SIT e le strutture sanitarie utilizzatrici e con il fattivo supporto delle Società Scientifiche coinvolte.

Il risultato che deriva dall'applicazione della metodologia sopra descritta è una prima valutazione organica, sistematica e condivisa della letteratura volta ad individuare, con oggettività e rigore scientifico, le indicazioni all'uso degli EunT nei diversi ambiti di attività clinica, medica, chirurgica e odontoiatrica.

Riferimento bibliografico

1) Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; **126**: S179-87.

RE41

EMORRAGIA POST-PARTUM: INCIDENZA, FATTORI DI RISCHIO E BUONA PRATICA CLINICA

Grandone E.¹, Ostuni A.²

¹Unità di Ricerca in Aterosclerosi e Trombosi, I.R.C.C.S.

"Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo

(FG); ²UOC Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Bari

La presentazione che segue affronterà i seguenti aspetti dell'emorragia post-partum

- Dati epidemiologici
- Modifiche emocoagulative
- Assetto marziale in gravidanza
- Punti di buona pratica clinica: prevenzione dell'anemia, trattamenti emostatici, supporto trasfusionale

Dati epidemiologici

L'emorragia post-partum (EPP) rappresenta la prima causa di morte materna legata al parto in Italia ed in Europa. L'incidenza stimata di EPP gravi ("emorragia insorta entro 7 giorni dalla data del parto per la quale sono state somministrate 4 o più unità di sangue intero o di emazie concentrate") è circa 0,17-1,2:1.000 parti per i Paesi Nord-Europei, dove un sistema di sorveglianza è attivo da molti anni. In Italia il sistema di sorveglianza è stato più di recente istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed i primi dati sono stati resi disponibili nel gennaio 2018 (<http://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/12gen2018/>); i cosiddetti near-miss ostetrici (definizione secondo Organizzazione Mondiale della Sanità: "Una donna che sarebbe deceduta ma che è sopravvissuta alle complicazioni insorte durante la gravidanza, il parto o entro 42 giorni dal termine della gravidanza stessa"); nel periodo settembre 2014- agosto 2016 sono stati in totale 983 su 234.834 parti registrati in 5 regioni italiane (Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Sicilia), 515 dei quali definiti gravi (prevalenza 1,09:1.000). Nella maggior parte dei casi (n=511) è stata necessaria una isterectomia per salvare la vita della donna. La survey italiana documenta che i fattori di rischio maggiormente rilevanti sono l'atonìa uterina (62,3%), in accordo con dati già presenti in letteratura, lacerazioni genitali (9,3%), ritenzione di tessuto placentare (9,1%).

Il 61,1% dei 515 casi di EPP grave non aveva, però, alcuno dei fattori di rischio riportati come significativi nella letteratura internazionale e ripresi da una precedente linea-guida del 2016 dello stesso ISS (http://www.snlg-iss.it/lgn_EPP).

Infatti, i dati sin qui disponibili in letteratura e ottenuti in popolazioni diverse documentano che i più frequenti fattori di rischio sono precedente EPP, pre-eclampsia grave, sanguinamento ante-partum da placenta previa, anomalo impianto placentare (PAI) diagnosticato ante-partum, gravidanza da tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), gravidanza multipla, macrosomia (peso alla nascita >4.000g), Body Mass Index (BMI) ≥30.

In considerazione della prognosi quoad vitam e quoad valetudinem dell'EPP, la linea-guida del 2016 sottolineava l'importanza "... della vigilanza e la diagnosi precoce dell'emorragia ... in tutti i setting assistenziali, a prescindere dall'anamnesi ostetrica della donna", poiché non tutti i casi

di EPP presentano fattori di rischio identificabili. Veniva, inoltre, sottolineato nel documento che la gravidanza su cicatrice isterotomica, benché sia in assoluto ritenuto un fenomeno raro, è tuttavia in aumento soprattutto in considerazione dell'aumento del ricorso al taglio cesareo. È da segnalare a tal proposito che la survey dell'ISS documenta un tasso di incidenza di EPP gravi sensibilmente maggiore in donne che partoriscono mediante taglio cesareo rispetto a quelle che espletano il parto per via vaginale (OR: 4,99, 95% CI 3,06-8,14).

Modifiche emocoagulative

In corso di gravidanza fisiologica si verificano numerose modificazioni dell'assetto emocoagulativo; tra queste si osserva un aumento dell'Inibitore della Fibrinolisi Attivato dalla Trombina (TAFI), che aumenta sensibilmente nel terzo trimestre di gravidanza (Ku et al., 2003). Nonostante aumentino i livelli plasmatici dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), l'attività complessiva dello stesso t-PA si riduce in ragione dell'aumento contemporaneo degli inibitori della fibrinolisi (Ishii et al., 1994). Infine, nonostante una riduzione dell'a2-antiplasmina, non vi è evidenza di aumento dell'attività fibrinolitica, come documentato dall'aumento dei D-dimeri circolanti durante la gravidanza (Holmes & Wallace, 2005). La fibrinolisi è complessivamente poco studiata anche in gravidanza, ma certamente i prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP) risultano aumentati nelle prime ore dopo l'espletamento del parto, particolarmente nelle donne con EPP. In corso di EPP è stata documentata una relazione tra i livelli di fibrinogeno e il rischio di mortalità: bassi livelli di fibrinogeno in questo contesto predicono l'aumento della perdita di sangue e la necessità di interventi per fermare il sanguinamento dal tratto genitale piuttosto che agire sui parametri di base della coagulazione (Gayat et al., 2011; Cortet et al., 2012). Uno studio condotto da Charbit et al. nel 2007 ha riportato un aumento di 26 volte di EPP grave per ogni g/L di diminuzione del fibrinogeno: i meccanismi non sono chiari, ma i bassi livelli di fibrinogeno potrebbero semplicemente riflettere l'entità del sanguinamento oltre che predire un'aumentata perdita di sangue.

L'assetto marziale in gravidanza

È noto che uno stato anemico della gravida si associa ad un aumento della gravità della EPP. Le donne anemiche mancano di una adeguata "riserva" che consenta loro di mitigare morbilità e mortalità in caso di EPP. Inoltre, è stato documentato che l'anemia aumenta il rischio di atonia uterina (Wetta 2013).

La prevenzione dell'anemia nella donna gravida, dunque, consente di ridurre la mortalità nel caso in cui si manifesti un'EPP.

L'aumentato fabbisogno che caratterizza il periodo della gravidanza rende la carenza di ferro la causa più comune di anemia in questo periodo. Occorre inoltre considerare il calo del livello di emoglobina come risposta fisiologica conseguente all'aumento del volume plasmatico materno fino al 50% e della massa eritrocitaria fino al 20% (SNLG-ISS 2011). I valori di emoglobina che definiscono l'anemia in gravidanza sono ancora controversi e variano in funzione dell'epoca gestazionale. Per il Royal College of Obstetricians & Gynaecologists la diagnosi di anemia

in gravidanza va posta in presenza di una concentrazione emoglobinica inferiore a 11 g/dL nel primo trimestre, e inferiore a 10,5 g/dL nel secondo e terzo trimestre (RCOG 2015); l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) fa invece riferimento a una concentrazione emoglobinica inferiore a 11 g/dL, indipendentemente dal trimestre, e a una riduzione di circa 0,5 g/dL nel secondo trimestre (Candio 2007, WHO 2011). La carenza marziale riguarda le popolazioni in via di sviluppo, ma anche quella europea, poiché è stato documentato da uno studio osservazionale multicentrico, condotto nel Regno Unito su 2013 donne, una prevalenza di anemia pari al 24,4% (Barroso 2011).

Buona Pratica Clinica

Le linee guida internazionali per la gestione clinica e il supporto trasfusionale da utilizzare in caso di EPP si basano principalmente sul consenso di esperti poiché mancano dati solidi relativi a questo specifico setting di pazienti. Pertanto, quanto attualmente suggerito si basa sull'extrapolazione di dati riferiti alla gestione del sanguinamento in altri ambiti.

Prevenzione dell'anemia prenatale

Le LG dell'ISS raccomandano di offrire alle donne in gravidanza lo screening dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente al primo controllo ambulatoriale; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane, per disporre di un tempo adeguato per il trattamento se necessario, e a 33-37 settimane.

Inoltre, si raccomanda di indagare i casi di livelli di emoglobina inferiore al normale per l'epoca di gravidanza (<11g/dL nel primo trimestre, e <10,5 g/dL oltre la 28esima settimana +0 giorni); in caso di anemia sideropenica la supplementazione di ferro per via orale è il trattamento di prima scelta.

Infine, appare necessario garantire il counselling e i test in grado di identificare le portatrici di emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) in epoca preconcezionale a tutte le donne ed eventualmente ai loro partner (<http://old.iss.it/binary/moma/cont/LGEPpcorrigge.pdf>).

Un recente documento del NATA (Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis) raccomanda nelle aree con un'alta prevalenza di anemia in gravidanza, l'assunzione giornaliera di ferro orale (30-60 mg) e acido folico (400 microg) come condizione essenziale per assistenza prenatale di routine per ridurre il rischio di anemia materna e di basso peso alla nascita (grado della raccomandazione 1B) oltre che di EPP (Munoz *et al.*, *Transfusion Medicine*, 2018; **28**: 22-39). A tal proposito, val la pena sottolineare l'urgente necessità di un programma di implementazione del Patient Blood Management (PBM) in ambito ostetrico, volto prima di tutto a registrare gli outcome materno-fetali con l'obiettivo di produrre evidenze solide - attualmente carenti - relative alla prevenzione e al management più corretto dell'anemia nella gravida.

Trattamenti emostatici

Un trial randomizzato multicentrico in doppio cieco condotto su 249 donne con EPP grave che prevedeva la somministrazione di 2 g di fibrinogeno indipendentemente dai livelli plasmatici di fibrinogeno all'inclusione, non ha documentato un migliore outcome materno nel gruppo delle

trattate (n=123), né un minor numero di trasfusioni (RR: 0,95; 95% CI 0,58-1,54) (Wikkelsø, *BJA* 2014). L'acido tranexamico (TXA) si è, invece, dimostrato efficace nel trattamento precoce dell'EPP in un recente trial randomizzato multicentrico in doppio cieco, controllato con placebo, che ha reclutato 20.060 donne in 193 ospedali di 21 Paesi. Lo schema di trattamento prevedeva la somministrazione di 1 g di TXA per via endovenosa o placebo in aggiunta alle terapie standard. In caso di persistenza di sanguinamento dopo 30 minuti o entro 24 ore dalla prima dose, poteva essere somministrata una seconda dose di 1 g di TXA o placebo. La morte per EPP è risultata significativamente ridotta nelle donne trattate con TXA (RR: 0,81, 95% CI 0,65-1,00; p=0,045), specialmente se la somministrazione avveniva entro 3 ore dal parto (RR 0,69, 95% CI 0,52-0,91; p=0,008). La percentuale di isterectomie non risultava ridotta nel gruppo trattato (RR 1,02, 95% CI: 0,88-1,07; p=0,84). Non si è osservata, infine, una differenza significativa di eventi avversi compresi gli eventi tromboembolici nel gruppo TXA rispetto al gruppo placebo (Shakur, *WOMAN trial*, *Lancet* 2017).

Supporto trasfusionale

Il supporto trasfusionale, secondo gli orientamenti più recenti della letteratura internazionale, serve a garantire un'adeguata capacità di trasporto dell'ossigeno e la prevenzione o la correzione tempestiva della coagulopatia. Come sottolineato anche dalle LG dell'ISS, il ripristino del volume circolante finalizzato al controllo emodinamico in corso di EPP deve essere coordinato da un team multidisciplinare che si occupi contestualmente di diagnosi eziologica dell'emorragia, valutazione di laboratorio, tecniche anestesiolgiche e chirurgiche, management dei fluidi. Nel caso in cui si debba far ricorso ad emazie concentrate, la trasfusione di emazie concentrate deve essere effettuata il prima possibile, senza attendere i risultati di laboratorio (RCOG 2015).

Conclusioni

L'EPP è una importante causa di mortalità materna nei Paesi in via di sviluppo così come nei Paesi industrializzati. Una corretta gestione del parto e una stretta sorveglianza del post-partum rappresentano passi fondamentali per la prevenzione o per corretta gestione della complicanza. Per ottenere tali risultati è fondamentale un approccio multidisciplinare. Vanno incoraggiati e sostenuti audit per favorire la sorveglianza e sensibilizzare maggiormente gli operatori. L'identificazione precoce di uno stato anemico in corso di gravidanza è uno degli obiettivi maggiormente importanti per ridurre le complicanze materno-fetali ed il ricorso alle trasfusioni. Acquisire dati robusti in questo ambito migliorerebbe sicuramente l'aderenza ai principi del PBM.

Sono, infine, necessari ulteriori dati di laboratorio e clinici per comprendere meglio l'etiopatogenesi, l'impatto dei differenti fattori di rischio ed identificare le strategie di management maggiormente efficaci.

RE42

L'IMPORTANZA DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE: LE RACCOMANDAZIONI SIMTI

Manfroi S.

*Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Area
Metropolitana Bologna, Policlinico Ospedaliero Universitario
S. Orsola-Malpighi, Bologna*

La determinazione degli antigeni eritrocitari è classicamente affidata alle metodiche di agglutinazione, che hanno dimostrato di essere il gold standard per oltre un secolo. Tuttavia questo semplice metodo ha delle limitazioni: ad esempio non è affidabile in pazienti recentemente trasfusi, quando non siano disponibili gli antisieri specifici o vi sia interferenza da parte di autoanticorpi. Mentre le innovazioni tecnologiche hanno aumentato la sensibilità delle tecniche sierologiche e la sicurezza dei test pre-trasfusionali, un'intensa attività di ricerca, iniziata negli anni '80, ha permesso la caratterizzazione dei geni degli antigeni eritrocitari e delle basi genetiche del loro polimorfismo, rendendo possibile l'uso di indagini molecolari per predire il fenotipo eritrocitario.

Numerosi meccanismi molecolari sono all'origine del polimorfismo dei gruppi sanguigni, ma il più comune è il single nucleotide polymorphism (SNP) cioè la sostituzione di un nucleotide nella sequenza dell'allele, ereditato secondo le classiche regole della genetica mendeliana. Data l'elevata correlazione (ma non equivalenza) tra genotipo e fenotipo, i test basati sulle tecniche molecolari rendono semplice l'identificazione dei polimorfismi e altrettanto semplice l'interpretazione del risultato. I sistemi ABO ed Rh sono invece più complessi. Più di cento differenti alleli codificano le glicosiltransferasi responsabili del fenotipo ABO ed una singola sostituzione nucleotidica negli alleli A o B può modificare o abolire la specificità dell'enzima per il substrato. Nel sistema Rh, la tipizzazione degli antigeni D, E/e e C/c è relativamente semplice nella maggior parte degli individui, ma l'espressione genica è più complessa in differenti gruppi etnici. Sono attualmente noti più di 200 alleli RHD correlati a fenotipi RhD varianti e più di 100 alleli RHCE che codificano proteine Rh a debole espressione antigenica, alterata o ibride. Pertanto la tipizzazione genomica di questi due sistemi implica l'analisi di più regioni del gene e algoritmi complessi per l'interpretazione dei risultati.

Esistono numerose metodiche di tipizzazione molecolare che, in base ai principi applicati, alle caratteristiche e alla differente produttività, hanno ambiti di utilizzo preferenziali. Le tecniche a bassa e media produttività (PCR-SSP, RFLP, Real-time PCR e sequenziamento) sono utilizzate nella risoluzione di discrepanze di tipizzazione ABO/Rh, nell'identificazione di nuovi alleli o l'interpretazione di risultati ambigui con altre metodiche, nella diagnosi prenatale (zigosità RHD e determinazione del genotipo fetale RHD da plasma materno). Più recentemente l'evoluzione tecnologica ha reso disponibili sistemi diagnostici ad elevata produttività (microarray, spettrometria di massa, next generation sequencing) che consentono l'analisi simultanea e rapida di decine di SNP, aprendo nuove possibilità diagnostiche.

L'introduzione e l'applicazione dei test molecolari per la determinazione dei gruppi sanguigni in laboratori altamente specializzati in tutto il mondo è iniziata circa 10-15 anni fa, inizialmente con un ruolo ancillare rispetto alla sierologia, per la risoluzione di discrepanze di tipizzazione e casi immunoematologici particolari, ovvero in quelle situazioni

in cui le tecniche sierologiche mostravano i propri punti di debolezza. Tuttavia anche l'analisi del DNA ha mostrato dei limiti in alcune circostanze, come ad esempio la presenza di geni silenti o mutazioni che impediscono l'ibridazione delle sonde: infatti la tipizzazione genomica non riconosce direttamente la presenza di un antigene sulla membrana degli eritrociti, come è proprio delle indagini sierologiche, bensì rappresenta un metodo indiretto per predire il fenotipo di un individuo, per quanto con un elevato grado di accuratezza. Ben presto si è però compreso che i punti di forza delle indagini molecolari compensano i limiti delle indagini sierologiche e viceversa e attualmente le tecniche molecolari sono diventate uno strumento indispensabile per i laboratori di riferimento in tutto il mondo e parte integrante del processo diagnostico in medicina trasfusionale.

Le motivazioni per ricorrere alla tipizzazione genomica degli antigeni eritrocitari sono essenzialmente riconducibili alla necessità di conoscere un fenotipo eritrocitario quando le emazie non siano idonee per le indagini sierologiche, maggiori o migliori informazioni fornite dalle indagini molecolari e infine efficienza e rapporto costo/beneficio superiori. Questo è ciò che sottende le numerose applicazioni cliniche dell'immunoematologia molecolare: analisi di pazienti, per fornire loro una terapia trasfusionale personalizzata, sicura ed efficace; analisi di donatori, con lo scopo di aumentare la disponibilità di unità di sangue estesamente tipizzate; diagnosi prenatale per la prevenzione dell'alloimmunizzazione materna e l'identificazione dei feti a rischio di Malattia Emolitica del Feto e del Neonato (MEFN).

È un ambito affascinante per gli innumerevoli vantaggi offerti dalla possibilità di integrare gli studi sierologici con analisi molecolari, ma è un ambito complesso, caratterizzato da un rapido divenire di conoscenze e di tecnologie. I cambiamenti metodologici, organizzativi e culturali che ha comportato l'introduzione delle tecniche molecolari in immunoematologia ha fatto nascere numerosi interrogativi in relazione alla riorganizzazione della diagnostica immunoematologica che integri in modo complementare informazioni sierologiche e molecolari. A fronte di una ricca letteratura in cui esperti mondiali forniscono indicazioni e considerazioni autorevoli, sono ancora poche le evidenze scientifiche e le raccomandazioni, anche da parte di società scientifiche internazionali.

La *survey* diffusa da SIMTI nel 2017 e la successiva discussione nell'ambito di un gruppo di lavoro durante la 5ª Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali hanno permesso di cogliere interesse nell'argomento, anche da parte di chi non fa uso di indagini molecolari, ma soprattutto hanno consentito di raccogliere informazioni sullo stato dell'arte dell'immunoematologia molecolare in Italia, sulle criticità percepite dagli utilizzatori e degli aspetti da migliorare ed implementare. Di tali informazioni ha fatto tesoro il gruppo di redazione che, composto da esperti nel campo dell'immunoematologia sierologica e molecolare, ha revisionato i lavori scientifici più rappresentativi per ciascuno degli argomenti trattati ed ha elaborato le "Raccomandazioni per l'impiego delle metodiche molecolari in immunoematologia".

Lo scopo di queste raccomandazioni è quello di fornire indicazioni che siano di supporto a tutti gli operatori dei Servizi Trasfusionali, medici, biologi e tecnici: non solo a coloro che già effettuano indagini di immunoematologia molecolare ma anche a coloro che non le eseguono. Ai primi affinché forniscano i criteri per la gestione delle metodiche, della strumentazione e del personale e per l'interpretazione del risultato; ai secondi

con lo scopo di dare elementi per comprendere e applicare l'appropriatezza delle richieste di approfondimento molecolare. Così come per altre attività di medicina trasfusionale è promosso un processo di centralizzazione delle attività di immunoematologia molecolare ed il più elevato livello di competenza ed esperienza, come richiesto anche per l'utilizzo delle indagini sierologiche, sia per l'ottimale allocazione delle risorse e la gestione dell'intero processo, sia per gli aspetti bioetici. È infatti impensabile che i risultati di una tipizzazione molecolare possano essere gestiti da operatori che non siano esperti anche di immunoematologia di II livello, di cui è fondamentale avere le competenze necessarie per la gestione corretta dei risultati, in particolare nei casi di risultati ambigui o discordanti con altre metodiche.

Sono definite le situazioni in cui sia appropriato eseguire le indagini molecolari, e quali, in relazione agli antigeni eritrocitari e piastrinici da indagare e al target a cui applicarle (donatore, tipologia di paziente); sono inoltre forniti algoritmi diagnostici e modelli di integrazione tra le tecniche molecolari e le tecniche sierologiche di I e II livello, al fine di promuovere comportamenti omogenei di attività a garanzia del risultato finale e delle implicazioni trasfusionali. Data la complessità di alcuni sistemi antigenici che hanno un ruolo fondamentale nel garantire la sicurezza del supporto trasfusionale (ABO, Rh) si è voluto dare spazio alla gestione del risultato, offrendo elementi che consentano di interpretare correttamente i risultati molecolari e sierologici di tipizzazione, gestire le eventuali discrepanze ed i test di conferma, sia nei pazienti che nei donatori; non meno importante è la corretta formulazione del referto sia per l'impiego della terminologia ISBT sia per la formulazione di commenti e note esplicative che lo rendano comprensibile anche a chi non è esperto di immunoematologia molecolare.

Il mantenimento di un alto livello di prestazioni è infine possibile grazie ad un attento governo del processo che non può prescindere dall'applicazione di un sistema di qualità, dal monitoraggio delle criticità, dalla formazione del personale, dalla partecipazione a programmi di Verifica esterna di Qualità; infine sono stati inquadrati gli aspetti cogenti della normativa vigente in relazione alla gestione del materiale genetico e dei risultati ottenuti.

RE43

I PROGRAMMI DI VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ: L'ESPERIENZA ITALIANA

Bennardello F.

Struttura Trasfusionale, ASP7 Presidio Ospedaliero di Vittoria "R. Guzzardi", Vittoria

Nell'ambito di un Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, uno dei settori più importanti che eroga prestazioni di laboratorio, sia in routine, sia in urgenza, i cui risultati hanno un delicato risvolto clinico, è il settore di Immunoematologia. La valutazione della qualità delle prestazioni di un laboratorio di Immunoematologia è fondamentale nell'ambito del controllo dei test pre-trasfusionali che devono essere tenuti sotto controllo in tutte le loro fasi (pre, intra e post analitica). Nell'ambito della valutazione della qualità delle prestazioni erogate, si distinguono programmi di valutazione interna e programmi di valutazione esterna. In questa presentazione sarà focalizzata l'attenzione sui programmi di valutazione esterna e sull'impatto che essi hanno sulla pratica clinica e di laboratorio e sulle performance del personale.

Dopo una breve disamina delle norme di riferimento, sarà presentata l'esperienza in Italia del programma Blood Transfusion Laboratory Practice (BTLP) di UK NEQAS, che da diversi anni coinvolge in Italia sempre più laboratori di Immunoematologia. Si tratta di un programma volontario con scopi prevalentemente educativi, adottato come programma ufficiale da diversi decenni dai Servizi Trasfusionali inglesi, che ha come obiettivo il confronto inter-laboratorio dei risultati e delle indagini pretrasfusionali. In tutto il mondo sono quasi mille i laboratori di immunoematologia che aderiscono a BTLP mentre in Italia dalle ultime rilevazioni sono intorno a 140 i laboratori partecipanti. I laboratori si confrontano sui risultati ottenuti su campioni ignoti con lo scopo di tenere sotto controllo le loro prestazioni. Questa modalità di verifica apporta un miglioramento continuo della qualità e stimola a rivedere i propri percorsi diagnostici avendo come obiettivo il raggiungimento di standard di qualità.

Il laboratorio, oltre a documentare la partecipazione ai Programmi di VEQ, deve anche impegnarsi ad ottenere buone performance con i risultati all'interno dei limiti di consenso. Qualora il laboratorio fornisse risultati non soddisfacenti, devono essere attentamente ricercate le cause di tali prestazioni fuori controllo, per porre in atto le azioni correttive del caso.

Nell'ambito del laboratorio di Immunoematologia oltre a valutare la fase intra-laboratorio c'è la necessità di adottare programmi di External Quality Assessment che valutino anche le fasi pre- e post-analitiche, che tanta importanza hanno nel nostro ambito per garantire una corretta pratica trasfusionale. Il programma BTLP di base prevede la valutazione in campioni ignoti della tipizzazione ABO/RhD e di altri fenotipi eritrocitari, lo screening e l'identificazione anticorpale, l'esecuzione di cross match con campioni di donatori noti.

Oltre al programma base sono presenti altri programmi che valutano altri test immunoematologici: il test diretto all'Antiglobulina (DAT), la titolazione degli anticorpi anti A e anti B, il controllo dei metodi utilizzati per la valutazione dell'emorragia feto materna. Un altro programma, ancora

allo stadio pilota, è quello di genotipizzazione dei gruppi sanguigni con tecniche di biologia molecolare.

Allo scopo di favorire la partecipazione dei laboratori italiani è stata costituita nel 2010 la fondazione EQAS ITALIA con il compito di facilitare la comunicazione tra i referenti inglesi dei programmi UKNEQAS e i partecipanti italiani, di gestire la divulgazione dei risultati conseguiti con la preparazione di report in italiano e di promuovere iniziative di formazione, istruzione ed educazione sulla gestione dei sistemi di Quality Assessment.

I programmi BTLP prevedono un sistema di valutazione delle performance con l'attribuzione di punteggi di penalità per ogni determinazione errata o in caso di mancata risposta. I punteggi sono variabili a seconda del tipo di errore commesso e della difficoltà del test. L'attestato di performance che scaturisce alla fine di ogni anno costituisce il migliore indicatore del raggiungimento e del mantenimento delle competenze, elementi essenziali per il processo di accreditamento professionale.

Infine, sempre nell'ambito del programma di valutazione del laboratorio di immunoematologia, il sistema UK NEQAS prevede il programma BTLP TACT (Training, Assessment and Competence Tool), un sistema di *e-learning* assolutamente innovativo che mette a disposizione dei partecipanti un laboratorio virtuale in cui ognuno, attraverso un semplice accesso web, si potrà cimentare nella gestione di centinaia di richieste trasfusionali e di casi clinici uno diverso dall'altro. Ogni partecipante potrà in questo modo esercitarsi su svariati scenari immuno-trasfusionali acquisendo e mantenendo nel tempo le competenze in campo immunoematologico. È in cantiere un progetto pilota che vede la partecipazione di dieci centri di immunoematologia italiani per la validazione e la diffusione in Italia di questo importante strumento di addestramento che permetterà di documentare in maniera obiettiva lo stato di preparazione del nostro personale.

RE44

IL REGISTRO DONATORI DI CSE: UN NUOVO REGISTRO DEI DONATORI FAMILIARI O UNA IMPLEMENTAZIONE DELLA PIATTAFORMA GIÀ ESISTENTE DEL REGISTRO IBMDR

Vassanelli A.

UOC Medicina Trasfusionale, Ospedale Policlinico Borgo Roma, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Verona

Il Registro Nazionale IBMDR donatori di midollo IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry), riconosciuto dalla L 52/2001, ha come finalità il reperimento di donatori di cellule staminali emopoietiche per tutti i riceventi che non trovino un donatore HLA compatibile nella propria famiglia. Di questi donatori il registro gestisce i dati genetici all'arruolamento e in occasione di controlli successivi, i dati relativi alla donazione e definisce gli intervalli relativi ai controlli biochimici e strumentali da eseguire dopo il trapianto. Per questi donatori rende disponibile, attraverso appositi form ed allegati, i questionari per la raccolta dei dati anamnestici sia al momento della valutazione iniziale (iscrizione al I livello), sia in occasione dei test di conferma e del work-up pre donazione, i consensi alla donazione e i moduli di raccolta dati relativi alla donazione e al follow-up. Tra le finalità specifiche del Registro è anche la tutela del donatore, principio imprescindibile per la gestione di un donatore volontario, e la gestione dell'unità donata, nell'ottica di garanzia di qualità e sicurezza anche per il ricevente. Attraverso il supporto delle commissioni consultive, Commissione GITMO per la valutazione dell'appropriatezza del trapianto, della Commissione AIBT per la definizione degli aspetti immunogenetici legati alla compatibilità HLA nella coppia donatore-ricevente e della Commissione SIMTI per la tutela della salute del donatore e la gestione dell'unità donata, garantisce il principio di qualità e sicurezza e il controllo dell'intero processo di donazione e trapianto. Infine attraverso la valutazione puntuale e globale dell'attività di donazione e trapianto consente di avere una visione generale del processo e di disporre di una significativa numerosità di dati tali da rendere possibile molte elaborazioni statistiche.

Diversamente, i donatori familiari sono gestiti dai singoli CD/CP di pertinenza: non si ha ad oggi una visione generale della situazione delle donazioni familiari, delle eventuali situazioni critiche e delle eventuali situazioni di deroga ai criteri di idoneità, benché la Commissione SIMTI da alcuni anni riceva richieste di Second Opinion anche per donatori familiari, a discrezione e su richiesta del singolo CD/CP. Né sono disponibili dati generali a livello nazionale del follow-up delle donazioni, che ad oggi ancora non sempre è allineato a quanto previsto per le donazioni non familiari. Parte dei dati sono nel registro europeo "PROMISE", che registra le attività di trapianto, ma si tratta per lo più di una visione legata al grado di compatibilità con il ricevente (sibling, aploidentico, unrelated . . .), al grado di attecchimento e alla comparsa di reazioni avverse, e tali dati sono registrati dai Centri Trapianti che gestiscono il trapianto stesso.

Molti registri di altri paesi di donatori unrelated hanno esteso le proprie competenze anche sulla gestione dei donatori familiari, che gestiscono sulla stessa piattaforma e con analoghe modalità.

I tempi sono maturi per armonizzare questo debito informativo e per allineare i percorsi anche nella gestione globale dei donatori familiari.

Dal punto di vista normativo inoltre si è venuta a creare l'esigenza di regolamentare tutti i registri, che devono far capo ad una istituzione e non consentono di gestire alcun dato clinico e personale di categorie di individui da parte di entità private. Dunque non è pensabile la creazione di un "registro" di donatori familiari che stia al di fuori di questi termini di legge.

La piattaforma IBMDR ha già tutti gli strumenti adeguati per supportare questa estensione, inserendo un setting di minima di dati utili a consentire il monitoraggio in tempo reale dell'attività, quindi l'estensione delle competenze, una volta ottenute le dovute autorizzazioni istituzionali, sembra la via più appropriata per raggiungere questo obiettivo.

© SIMTI Servizi Srl

*43° CONVEGNO NAZIONALE DI STUDI DI MEDICINA TRASFUSIONALE
GENOVA, 23-25 MAGGIO 2018*

ABSTRACT

© SIMTI Servizi Srl

© SIMTI Servizi Srl

1.01 IMMUNOEMATOLOGIA

Sistemi gruppo ematici

ABS001

DISCREPANZE SIEROLOGICHE NELLA DETERMINAZIONE DELL'ANTIGENE D E DELL'ANTIGENE e IN DONATORI DI SANGUE

Damico C.⁽¹⁾, Giustiniani P.⁽¹⁾, Costantino L.⁽¹⁾, Giovannelli L.⁽¹⁾, Altieri L.⁽¹⁾, Lattanzi R.⁽²⁾, Montanari M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio d'Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma; ⁽²⁾U.O. di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma

Premessa. Una corretta tipizzazione eritrocitaria per gli antigeni del sistema Rh e del sistema Kell nei donatori di sangue è molto importante per prevenire l'immunizzazione del paziente, vista la forte immunogenicità di questi sistemi. È noto che le diverse tecniche utilizzate per la tipizzazione eritrocitaria possono non evidenziare alcune deboli espressività antigeniche, per questo motivo nel nostro SIMT eseguiamo la determinazione del gruppo sanguigno e del fenotipo Rh/K sui donatori di sangue alla prima donazione con due diverse tecniche. Nel nostro lavoro riportiamo l'esito del confronto tra due metodiche sierologiche, su colonna e in fase liquida, applicate sulla tipizzazione dei donatori di sangue che si sono presentati per la prima volta in un anno presso il nostro Ospedale e gli approfondimenti eseguiti sulle tipizzazioni discordanti che hanno riguardato l'antigene D e l'antigene "e".

Metodi. Da novembre 2016 a novembre 2017 hanno donato per la prima volta 2.194 nuovi donatori. La determinazione del gruppo sanguigno e del fenotipo Rh/K è stata eseguita con tecnica in fase liquida su piastra con l'apparecchiatura automatica "NEO" della ditta Immucor e con tecnica su colonna con apparecchiatura automatica "INNOVA" della ditta Ortho Clinical Diagnostics. Nei pazienti Rh negativi è stata eseguita la ricerca del D^U con tecnica su colonna della ditta Diamed. Le incongruenze riscontrate tra i due metodi sono state confermate con metodica genomica PCR-SSP.

Risultati. Dei 2.194 gruppi sanguigni e fenotipi Rh eseguiti in 5 casi è stata rilevata una discrepanza tra le due metodiche. In 4 casi si trattava della determinazione del D^U che è risultato positivo con la tecnica in fase liquida su piastra e negativo nella determinazione su colonna. In un caso era coinvolto l'antigene e, risultato positivo su colonna e negativo in fase liquida su piastra. Dei 5 donatori solo 3 (2 con incongruenza nella determinazione del D^U ed il paziente con incongruenza per l'antigene e) sono stati disponibili all'approfondimento con i test di biologia molecolare. I risultati ottenuti con metodica genomica PCR-SSP sono stati: uno dei donatori che presentava l'incongruenza nella determinazione del D^U è stato confermato come D weak di tipo 11; l'altro donatore nella stessa situazione è risultato negativo alla ricerca del D weak; il donatore che presentava una discrepanza per l'antigene e è risultato di fenotipo confermato come "e" con metodica genomica ma con fenotipo cc D^{DAU} Ee.

Conclusioni. La nostra esperienza conferma che non vi è una tecnica che possa evidenziare correttamente tutte le espressioni degli antigeni del sistema Rh, perciò riteniamo opportuno continuare ad eseguire la determinazione del fenotipo Rh/K nei donatori che si presentano alla prima donazione con due

metodiche diverse, per poter identificare i fenotipi di debole espressività e di difficile identificazione, considerata l'alta immunogenicità degli antigeni del sistema Rh.

ABS002

ESPERIENZA NELLO SVILUPPO DI UN MIDDLEWARE EVOLUTO

Cangemi A.⁽¹⁾, Rossi D.⁽¹⁾

⁽¹⁾ASST Settelaghi, Varese

Premessa. Nel settore urgenze della Struttura complessa di Immunoematologia e medicina trasfusionale dell'ASST Sette Laghi sono in uso gli strumenti Grifols Erytra[®], Erytra Eflexis[®] (da marzo 2017) per la gestione di tutti i test pretrasfusionali. Da febbraio 2016 è stato introdotto il middleware Atlantis DG Link per la gestione degli interfacciamenti, dei reflex test, dei controlli di qualità interni e la validazione locale e a distanza. L'introduzione del middleware ha permesso di semplificare e standardizzare le procedure, rendendo automatici i processi che altrimenti dovrebbero essere svolti dagli operatori, con un aumento del carico di lavoro e dei tempi di rilascio dei test.

Metodi. Atlantis DG Link è stato configurato secondo le istruzioni del referente del settore per tutte le principali funzioni.

Per i reflex test sono state impostate le seguenti regole:

- nella prima determinazione dei neonati con Rh negativo viene generata la richiesta per i test del D weak e fenotipo Rh esteso;
- nella prima determinazione dei pazienti adulti con Rh negativo e CDE negativo viene generata la richiesta per il test del D weak;
- nella prima determinazione dei pazienti adulti con Rh negativo e CDE positivo vengono richiesti i test D weak e fenotipo Rh esteso;
- se il D weak è positivo è richiesto il Test di Coombs Diretto (TCD);
- se il TCD è positivo è richiesto il test dei Monospecifici;
- se il Kell è positivo è richiesto il test per l'antigene cellano;
- se il Test di Coombs Indiretto (TCI) è positivo si esegue l'identificazione a 15 cellule in Coombs.

Per le regole di interpretazione:

- per il D weak negativo e il CDE negativo il sistema ricostruisce il fenotipo Rh ed esporta "ccdee";
- per il D weak positivo con DAT negativo e CDE negativo il sistema ricostruisce il fenotipo ed esporta "ccDue";
- per il Kell negativo il middleware ricostruisce il sistema kell ed esporta "kk";
- per l'identificazione anticorpale positiva il sistema suggerisce l'anticorpo più probabile e se confermato dall'operatore lo esporta.

Tutti i campioni che hanno degli esami in sospeso, sono evidenziati in stato "Parziale", per aiutare l'operatore a visualizzare e tenere sotto controllo l'andamento delle routine giornaliera.

Risultati. Nel 2017 abbiamo gestito in Atlantis DG Link 35.888 esami; di questi il 44%, a seconda del risultato ottenuto, potrebbe richiedere un reflex test. Analizzando i dati abbiamo riscontrato che Atlantis DG Link ha generato automaticamente 1.430 test in reflex (9%):

- 409 D weak, di cui il 14% è risultato non negativo (positivo o dubbio);
- 64 TCD in seguito a D weak positivi;
- 450 Monospecifici per i TCD non negativi;

- 37 Fenotipo Rh + Kell, per pazienti Rh negativi con CDE positivo;
- 144 cellano per i Kell positivi;
- 288 Identificazioni per i TCI positivi, che sono risultati essere il 3% dei TCI totali eseguiti.

Conclusioni. L'ausilio di Atlantis DG Link ha consentito la corretta esecuzione di tutti i test immunoematologici, inclusi i test reflex necessari in base a risultati clinicamente significativi. La gestione personalizzata dei test ha semplificato e standardizzato il lavoro degli operatori automatizzando l'invio e la generazione degli esami. Ciò evita all'operatore un carico di lavoro aggiuntivo e assicura anche che tutti lavorino allo stesso modo e seguano le stesse procedure, definite precedentemente dai responsabili del laboratorio.

ABS003

UN CASO ANOMALO DI DISCREPANZA ABO

Fiorin F.⁽¹⁾, Pavan M.⁽¹⁾, Simeoni M.⁽¹⁾, Siviero M.⁽¹⁾, Orfano M.⁽¹⁾, Procacci R.⁽¹⁾

⁽¹⁾UOSD Medicina Trasfusionale, DIMT della Provincia di Venezia, Ulss 4 Veneto Orientale, San Donà di Piave

Premessa. La determinazione del gruppo ABO è di fondamentale importanza nei processi clinici in medicina trasfusionale. Al fine di evitare l'errore di tipizzazione non sono sufficienti strumentazioni e reagenti qualificati, ma sono necessarie solide conoscenze e competenze tecniche.

Metodi. La paziente FL, 26 anni, para 0000, gravida al primo trimestre, si presenta per la prima determinazione di gruppo. Il gruppo diretto eseguito con tecnologia CAT Grifols mostra un fenotipo A POS, il gruppo indiretto su emazie A1 e B un gruppo 0. Il TCI è positivo per anti-M titolo 1/2 identificabile solo a 4 °C, di classe IgM. È stata testata la reattività verso emazie test A2 e O con esito negativo, la ricerca delle crioagglutinine e delle crioglobuline ha dato esito negativo. Vista la presenza di anticorpi irregolari è stata verificata la presenza dell'antigene M nelle emazie testo A1 con esito positivo, il cross-match con emazie A1 e A2 M- ha dato esito negativo.

Risultati. Le indagini eseguite hanno permesso di confermare il gruppo A positivo della paziente, l'iniziale discrepanza è dovuta alla presenza di un anticorpo naturale a specificità anti-M che reagiva a t° ambiente con l'antigene M presente nelle emazie testo.

Conclusioni. Il caso presentato pone in evidenza come in caso di problematiche immunoematologiche debba comunque essere considerato un approccio open mind non limitato ai dati strumentali e che le competenze immunoematologiche del personale che opera nei servizi trasfusionali debbano essere accuratamente sviluppate e valutate al fine di non incorrere in errori di determinazione di gruppo.

ABS004

INTEGRAZIONE TRA METODICHE SIEROLOGICHE E MOLECOLARI NELLA RISOLUZIONE DI CASI IMMUNOEMATOLOGICI COMPLESSI: IMMUNIZZAZIONE VERSO UN ANTIGENE AD ELEVATA INCIDENZA

Pergolizzi S.S.⁽¹⁾, Manfroi S.⁽²⁾, Righini L.⁽²⁾, Cimarelli S.⁽¹⁾, Randi V.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Area Metropolitana Bologna, AUSL, Bologna; ⁽²⁾Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Area Metropolitana Bologna, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna

Premessa. Il sistema gruppo-ematico Cartwright (Yt) è rappresentato da due antigeni sintetici, Yta e Ytb, derivanti da due mutazioni puntiformi (una delle quali silente) a carico del gene dell'acetilcolinesterasi (ACHE) posto sul cromosoma 7q22. Yta è espresso dal 99,7% degli individui caucasici, Ytb dall'8-10%: quest'ultimo ha frequenza superiore (20-26%) negli Israeliani ebrei ed arabi. Il raro anti-Yta è stato associato prevalentemente a ridotta sopravvivenza delle emazie trasfuse, in due casi a reazioni trasfusionali emolitiche di grado moderato.

Metodi. Riportiamo i casi di tre pazienti giunte alla nostra osservazione negli ultimi 5 mesi del 2017:

- paziente 1: donna anziana, con perdite gastrointestinali in terapia marziale, nullipara, trasfusa;
- paziente 2: donna con sindrome mieloproliferativa cronica (alloimmunizzata anti-Kell, anti-Kpa, ed anti-Jka);
- paziente 3: bambina di 6 anni con neoplasia solida, trasfusa.

I test sierologici, eseguiti su siero e plasma, hanno evidenziato panagglutinazione su gel-card (Diamed) e su fase solida (Immunor) con score omogeneo (2+/3+), test di Coombs diretto negativo ed autocontrollo negativo, sensibilità al trattamento enzimatico e con DTT 0,2M delle emazie test (Diamed) e delle emazie da donatori compatibili per i sistemi ABO, Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNSs ma incompatibili con il test all'antiglobulina indiretto. L'eluato ottenuto dopo adsorbimento per 60' a 37 °C con le emazie da donatore risultava panagglutinante con tutte le emazie test utilizzate. Poiché i risultati ci orientavano verso un'immunizzazione contro un antigene ad elevata incidenza non tipizzabile in sierologia, è stata eseguita una tipizzazione molecolare estesa con il sistema BLOODchip ID CORE XT (Progenika-Grifols).

Risultati. In tutti e tre i casi la tipizzazione molecolare estesa ha fornito il medesimo fenotipo predetto Yt(a-b+) compatibile con il comportamento sierologico dell'anticorpo panagglutinante in esame. Il successivo adsorbimento del plasma/siero delle pazienti 1 e 3 con emazie full-matched e Yt(a+,b-) non ha evidenziato ulteriori specificità alloanticorpali, mentre nella paziente 2 si confermava la miscela alloanticorpale precedentemente nota. Grazie all'appropriatezza delle cure nessuna delle pazienti è stata trasfusa.

Conclusioni. L'inusuale riscontro in un tempo relativamente breve di rara immunizzazione diretta verso un antigene ad elevata incidenza ha rafforzato le nostre conoscenze sulle tecniche sierologiche dell'immunoematologia e ci ha consentito di utilizzare al meglio le informazioni ormai indispensabili che le nuove metodiche molecolari ci offrono. Questo approccio si traduce in un'integrazione tra laboratorio e clinica: i clinici potranno essere informati tempestivamente sulle problematiche dei pazienti con quadri immunoematologici complessi e, in abbinamento ad un programma di tipizzazione estesa di donatori periodici, sarà possibile reperire unità compatibili consentendo una gestione trasfusionale efficace e sicura.

ABS005

**CASE REPORT: PAZIENTE CON AM,
UNA VARIANTE RARA DEL SISTEMA ABO**

Monochio F.⁽¹⁾, Bottone A.⁽¹⁾, Napolitano R.⁽¹⁾, Carrafiello R.⁽¹⁾,
Di Troia D.⁽¹⁾, Verosimile G.⁽¹⁾, Cavaliere M.G.⁽¹⁾,
Strozziero M.G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio TrASFusionale, A.O.S.G. Moscati, Avellino

Premessa. I sottogruppi ABO differiscono per quantità di antigeni presente sugli eritrociti e, per i secretori, per l'antigene idrosolubile nella saliva. La classificazione basata su: grado di agglutinazione delle emazie con antisieri anti-A1/AB; agglutinazione con lectina H; presenza di agglutinine A1 nel siero; presenza di Ag A e H nella saliva dei secretori; test di assorbimento/eluizione.

Metodi. Al SIMT sono arrivati prelievi per indagini pretrasfusionali, di un pz di 63 aa della CCH per triplice by-pass. Gruppo sanguigno e il TCI effettuati con micropiastra in automatico, GalileoNeo-Immucor. Discrepanza fenotipo eritrocitario ABO: nessuna agglutinazione eritrociti; prova indiretta agglutinazione solo emazie B. Ripetizione test in automatico, AutovueInnova Ortho: gruppo diretto 0, assenza agglutinine A1 e A2, presenza agglutinine B (4+). Test in fase liquida, aumento rapporto plama/emazie per prova indiretta, incubazione 30 min a 4 °C: negativo. Incubazione antisiero A e AB con emazie pz 1 ora: agglutinazione a campi misti. Presente agglutinazione con lectina anti H. Tecnica di assorbimento/eluizione al calore: positiva.

Risultati. La discrepanza alla tipizzazione eritrocitaria ha fatto sospettare una variante debole del gruppo A; nell'anamnesi del pz non c'erano condizioni che potevano causare una tale discrepanza; inoltre il pz riferiva altra occasione, presso un SIT non italiano, non confermato gruppo sanguigno. Escludendo altre cause di agglutinazione a campo misto, abbiamo sospettato di un fenotipo A debole trasmesso geneticamente oppure di un indebolimento antigenico. Le caratteristiche sierologiche erano compatibili con un fenotipo Am. In parallelo abbiamo testato i gruppi della moglie e delle due figlie: il gruppo di queste ultime due risultava avere le stesse caratteristiche del padre. Pertanto abbiamo inserito nel sistema informatico il fenotipo eritrocitario del pz come **Am CcDee kk** con indicazione di trasfondere eritrociti 0+, anche se non documentata la presenza di anticorpi anti A. Abbiamo mandato i campioni di tutti e tre i pz presso S. Camillo Forlanini di Roma, per l'analisi molecolare, che ha confermato mediante PCR-SSP il gruppo.

Conclusioni. L'individuazione di varianti fenotipo ABO è molto importante soprattutto per una corretta tipizzazione dei donatori di sangue, in considerazione del rischio immunologico legato alla eventuale utilizzo di emazie esprimenti antigeni A o B, anche se in quantità ridotta, nei riceventi di gruppo 0. L'assegnazione del corretto fenotipo ABO, pur avvalendosi dell'ausilio della biologia molecolare, si basa ancora sulle reazioni sierologiche; sebbene non vi siano dati per una riduzione della sopravvivenza degli eritrociti trasfusi, un individuo con fenotipo ABO debole viene considerato 0 come ricevente, A e/o B come donatore, in considerazione delle possibili conseguenze immunoematologiche. In caso di discrepanze ABO è sempre opportuno analizzare bene i risultati: non attribuire un fenotipo eritrocitario solo in base alla prova diretta, impiegare tecniche sierologiche manuali di II livello e se possibile avere ausilio della biologia molecolare.

ABS006

**VARIANTE DEL GENE RHCE CON RARO FENOTIPO
D-- IN UNA DONATRICE DI SANGUE**

Perrone M.P.⁽¹⁾, Laurenti L.⁽¹⁾, Cinti P.⁽¹⁾, Coluzzi S.⁽¹⁾, Gesuiti P.⁽¹⁾,
Giovannetti G.⁽¹⁾, Lattanzi R.⁽¹⁾, Vaglio S.⁽²⁾, Girelli G.⁽¹⁾

⁽¹⁾UOC Immunoematologia e Medicina TrASFusionale,

A.O.U. Policlinico Umberto I-Sapienza Università, Roma;

⁽²⁾UOC Immunoematologia e Medicina TrASFusionale,

A.O.U. Sant'Andrea-Sapienza Università, Roma

Premessa. Lo studio sistematico di campioni, che mostravano una debole o discrepante reattività con le metodiche sierologiche utilizzate in routine, ha permesso l'identificazione, con metodiche molecolari, di numerose varianti del gene RHD. In maniera meno sistematica e per analogia al gene RHD, è stato possibile identificare diverse varianti anche per il gene RHCE. Tali varianti si sono originate per riarrangiamenti genetici, frameshift, mutazioni puntiformi, mutazioni del sito di splicing o conversione genica, che hanno come risultato la ridotta o mancata espressione degli antigeni C,c,E,e. Si riporta un caso di riarrangiamento genico che ha prodotto una mancata espressione degli antigeni CcEe.

Metodi. Donna di 42 aa, caucasica, giunta alla nostra osservazione per assenza degli antigeni c ed e dimostrabili solo con metodica di assorbimento ed eluizione. La tipizzazione molecolare è stata eseguita con metodica PCR-SSP utilizzando kit commerciali (RBC-Ready Gene CDE Inno-Train Diagnostik, Germania, RH-TYPE BAG, Germania). Il sequenziamento (dell'introne 1 e degli esoni 1-10) è stato eseguito utilizzando il metodo Sanger. Per analizzare i dati di sequenza è stato utilizzato il software Seqscape (ABI) che confronta la sequenza ottenuta con la sequenza di riferimento del NCBI. Per completamente in questo studio è stato utilizzato anche il metodo di amplificazione classica con corsa elettroforetica che ha permesso di evidenziare le bande relative all'esone 8 (Grifols Immunoematology Center, San Marcos, Texas, USA).

Risultati. Lo studio molecolare eseguito con metodica di PCR-SSP mostrava la presenza del solo gene RHD, con assenza di totale reattività del gene RHCE. Il sequenziamento ha evidenziato la presenza di mutazioni all'introne 1 (IVS1-29C e IVS1-20G), all'esone 2 (c.150T, c.178°, c.201G, c.203G, c.307T con sostituzione aa rispettivamente p.50Val, p.60Ile, p.67Ser, p.68Ser, p.103Ser) e la sequenza del gene RHD dall'esone 3 all'esone 8. Tali mutazioni sono responsabili dell'allele ibrido RHCE*Ce-D (3-8)-Ce, con fenotipo D--.

Conclusioni. Le varianti del gene RHCE sono state descritte in diverse popolazioni; gli alleli ibridi che danno luogo a varianti del gene RHCE vengono spesso identificati per la presenza nel siero di alloanticorpi contro la proteina RHCE o per l'assenza, o ridotta espressione, di uno o più antigeni C,c,E,e. Gli individui portatori di tali varianti, soprattutto quelli con RHCE null, con anticorpi preformati, hanno molta difficoltà a reperire i donatori compatibili. Per tale ragione la nostra donatrice, oltre a essere segnalata nel nostro database dei fenotipi rari, verrà avviata a un programma di predepositi.

ABS007

FENOTIPO CIS-AB IN SOGGETTO CON ANTICORPO NATURALE ANTI-M

Perrone M.P.⁽¹⁾, Laurenti L.⁽¹⁾, Cavallari C.⁽¹⁾, Coluzzi S.⁽¹⁾, Glinz S.⁽²⁾, La Rocca U.⁽¹⁾, Lattanzi R.⁽¹⁾, Rafanelli D.⁽²⁾, Girelli G.⁽¹⁾

⁽¹⁾UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, A.O.U.

Policlinico Umberto I-Sapienza Università, Roma;

⁽²⁾SIMT Pistoia, USL Toscana Centro, Pistoia

Premessa. Il fenotipo cis-AB è una rara variante ABO prodotta da un allele ABO codificante per una glicosiltransferasi in grado di determinare simultaneamente la produzione di antigeni A e B. Questa mutazione può dar luogo a discrepanze nella tipizzazione routinaria del sistema ABO e può renderne difficoltosa la corretta attribuzione fenotipica.

Metodi. Si riporta il caso di un donatore che mostrava una discrepanza nella determinazione del fenotipo ABO eseguita con metodi in micropiastra (NeoImmucor) su colonna (Grifols) e in fase liquida. La tipizzazione molecolare è stata eseguita con metodica PCR-SSP utilizzando kit commerciali (Ready Gene ABO Inno-Train Diagnostik, Germania, ABO TYPE Variant BAG, Germania). Il sequenziamento (dell'introne 1 e degli esoni 1-7) è stato eseguito utilizzando il metodo Sanger. Per analizzare i dati di sequenza è stato utilizzato il software Seqscape (ABI) che confronta la sequenza ottenuta con la sequenza di riferimento del NCBI (Grifols Immunohematology Center, San Marcos, Texas, USA).

Risultati. Il donatore mostrava alla tipizzazione ABO una discrepanza per la presenza di agglutinazioni inattese; veniva evidenziato un anticorpo naturale a specificità anti-M, tuttavia la differente reattività del siero con le emazie B rispetto a quella con A1, A2 e O poneva il sospetto di una variante ABO. I test molecolari eseguiti con PCR-SSP hanno predetto un fenotipo cis-AB ma non identificavano in maniera chiara il genotipo. Il sequenziamento ha rilevato la presenza di una mutazione nell'esone 7 (c.803G/C con sostituzione p.268Gly/Ala) identificando il genotipo della donatrice come ABO*cisAB01/A1.

Conclusioni. La corretta determinazione del gruppo sanguigno, del paziente e dei donatori, costituisce uno step cruciale nei test pre-trasfusionali necessaria a garantire una sicura terapia trasfusionale. Nel nostro caso la presenza dell'anticorpo naturale, riscontrato nel siero della donatrice, avrebbe potuto indurre un misconoscimento di una rara variante. Si raccomanda di porre attenzione ai risultati ottenuti con test sierologici in routine al fine di identificare possibili varianti ed effettuare studi molecolari adeguati per la corretta definizione del fenotipo ABO.

ABS008

CASE REPORT. PRESENZA DI ANTI-D IN PAZIENTE WEAK DI TIPO 1 DOPO TRASFUSIONE CON EMAZIE D POSITIVE: ALLO O AUTO?

Licitra V.⁽¹⁾, Travali S.⁽¹⁾, Barrotta G.⁽¹⁾, Chiarenza V.⁽¹⁾, Giuca G.⁽¹⁾, Giuliano S.⁽¹⁾, Guida P.⁽¹⁾, Privitera S.⁽¹⁾, Scaravilli F.⁽¹⁾, Garozzo G.⁽¹⁾

⁽¹⁾UOCC Provinciale di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, ASP n. 7, Ragusa

Premessa. La possibilità che individui con fenotipi weak D di tipo 1, 2 e 3 producano alloanticorpi anti D è ancora ampiamente dibattuta. Il presente case report mostra una paziente tipizzata come Rh D positiva, con IAT negativo, che in seguito ad una trasfusione con due unità di emazie D positive, ha sviluppato una positività al DAT e al IAT con chiara specificità anti D. Non è stata segnalata alcuna somministrazione di RhIG.

Metodi. La trasfusione di emazie è stata eseguita in altro nosocomio, per cui la metodica delle compatibilità e del IAT eseguiti durante il ricovero, non sono disponibili. La paziente è giunta alla nostra osservazione con referto riportante l'esito del IAT negativo prima del ricovero e quello con esito positivo successivo al ricovero. Le è stata eseguita una determinazione di gruppo ABO e Rh con agglutinazione su colonna (Ortho-Clinical Diagnostics, BioVue System). È stato eseguito un IAT e un DAT (Anti-IgG, -C3d; polispecifico, Ortho-Clinical Diagnostics, BioVue System). Per la tipizzazione dell'anticorpo sull'eluato è stata utilizzata la tecnica dell'agglutinazione su colonna (Reagent Red Blood Cells 0,8% Resolve Panel C System). Per la rimozione degli autoanticorpi caldi dalle emazie è stato usato un kit commerciale (W.A.R.M. Immucor). Per la caratterizzazione del fenotipo weak abbiamo fatto ricorso alle tecniche di biologia molecolare mediante microarray (BeadChip™, BioArraySolution, Immucor, Warren, NJ, USA). Successivamente il campione è stato inviato per essere sequenziato presso il laboratorio BLOODchip Service, Grifols Immunohematology Center, S. Marcos, Texas, USA. Il siero della paziente è stato crociato con 4 unità Rh positive, con 4 unità Rh negative e con le emazie del padre che mostrava lo stesso fenotipo Rh (weak D type 1)

Risultati. Sia il DAT che l'IAT sono risultati positivi. La tipizzazione anticorpale eseguita sull'eluato ha mostrato una specificità anti D. Utilizzando la metodica W.A.R.M. per la rimozione degli autoanticorpi caldi mediante autoadsorbimento sono stati eliminati eventuali autoanticorpi caldi. La successiva tipizzazione anticorpale eseguita sul siero autoadsorbito ha evidenziato e confermato chiaramente la presenza di anticorpi anti D. Le emazie Rh positive sono risultate incompatibili (score 4+). Le emazie Rh negative sono risultate perfettamente compatibili. Le emazie del genitore sono risultate incompatibili ma con uno score inferiore (2+) che richiama lo score del DAT della paziente. La tipizzazione molecolare eseguita con microarray ha fornito come fenotipo presunto RH D weak di tipo 1. Il sequenziamento del campione non ha mostrato la presenza di altre varianti di tipo partial D. La paziente non presenta segni clinici né laboratoristici (emoglobina libera, bilirubina, LDH etc.) di emolisi.

Conclusioni. I test eseguiti non sono stati in grado di determinare se siamo in presenza di autoanticorpi, di alloanticorpi o di miscela di entrambi. Tuttavia il rapporto di causa/effetto con l'unica trasfusione eseguita con RBC Rh D positive risulta suggestiva di una reazione di tipo alloimmune.

ABS009

**LA RISOLUZIONE DEI CASI COMPLESSI
IN IMMUNOEMATOLOGIA: RUOLO
COMPLEMENTARE DELLA BIOLOGIA
MOLECOLARE**

Vio C.⁽¹⁾, Vicarioto M.⁽¹⁾, Albergoni M.P.⁽¹⁾, Favero R.⁽¹⁾,
De Silvestro G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Azienda Ospedaliera di Padova DIMT PD, Padova

Premessa. La tipizzazione degli antigeni eritrocitari mediante analisi del DNA rappresenta una metodologia complementare nei processi diagnostici del nostro laboratorio di Immunoematologia. Da circa cinque anni abbiamo in uso presso il nostro Dipartimento il sistema BLOODchipID™ (IDCoreXT™-Progenika Biopharma-Grifols, Bilbao, Spagna) per la tipizzazione estesa dei donatori, sempre più spesso è richiesta la tipizzazione con la metodica molecolare anche di pazienti critici, come ad esempio politrasfusi o con test all'antiglobulina diretto positivo, affetti da anemia emolitica autoimmune, con auto/allo immunizzazioni complesse o trattati con le nuove terapie interferenti (es. Daratumumab). Questo sta comportando un cambiamento dell'Immunoematologia routinaria in cui spesso è necessario in urgenza un approfondimento diagnostico in biologia molecolare.

Metodi. Presso il laboratorio di biologia molecolare del nostro Dipartimento l'utilizzo del sistema BLOODchipID™ con la piattaforma per la tipizzazione degli antigeni eritrocitari IDCoreXT™ ci permette di tipizzare i seguenti sistemi antigenici eritrocitari: RhCE, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Diego, Dombrock, Colton, Cartwright, Lutheran. In meno di 4 ore si studiano simultaneamente fino a 96 campioni, con un grado di automazione elevato grazie al software di analisi BIDS XT™ (Progenika Biopharma-Grifols, Bilbao, Spagna), interfacciato bidirezionalmente al sistema gestionale. Tale sistema garantisce l'analisi e l'interpretazione automatica dei risultati in genotipo e fenotipo predetto per ciascuno dei sistemi eritrocitari evidenziati dal kit IDCoreXT™.

Risultati. Nell'anno 2017 presso il nostro laboratorio di biologia molecolare sono stati analizzati con il sistema BLOODchip® 407 campioni, di cui 82 pazienti e 325 donatori. Abbiamo riscontrato: 1 gruppo raro Fya-b-, 7 donatori e 1 paziente con FY*A, FY*B(265T)_FY*X che risulta nel fenotipo Fya+b+w, 1 donatore con fenotipo raro Yta-b+, 9 pazienti e 8 donatori con il polimorfismo RHCE*Ce, RHCE*cE (r's), 2 donatori con il polimorfismo RHCE*ce(733G) (r's).

Conclusioni. La genotipizzazione dei sistemi gruppo ematici è importante per il management trasfusionale di pazienti altamente critici in cui è auspicabile il perfect-match mediante l'utilizzo di unità di sangue di donatori a loro volta tipizzati in biologia molecolare. La trasfusione sicura e dedicata nei pazienti critici è un goal ad oggi necessario.

ABS010

**RISOLUZIONE DELLE DISCREPENZE ABO CON
METODICHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE**

Vio C.⁽¹⁾, Vicarioto M.⁽¹⁾, Battisti A.⁽²⁾, Bertazzo N.⁽²⁾,
De Silvestro G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Azienda Ospedaliera di Padova DIMT PD, Padova;

⁽²⁾ULSS6 DIMT PD, Padova

Premessa. Per discrepanza del sistema ABO si intende una non concordanza tra i risultati della prova diretta e della prova indiretta. Le principali cause di discrepanze ABO sono: antigeni mancanti o deboli (sottogruppi A e B), campo misto da trasfusione e/o trapianto, auto e allo- anticorpi freddi, patologie come leucemia, morbo di Hodgkin, ipogammaglobulinemia, antigeni extra (come B acquisito). Non trascurabili anche problematiche tecniche, utilizzo di materiali non idonei, etc.

Metodi. Presso il nostro laboratorio del Dipartimento Interaziendale Provinciale Medicina Trasfusionale-Azienda Ospedaliera di Padova abbiamo riscontrato 2 discrepanze ABO.

Caso I Aspirante donatore di 34 anni la cui prova diretta risultava O e la prova indiretta positiva solo con le emazie A1 e A2. Il donatore risultava avere anticorpi naturali Anti-A: 16 e anticorpi immuni Anti-A: 8; test dell'antiglobulina indiretto e diretto negativi.

Caso II Donna in gravidanza di 35 anni con evidente discrepanza tra la prova diretta che risultava: anti-A positiva, anti-AB positiva e anti-B negativa; la prova indiretta negativa.

Risultati. Per la risoluzione dei due casi abbiamo utilizzato il supporto previsto nel contratto di fornitura inviando i campioni presso il laboratorio di riferimento al Grifols Immunohematology Center (Grifols-S.Marcos, Texas). I risultati ottenuti sono stati i seguenti:

Caso I È stato condotto uno studio di sequenziamento del DNA sull'introne 1 del gene ABO e sugli esoni da 1 a 7 evidenziando il genotipo ABO*O.01.01, ABO*BW.17 che corrisponde al fenotipo predetto Bweak.

Caso II Lo studio di sequenziamento del DNA sull'introne 1 del gene ABO e sugli esoni da 1 a 7 ha rilevato il genotipo ABO*A1.01, ABO*B.01 e il fenotipo predetto AB. I polimorfismi rilevati in questo campione sono risultati coerenti con due diversi genotipi ABO*A1.01 e ABO*B.01 di cui quest'ultimo risulta essere più comune. Invece, il genotipo ABO*A1.01, meno comune, potrebbe codificare per un fenotipo sconosciuto.

Conclusioni. La possibilità di avere un laboratorio di riferimento come "Grifols Immunohematology Center" rappresenta un'importante possibilità di risoluzione di casi di immunoematologia problematici e particolari che con le metodiche di sierologia comune non potrebbero essere risolti. Tale opportunità consente anche di condividere i risultati ottenuti potendo ampliare le conoscenze su predetti fenotipi ad oggi non noti.

1.02 IMMUNOEMATOLOGIA

Antigeni e biologia dei globuli rossi

ABS011

DARATUMUMAB NEL TRATTAMENTO DEL MIELOMA MULTIPLO: ESPERIENZA DEL SIMT DI RIMINI

Benedettini L.⁽¹⁾, Nucci S.⁽¹⁾, Calisesi C.⁽¹⁾, Pivi A.⁽¹⁾, Grossi R.⁽¹⁾,
Carini V.M.A.⁽¹⁾, Manfroi S.⁽²⁾, Randi V.⁽²⁾

⁽¹⁾U.O Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, Ospedale
Infermi di Rimini, AUSL Romagna, Rimini;

⁽²⁾Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Area
Metropolitana Bologna, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna

Premessa. Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia che colpisce i linfociti B, causata dalla proliferazione delle plasmacellule; proliferando esse producono immunoglobuline (Ig) monoclonali che possono causare danni all'apparato scheletrico, oltre a ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e infezioni.

Recentemente è stato introdotto un nuovo farmaco nella terapia del MM, il daratumumab (DARA): è un anticorpo monoclonale di classe IgG1k diretto contro l'antigene CD38, una glicoproteina transmembrana. DARA inibisce la crescita delle cellule neoplastiche che esprimono il CD38 mediante un potente effetto citotossico.

Il CD38 è però espresso in piccole quantità anche sulla membrana dei globuli rossi dei pannelli di screening o dei donatori, causando interferenza con le comuni metodiche utilizzate nei test pretrasfusionali.

Metodi. Nel 2017 presso la nostra U.O. sono stati studiati 4 pazienti affetti da MM in trattamento con DARA e in regime trasfusionale cronico.

Prima dell'inizio del trattamento, se il paziente non era stato trasfuso con emazie concentrate (EC) negli ultimi 90 giorni, si è proceduto alla tipizzazione del fenotipo Rh e Kell, e alla tipizzazione estesa dei pazienti per gli antigeni dei sistemi FY, JK, MNS.

Se invece il paziente era stato sottoposto a trasfusioni si procedeva all'invio di un campione presso il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale del Policlinico S.Orsola-Malpighi, per la tipizzazione genomica estesa degli antigeni eritrocitari in biologia molecolare.

Una volta acquisiti tali dati, durante l'assegnazione delle EC venivano selezionate unità ABO/RH/Kell compatibili che rispettassero il più possibile l'assetto fenotipico esteso/genotipico dei sistemi gruppo ematici con maggior potere immunogeno (MNS, FY, JK) utilizzando la modalità del cross-match elettronico.

Le indagini pre-trasfusionali in questi pazienti sono state condotte attenendosi alle Raccomandazioni della SIMTI per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento con Daratumumab.

Nel caso specifico di un paziente (Pz 1) il test di Coombs indiretto (eseguito in microcolonna con metodica Ortho) si è negativizzato dopo circa 40 giorni dall'inizio della terapia, per cui è stato gestito con i normali test in uso (microcolonna Coombs Ortho).

Risultati. Sono state trasfuse in totale 37 unità di emazie concentrate (EC) così suddivise: (Paziente 1=15 EC, Paziente 2=11 EC, Paziente 3=4 EC, Paziente 4=7 EC). Non si sono verificate reazioni avverse In nessuno dei 4 pazienti trattati e, al

momento, non sono stati riscontrati nuovi alloanticorpi.

Conclusioni. In base alla nostra esperienza possiamo concludere che la modalità di assegnazione tramite cross-match elettronico, dopo e tipizzazione eritrocitaria estesa sierologica e molecolare del paziente e tipizzazione estesa delle unità trasfusionali si sia rivelata un metodo sicuro ed efficace.

Sarà necessario comunque analizzare una casistica più ampia di pazienti per poter confermare tali conclusioni.

ABS012

ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI NEL TRAPIANTO DI CSE APOLOIDENTICO. ESPERIENZA DI UN OSPEDALE PEDIATRICO

Damico C.⁽¹⁾, Bernardi A.⁽¹⁾, Berti P.⁽¹⁾, Brescia L.P.⁽²⁾,
D'Agostino E.⁽¹⁾, Montanari M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio d'Immunoematologia e Medicina Trasfusionale,
Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino
Gesù IRCCS, Roma; ⁽²⁾U.O. Onco-Ematologia Pediatrica,
Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e
Genetica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

Premessa. L'anemia emolitica autoimmune (AEA) rappresenta una rara ed importante complicanza del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). I dati disponibili in letteratura si riferiscono a singoli casi o derivano da popolazioni di pazienti non omogenee per tipo di TCSE e per età dei pazienti. Il nostro studio, pertanto, consiste in una analisi retrospettiva di una popolazione pediatrica post TCSE aploidentico, al fine di valutare l'incidenza di AEA e le sue principali caratteristiche cliniche e di laboratorio.

Metodi. Tra maggio 2012 e luglio 2017 nel nostro ospedale sono stati eseguiti 275 TCSE aploidentici su pazienti che presentavano una patologia oncologica (166) o una patologia benigna (109). Di questi pazienti 178 (64,73%) sono maschi e 97 (35,27%) femmine, di età mediana di 6,95 anni (range 0,24-17,95 aa). Prima del trapianto su tutti i pazienti ed i relativi donatori è stato eseguito uno studio immunoematologico comprendente: gruppo sanguigno, fenotipo Rh/kell, test dell'antiglobulina indiretto (TAI) ricerca degli anticorpi irregolari (AbIrr), identificazione di eventuali AbIrr presenti e titolazione delle isoemagglutinine naturali ed immuni. I test immunoematologici sono stati eseguiti con tecnica su colonna della ditta Diamed. Nel post-trapianto lo studio immunoematologico è stato eseguito solo in caso di sospetto di anemia immunoemolitica. I pazienti positivi sono stati monitorati per il TAD e la titolazione degli AbIrr nel siero. La diagnosi di AEA è stata posta sulla base dei seguenti criteri: evidenza di emolisi clinica e/o di laboratorio associata a studio immunoematologico positivo ed esclusione di altre possibili cause di emolisi.

Risultati. È stata posta diagnosi di AEA da anticorpi caldi in 10 pazienti (3,63%). Il TAD all'esordio è risultato positivo in 9: 1 tipo C', 6 tipo IgG+C', 1 tipo IgA+IgG+C', 1 tipo IgA+IgG+IgM+C'. Nel decorso della malattia in 4 pazienti il TAD si è modificato in coincidenza di crisi emolitiche. La ricerca di AbIrr eseguita sul siero e sull'eluato è risultata positiva in 9 pazienti: in 4 era presente un anticorpo panagglutinante, negli altri 5 l'anticorpo presentava attività panagglutinante ed una o più specificità nell'ambito del sistema Rh. In un caso era presente un alloanticorpo. In 5 pazienti la malattia ha avuto un andamento acuto, in 2 cronico e tre pazienti sono ancora in malattia. In 1 solo paziente è stata sufficiente la terapia

cortisonica, negli altri 9 è stato necessario ricorrere alla terapia con rituximab ed in 2 è stata anche eseguita la plasmaferesi. 8 pazienti sono stati sottoposti a terapia trasfusionale, 1 solo paziente è deceduto.

Conclusioni. Nel nostro studio l'incidenza (3,63%) della AEA è risultata modesta e sostanzialmente sovrapponibile a quella riportata in altre casistiche. La variabilità dei quadri sierologici ci ha consentito un miglior monitoraggio dei pazienti e la tempestiva individuazione delle crisi emolitiche.

ABS013

CARATTERISTICHE SIEROLOGICHE DI 2.561 PAZIENTI CON MALATTIA EMOLITICA AUTOIMMUNE: RISULTATI DI UNA CASISTICA UNICENTRICA

Giovanetti G.⁽¹⁾, La Rocca U.⁽¹⁾, Santilio I.⁽¹⁾, Neri A.⁽¹⁾,
Arista M.C.⁽¹⁾, Maiorana E.⁽¹⁾, Girelli G.⁽¹⁾, Coluzzi S.⁽¹⁾
⁽¹⁾UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale,
Policlinico Umberto I-Sapienza, Roma

Premessa. La malattia emolitica autoimmune (MEA) è una patologia autoimmune in cui anticorpi (Ac) verso Ag self eritrocitari sensibilizzano i GR, causando riduzione della sopravvivenza eritrocitaria; se la distruzione eritrocitaria non è adeguatamente compensata insorge anemia emolitica autoimmune (AEA). La diagnosi si fonda sulla dimostrazione dell'Ac patogenetico, sul cui comportamento sierologico ed optimum termico si basa la classificazione in AEA in: calde, fredde, miste e bifasiche.

Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente i casi di MEA/AEA diagnosticati dal 1988 al 2017. Il pannello standard prevedeva: test dell'antiglobulina diretto (TAD) con antisieri polispecifico e monospecifici anti-IgA, -IgG, -IgM, -C3d, -C3b; ricerca Ac eritrocitari nel siero con GR autologhi ed omologhi pre-trattati e non- con enzima proteolitico, a 4 °C, 20 °C e 37 °C, in fisiologica e con test dell'antiglobulina indiretto; ricerca emolisine mono-e bifasiche. L'eluato è stato effettuato nei casi di TAD+ (IgG,IgA), o comunque nei casi di sospetta AEA TAD neg, con i metodi di Rubin e dell'eluizione acida. Degli autoAc sono stati definiti: specificità, range termico, titolo. Nei casi in cui si è reso necessario sono stati effettuati autoed allo-adsorbimenti del siero per identificare eventuali alloAc associati.

Risultati. Sono stati diagnosticati 2.561 casi di MEA (1.142 M, 1.419 F), in età adulta e pediatrica. In 1.047 casi (40,8%) non sono state identificate condizioni morbose concomitanti; dei 2.561 casi di MEA, 1.729 (67,5%) erano di tipo caldo, 732 (28,6%) freddo, 75 (2,92%) misto, 26 (1%) bifasico. Il TAD era pos in 2.109 casi (in 628 IgG, 676 IgG+C_{3d}, 11 IgA, 57 IgG+IgA, 656 C_{3d}, 81 altre associazioni). In 452 pz (17,6%) il TAD era neg, in 179 (10,3%) delle AEA calde. L'eluato mostrava specificità definita in 295 casi di AEA di tipo caldo e misto. Le patologie più frequenti erano: ematologiche 852 (33,3%), autoimmuni 225 (8,8%), oncologiche 147 (5,7%), infettive 123 (4,8) del siero mostrava la presenza dell'Ac in 1.512 casi di AEA di tipo caldo (1.341 IgG, 131 IgM, 5 IgA, 35 altre associazioni); in 575 casi (38%) l'Ac mostrava specificità definita, prevalentemente nell'ambito del sistema Rh. Nelle AEA di tipo freddo gli autoAc avevano range termico fino a: 37 °C 570, 32 °C 103, 22 °C 33; titolo mediano a 4 °C 256 (32-1.024.000); la specificità dell'autoAc era anti-I (501), -i (17), -non Ii (156), -Pr (4).

Conclusioni. La casistica presentata ha mostrato risultati in linea con la letteratura; in particolare si vuol ribadire che, in caso di emolisi sospettata immuno-mediata, è necessario un inquadramento sierologico completo (TAD negativo nel 17,6%), e che, seppur in alcuni casi, l'AEA è sostenuta solo da Ac di classe IgA, che vanno quindi ricercati in modo mirato; ciò vale anche per i 26 casi in cui l'emolisi era associata all'emolisina bifasica di DL in bambini e giovani adulti, ma anche in pz affetti da patologie oncoematologiche (SMD, MFI). L'AEA è una patologia rara, e per la sua complessità una caratterizzazione completa è possibile in centri specializzati nei modi e nei tempi che quadri clinici, spesso drammatici, richiedono.

ABS014

BAMBINO AFFETTO DA ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE ASSOCIATA A VACCINAZIONE

Giovanetti G.⁽¹⁾, La Rocca U.⁽¹⁾, Neri A.⁽¹⁾, Santilio I.⁽¹⁾,
Giona F.⁽²⁾, Coluzzi S.⁽¹⁾, Girelli G.⁽¹⁾

⁽¹⁾UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale,
Policlinico Umberto I-Sapienza, Roma; ⁽²⁾UOC Ematologia,
Policlinico Umberto I-Sapienza, Roma

Premessa. I casi di anemia emolitica autoimmune (AEA) secondaria a vaccinazione descritti in letteratura sono molto pochi e definiti come estremamente rari (Schattner A. 2005), più frequentemente conseguenti a vaccini contro difterite-tetano-pertosse.

Metodi. Viene presentato il caso di un bambino di quattro mesi, giunto all'osservazione dell'ambulatorio di ematologia con valori normali di Hb al momento della visita, ma con anamnesi di ricovero presso altro nosocomio un mese prima per anemia emolitica grave che aveva necessitato di supporto trasfusionale (1 dose terapeutica di GR). I test di Coombs diretto e indiretto (TAD e TAI) erano stati riferiti come negativi al momento della trasfusione. L'anemia emolitica era insorta a distanza di circa due settimane dalla vaccinazione esavalente (difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, Haemophilus Influenzae B). Un campione di sangue del bambino veniva inviato al nostro laboratorio per lo studio immunoematologico.

Risultati. TAD (gel su colonna Diamed): negativo; TAI in fase liquida e con metodo di agglutinazione su colonna (Ortho Clinical Diagnostics): negativo; ricerca anticorpi eritrocitari nel siero con eritrociti pre-trattati e non- con enzima proteolitico in fase liquida a 4 °C e 20 °C: negativa; ricerca emolisina bifasica di Donath-Landsteiner: negativa. Il siero del paziente, cimentato per 1 h a 37 °C con eritrociti autologhi, mostrava la presenza di una reazione esclusivamente di emolisi, che regrediva in presenza di siero scplementato (56 °C per 30 min). Veniva pertanto posta diagnosi di AEA sostenuta da un'emolisina monofasica di tipo neutro (reazione negativa in presenza di siero acidificato); controllo immunoematologico a distanza di un mese dava esito negativo.

Conclusioni. Il caso riportato mostra una rara associazione di insorgenza di emolisi immuno-mediata dopo vaccinazione esavalente: in letteratura è riportato un solo caso insorto in un bambino di 21 mesi che aveva presentato un'AEA TAD positiva (IgG) (Seltsam A., 2000). Hansen J. (2016) ha riportato che in un solo caso su 14.042 pazienti vaccinati con vaccino pentavalente (difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Haemophilus Influenzae B) si è manifestata un'anemia emolitica autoimmune, pertanto l'AEA in associazione a vaccinazione rimane un evento

molto raro. È importante sottolineare come ancora una volta sia fondamentale l'accuratezza dell'anamnesi, che tenga in considerazione anche il possibile ruolo di eventi patogenetici rari, nonché l'effettuazione di uno studio immunoematologico completo, in grado di dare risultati al di là di quelli forniti dai soli TAD e TAI, anche i fini dell'individuazione di una eventuale correlazione causa-effetto, evitando così, in particolare trattandosi in prevalenza di bambini, un'eccessiva medicalizzazione nella ricerca di altre cause di anemia emolitica.

ABS015

IMPORTANZA DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE NELLA TIPIZZAZIONE IMMUNOEMATOLOGICA: CASE REPORT

Bescapè P.⁽¹⁾, Binello G.B.⁽¹⁾, Carlino P.⁽¹⁾, Ferrari L.⁽¹⁾,
Rizzo M.⁽¹⁾, Solazzo D.⁽¹⁾, Mascaro G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale,
AOU "Maggiore della Carità" di Novara, Novara

Premessa. Le deviazioni apparenti dalle regole mendeliane sull'ereditarietà del gruppo sanguigno sono raramente osservate. Sangue di gruppo 0 in genitori con figli che esprimono sottogruppi di A "deboli" sono stati occasionalmente descritti ma senza una spiegazione. Tra i sottogruppi, è stata osservata un'ampia eterogeneità tanto che non solo lo stesso fenotipo può dipendere da diversi sottogruppi di alleli sottostanti ma anche che genotipi identici possono dare origine ad una variabile espressione fenotipica. Il fenotipo Ax, ad esempio, è stato associato a più alleli; tra di loro alcuni alleli tra i comuni Alleli A o B e l'allele O1v [O02] sono ibridi. Gli stessi alleli ibridi sembrano essere il risultato di fenotipi O. Una situazione simile è stata recentemente segnalata per alcuni dei rari alleli O, basata su alleli A mutati, che sembrano in grado di dare origine al fenotipo O atteso o a fenotipi deboli di A. Lo scopo dello studio è stato di determinare il gruppo in un paziente che appariva come sottogruppo raro del sistema ABO non definibile con le metodiche sierologiche standard.

Metodi. Sono stati eseguiti test pre-trasfusionali in un paziente di sesso femminile, di anni 24, che doveva essere sottoposto ad un intervento di Neurochirurgia nel nostro Ospedale. La determinazione del gruppo sanguigno ABO, è stata effettuata con tecniche standard: gruppo diretto con tecnica in microcolonna (BioRad) utilizzando antisieri monoclonali (anti-A, anti-B e anti-AB); gruppo indiretto (emazie A1, B, 0) in microcolonna (BioRad); entrambi i test sono stati ripetuti, con tecniche in fase liquida, in provetta. È stato eseguito il test con lectine anti-A1 e anti-H. Considerando le difficoltà avute nella determinazione del gruppo ABO, campioni della paziente in EDTA sono stati inviati presso il Grifols IH Center (Grifols, S.Marcos, Texas) per l'esecuzione dei test di genotipizzazione.

Risultati. L'interpretazione del gruppo, con le metodiche Immunoematologiche standard, hanno fatto ipotizzare un sottogruppo di A raro quale un "Am" o "Aend" (v. Tabella I).

Tabella I

Test Diretto:

Sieri	Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Anti-A1	Anti-H
Risultato	+-(-M)	Neg	+-(-M)	Neg	++++

Test Indiretto:

Emazie	A1	B	0
Risultato	Neg	++++	Neg

Biologia Molecolare. Sul DNA genomico estratto dal campione di sangue è stato eseguito sequenziamento della regione enhancer dell'introne 1 e degli esoni da 1 a 7 del gene ABO e la clonazione degli esoni 5 e 6 dello stesso. Le varianti identificate, con lo studio di sequenza del DNA sono coerenti con due genotipi identificati (ABO*O.01.35, ABO*AW.30.01), entrambi codificanti per il fenotipo previsto Ax/Aweak.

Conclusioni. Lo studio ha evidenziato come la biologia molecolare può venire in soccorso all'Immunoematologia standard per la definizione di sottogruppi estremamente rari altrimenti non definibili, lasciando nell'incertezza i pazienti ma soprattutto i trasfuzionisti, nel caso dovessero prendere decisioni trasfusionali. Stiamo, attualmente, approfondendo l'indagine con lo studio familiare.

1.03 IMMUNOEMATOLOGIA

Antigeni e biologia delle piastrine

ABS016

IL RUOLO DEI RECETTORI ESTROGENICI SULLA FUNZIONALITÀ PIASTRINICA IN CONDIZIONI DI FLUSSO

Battiston M.⁽¹⁾, Neeves K.⁽²⁾, De Zanet D.⁽³⁾, Lombardi E.⁽¹⁾, Agostini F.⁽¹⁾, Da Ponte A.⁽¹⁾, Durante C.⁽¹⁾, De Marco L.⁽¹⁾, Mazzucato M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Unità Raccolta e Manipolazione cellule staminali per le Terapie Cellulari, CRO-IRCCS, Aviano; ⁽²⁾Chemical and Biological Engineering Department, Colorado School of Mines, Golden (CO) USA; ⁽³⁾Dipartimento Politecnico di Ingegneria e Architettura, Università degli Studi di Udine, Udine

Premessa. L'utilizzo di contraccettivi ormonali è un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie quali la trombosi venosa (VT): la possibilità di manifestare eventi trombo-embolici è principalmente legata alla componente estrogenica dei contraccettivi stessi ed è mediata dai recettori degli estrogeni (ERs). Le piastrine (PLTs) sono direttamente coinvolte in questo processo poiché esprimono due diversi tipi di recettori: l'isoforma più espressa beta (ERβ) e quella alpha (ERα), associata ai mitocondri. Inoltre è dimostrata l'azione degli estrogeni sui fattori della coagulazione (VII e X; fibrinogeno; frammento 1+2 della protrombina). Le risposte mediate dai diversi ERs potrebbero dunque influenzare l'attività procoagulante delle PLTs attraverso meccanismi di funzionalità ma soprattutto attraverso meccanismi di segnale, in particolare variazioni di ioni calcio [Ca²⁺] o rilascio di mediatori solubili.

Metodi. Sono stati utilizzati campioni di sangue di donatori sani per analizzare in microscopia confocale l'attivazione, l'adesione e la trombo formazione di PLTs perfuse su substrato di collagene di tipo I, in diverse condizioni di flusso (250-1.500s⁻¹). Le PLTs sono state caricate con le sonde fluorescenti FLUO 3-AM (8μM, [Ca²⁺] citosolico) e RHOD 2-AM (5μM, [Ca²⁺] mitocondriale); prima della perfusione sono state incubate con o senza agonisti selettivi di ERs: 10μM PPT (2,3-Bis (4-idrossifenil) propionitrile) per ERalpha e 10μM DPN (1,3,5-Tris(4-idrossifenil)-4-propil-1Hpyrazole) per ERβ. In alcuni esperimenti abbiamo incubato le PLTs con 10 nM 17β-estradiolo (E2).

Risultati. Abbiamo osservato una stretta relazione tra le variazioni di [Ca²⁺] mitocondriale e quello citosolico: abbiamo dimostrato che agendo sui recettori alpha con l'agonista PPT, le variazioni citosoliche erano paragonabili a quelle del controllo, mentre il 17β-estradiolo, che agisce sui recettori β, aumentava significativamente l'attivazione piastrinica (citosolica e mitocondriale) nonché la formazione di trombi. Al contrario, esperimenti condotti con l'aggiunta di DPN, un diverso agonista selettivo di ERβ, hanno mostrato ridotte oscillazioni citosoliche e mitocondriali di [Ca²⁺] e una marcata diminuzione dei volumi dei trombi misurati sul substrato di collagene di tipo I.

Conclusioni. I nostri risultati dimostrano che i recettori per gli estrogeni svolgono un ruolo importante sull'attivazione piastrinica, in stretta relazione con l'assorbimento del calcio mitocondriale, in condizioni di flusso. Pertanto la valutazione dei fattori di rischio basata su un'attenta ricerca

clinica (anamnestica e obiettiva) potrebbe essere integrata da indagini ematochimiche specifiche soprattutto in pazienti oncologici in terapia ormonale al fine di identificare i pazienti ad alto rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare e prevenire tali eventi avversi.

ABS017

DEFICIT ACQUISITO DELLA FUNZIONALITÀ PIASTRINICA IN UN PAZIENTE CON LINFOMA CUTANEO A CELLULE B

Marchetti M.⁽¹⁾, Lerede T.⁽¹⁾, Testa M.⁽¹⁾, Brevi M.⁽¹⁾, Gamba S.⁽¹⁾, Finazzi G.⁽²⁾, Rambaldi S.⁽²⁾, Falanga A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Immunoematologia e Medicina TrASFusionale, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ⁽²⁾Ematologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Premessa. I deficit acquisiti della funzionalità piastrinica sono malattie emorragiche rare, descritte anche in associazione con malattie linfoproliferative e autoimmuni. Descriviamo il caso di una donna di 68 anni con linfoma cutaneo a cellule B venuta alla nostra attenzione a Dicembre 2017 per quadro emorragico mucocutaneo moderato. Storia familiare e personale negativa per coagulopatie. Nel 2011 diagnosi di linfoma cutaneo a cellule B, trattato chirurgicamente e con radioterapia. Giugno 2012 episodio di porpora trombocitopenica idiopatica risolto con terapia steroidea. Febbraio 2017 recidiva del linfoma cutaneo (nessuna terapia). Aprile 2017 comparsa di ecchimosi spontanee diffuse e, da agosto 2017, episodi di epistassi, gengivorragia e un episodio di emorragia congiuntivale.

Metodi. Esame emocromocitometrico e conta piastrinica normale. Coagulazione e screening per malattia di vWF normali. L'aggregazione piastrinica in plasma ricco di piastrine (PRP) è stata studiata con aggregometria a trasmissione di luce (LTA) utilizzando ADP, collagene, adrenalina, acido arachidonico (AA) e ristocetina. L'aggregazione piastrinica in sangue intero indotta da ADP, AA e TRAP è stata valutata con analizzatore Multiplate. Il PFA-100 è stato utilizzato con cartucce di collagene/ADP e collagene/adrenalina. L'espressione delle glicoproteine (GP) piastriniche in citofluorimetria a flusso è stata misurata prima e dopo stimolazione con ADP.

Risultati. I tempi di chiusura al PFA100 erano patologici (>300 s). L'aggregazione piastrinica in sangue intero era completamente assente ai 3 stimoli utilizzati. L'espressione in sangue intero di GPIb GPIIb/IIIa e GPIIIa era normale (>95%), ma l'intensità di fluorescenza di GPIIb/IIIa era bassa. L'espressione di P-selettina dopo stimolazione era normale. In LTA le piastrine della paziente non rispondevano a nessuno degli agonisti tranne alla ristocetina che, tuttavia, induceva una agglutinazione reversibile. In test di miscela, il plasma della paziente riduceva significativamente l'aggregazione delle piastrine di controllo in LTA, così come il legame dell'anticorpo anti-GPIIb/IIIa sulle piastrine del controllo. Questi dati suggerivano la presenza di un inibitore. La paziente iniziava una terapia immunosoppressiva con corticosteroidi. Nel follow-up a 10 e 16 giorni di trattamento, il monitoraggio della funzione piastrinica con Multiplate mostrava un parziale recupero dell'attività piastrinica, anche se i tempi di chiusura al PFA 100 erano ancora anormali (>300 s). La paziente era clinicamente migliorata. Iniziava la cura del linfoma.

Conclusioni: Il profilo di aggregazione della paziente suggerisce la presenza di un inibitore della funzione piastrinica (cioè un autoanticorpo) che genera un difetto simile alla trombastenia di Glanzmann, senza influenzare la conta piastrinica. Sebbene possa essere un evento raro, si dovrebbe essere consapevoli del deficit acquisito della funzione piastrinica come causa di un disordine primario imprevisto dell'emostasi in pazienti con linfoma.

1.05 IMMUNOEMATOLOGIA

Compatibilità materno/fetale

ABS018

CASE REPORT: MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO DA ALLOIMMUNIZZAZIONE MATERNO-FETALE DA ANTI-JKB

Agliastro R.⁽¹⁾, Turrisi R.⁽¹⁾, Bellavia D.⁽¹⁾, De Francisci G.⁽¹⁾, Ferrara D.⁽¹⁾, Ferrante Bannera A.⁽¹⁾, Bonaccorso R.⁽¹⁾, Vitaliti M.⁽²⁾, Mazzola A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ U.O.C. Medicina Trasfusionale, ARNAS Ospedale Civico-Di Cristina Palermo, Palermo; ⁽²⁾ Neonatologia, ARNAS Ospedale Civico-Di Cristina Palermo, Palermo

Premessa. La malattia emolitica del neonato (MEN) è un quadro clinico anemico-emolitico fetale e/o neonatale di gravità variabile, causato da anticorpi (Ab) IgG prodotti dalla madre verso antigeni eritrocitari fetali. La forma più grave ed un tempo più frequente di MEN è causata da Ab diretti verso l'antigene D del feto prodotti da madri Rh negative. Negli ultimi anni, in seguito alla immunoprofilassi anti-D si è assistito alla drastica riduzione della MEN anti-D mentre rimangono invariati i casi di allo-immunizzazione materno-fetale indotti da antigeni più rari quali il Kidd, il Kell o il Duffy. Sul sangue funicolare di tutti i neonati afferenti alla nostra UOC vengono eseguiti la determinazione del gruppo sanguigno (ABO, Rh e Kell) e il CD; in caso di positività del CD viene eseguito l'eluato che viene poi testato contro pannelli eritrocitari. Nel presente lavoro descriviamo un caso di MEN da anticorpo anti-Jk(b). L'antigene Jk(b) nella popolazione caucasica ha una frequenza del 75%. L'anticorpo anti Kidd, può provocare reazione trasfusionale emolitica anche severa per la capacità di legare il complemento, e sporadicamente è responsabile di MEN di solito di lieve entità. **Metodi.** La probanda è giunta alla nostra osservazione subito dopo la nascita per ittero ingravescente. Il DAT è stato eseguito utilizzando metodica gel-test con ID-Cards DiaClon ABO/Rh for Newborns DVI+ (DiaMed GmbH). Per la eluizione degli anticorpi è stato utilizzato il Kit DiaCidel for Acid elution (DiaMed GmbH, Cressier Svizzera). Successivamente, l'eluato è stato esaminato con metodica in gel-test utilizzando ID-Cards LISS-Coombs e pannello di sospensioni eritrocitarie ID-Diapanel 11 DiaMed GmbH, Cressier, Svizzera.

Risultati. La neonata di gruppo sanguigno "0" Rh Positivo; aveva il DAT positivo con specificità IgG (+++). L'eluato ha evidenziato la presenza di un anticorpo (Ab) di classe IgG identificato come anti-Jk(b). Testando gli eritrociti della neonata per il corrispondente antigene Jk(b) se ne evidenziava la positività con la contemporanea assenza sulle emazie della madre. L'ittero neonatale non ha raggiunto livelli critici ed è stato trattato con fototerapia. La piccola paziente veniva dimessa dopo circa una settimana. L'anamnesi ha evidenziato che la madre della probanda era alla seconda gravidanza. Durante la prima gravidanza non era stato evidenziato alcun problema clinico e in questa ultima gravidanza non aveva effettuato il test di Coombs indiretto.

Conclusioni. Il caso dimostra che, sebbene non frequenti, le MEN da Ab diretti verso antigeni rari continuano ad essere presenti nella popolazione generale. Non si possono prevedere ed il loro monitoraggio richiede la presenza di specifici programmi di sorveglianza delle donne in gravidanza, indipendentemente dal fatto che siano Rh positive o negative, proponendo a tutte

le donne in gravidanza, da parte del ginecologo, entro il primo trimestre la prescrizione di esami specifici con l'esecuzione di gruppo sanguigno, determinazione fattore Rh e Ricerca di anticorpi irregolari.

ABS019

FETAL HYDROPS CAUSED BY HAEMOLYTIC DISEASE BY ANTI-KP ANTIBODY

Bini Antunes M.⁽¹⁾, Mesquita B.⁽²⁾, Rodrigues M.J.⁽³⁾, Rodrigues M.C.⁽⁴⁾, Amil M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Serviço de Haematologia-Imunohaematologia e Transfusão, Centro Hospitalar do Porto, Porto; ⁽²⁾Haematologia, Centro Hospitalar Tras os Montes e Alto Douro, Vila Real; ⁽³⁾Instituto Portugues do Sangue e Transplantação, Lisboa; ⁽⁴⁾Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Background. Haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) is historically linked to the immunisation of D-negative mother with a D-positive fetus. However, it may occur with other antigens with a wide clinical spectrum. Anti-kp(b) is a rare antibody directed to a Kell system antigen and has been described in some cases of HDFN.

Purpose. We present 2 cases of HDFN associated to anti-Kpb which were differently managed and underline how important is its early detection and follow-up for a favourable outcome.

Case reports. *Case 1:* A 34-years caucasian woman at 13rd week gestation was directed to our hospital for chorionic villous sampling. She referred a first uncomplicated pregnancy with a cesarian term delivery. She was A Rh(D)+ and the 1st trimester indirect antiglobulin test (IAT) was negative. At 20.5th week the morphological ultrasound was normal. At 24th week she presented a panreactive IAT. Parents samples were asked to confirm results. The immune-hematologic study revealed the mother was (kpa+,kpb-), confirmed by genotyping (KEL*2/KEL*2, KEL*3/KEL*3). The father was (Kpa-,kpb+). A Kpb antibody was identified with a titer 1:512. At 26th week she presented with abdominal pain and inferior limbs edema. The fetal ultrasound showed no cardiac beat and the expulsion protocol of stillbirth was initiated. Septic screening was negative. No coagulation abnormalities were detected. Fetomaternal haemorrhage was excluded by flow cytometry. The anatomopathologic study of the stillbirth revealed a normal growth, no dismorphologies and a generalized subcutaneous edema. The placental exam revealed diffuse placental palor and hydroptic villous. The patient later collected 2 autologous blood units for eventual future need.

Case 2: A 36 years old female blood donor was detected with an anti-Kpb titer 1:256 in a pré-donation immune-hematologic study. She was A Rh+ and homozygous for Kpa. Her partner was homozygous for Kpb and sensibilization had occurred during a 1st pregnancy. She was informed about the risk of HDFN in future pregnancies and 2 autologous blood units were criopreserved. One year later she was pregnant. Ultrasound with middle cerebral artery Doppler were performed monthly up to 24th week gestation and weekly thereafter. Anti-Kpb never peaked over 1: 256. At 31st week, the ultrasound documented polyhydramnios, subcutaneous edema and middle cerebral artery peak >P95. She began protocol for fetal pulmonary maturation. Cesarian delivery was performed at 34th week. The baby boy was born with 3,005 g weight, Hb 12,9 g/dL, group O rh+ and positive direct antiglobulin test. Indirect bilirubin

peaked 9,7 mg/dL on day 1 and he required 5 days phototherapy before discharge.

Conclusions. Although anti-Kpb isn't usually associated to severe cases of HDFN, our cases illustrate the importance of prompt detection and close follow-up to monitor fetal anemia and perform an efficacious intervention to prevent fatal hydrops. We also point out the importance of autologous blood cryopreservation for alloimmunized patients with rare phenotypes.

ABS020

MATERNAL ALLOANTIBODIES AND DEVELOPMENT OF HEMOLYTIC DISEASE OF FETUS AND NEWBORN: A STUDY FROM A SINGLE CENTER

Santos F.⁽¹⁾, Ferreira A.⁽²⁾, Bini Antunes M.⁽¹⁾, Amil M.⁽²⁾

⁽¹⁾Imunohematologia e Transfusão, Centro Hospitalar do Porto, Porto; ⁽²⁾Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Background. Hemolytic Disease of Fetus and Newborn (HDFN) results from maternal red blood cells (RBCs) antibodies (ab) binding to foetal/neonatal RBCs which may result in haemolysis, leading to anaemia, fetal hydrops and possibly death.

Although HDFN is historically linked to anti-Rh (D) ab, it may occur with other ab.

Purpose. To perform a retrospective analysis between 01/01/2014 and 31/12/2017 and establish the percentage of alloimmunized pregnant women in our Institution and document the prevalence, development and management of HDFN.

Methods. Data about pregnant women with a positive indirect antiglobulin test (IAT) during the 1st trimester screening were collected, namely: type of ab identified and title, correlation with development of HDFN and its management. Only ab resulting from active immunization or possibly naturally occurring antibodies were evaluated. We excluded passive anti-D resulting from anti-Rh(D) administration as well as ABO ab.

Results. Antibodies in 48 out of 12,489 pregnant women were documented in the considered period. Nine women were at their 1st gestation and we identified 1 anti-Kell resulting from a previous transfusion and 6 low titer (<1:8) anti-M, 1 anti-Cw, 1 anti-Lea that were considered as naturally occurring abs. Thirty nine women (0,31%) were considered as actively immunized during a previous gestation and the identified antibodies were anti-D (n=7), anti-D+C (n=3), anti-E (n=3), anti-E+c (n=3), anti-E+Cw (n=1), anti-E+S (n=1), anti-Kell (n=3), anti-Kell+Fya (n=1), anti-Jka (n=1), anti-M (n=8), anti-Kpb (n=2), anti-S (n=1) and 5 cases with non significant ab. Severe HDFN was observed in four cases: one case with an anti-D titer 1:8,192 in which intrauterine transfusion was performed at 25th week resulting in an emergency cesarean delivery and baby death on day 3, a second case with an anti- Kpb titer 1:512 that resulted in a fetal death at 26th gestation, a third case with an anti-D+C titer 1:256 that was managed with phototherapy during 12 days and 1 transfusion with good outcome and a fourth case with an anti-D 1:512 in which a cesarean delivery was performed at 30th week and that was managed with EPO and phototherapy during 7 days. Ten cases resulted in moderate HDFN that were managed with phototherapy with favorable outcome (3 anti-D, 1 anti-Jka, 2 anti-c+E, 1 anti-E+Cw, 1 anti-Kpa, 1 anti-Kpb, 1 anti-S).

Conclusions. Global prevalence of HDFN (14 out of 12,496 total deliveries) was 1:1,000 newborns. Prevalence of severe HDFN was 0.32:1,000 newborns which is slight lower than described in other publications. Most of involved ab were from Rh system. Despite a well-established national program of anti-Rh(D) immunoglobulin administration, prophylaxis wasn't performed in 10 cases and in 2 of them Rh group was incorrectly typed as D positive.

ABS021

IMPLEMENTAZIONE DEL TEST DI GENOTIPIZZAZIONE RHD FETALE NON INVASIVA NEL TERRITORIO RIMINESE

Calisesi C.⁽¹⁾, Benedettini L.⁽¹⁾, Boetti L.⁽¹⁾, Danova E.⁽¹⁾, Nucci S.⁽¹⁾, Manfredi S.⁽²⁾, Randi V.⁽²⁾

⁽¹⁾U.O. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, AUSL Romagna, Rimini; ⁽²⁾Lab. Immunoematologia Avanzata Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna

Premessa. Il SIMT di Rimini, in collaborazione con il Lab. Immunoematologia Avanzata Servizio Immunoematologia e Med. Trasfusionale Area Metropolitana Bologna, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna, ha aderito al progetto, finanziato dal CRS Emilia-Romagna, finalizzato a garantire una gestione più appropriata dell'immunoprofilassi anti-D in epoca antenatale, grazie alla determinazione non invasiva del genotipo *RHD* fetale. L'implementazione di tale test nella nostra realtà è stata realizzata solo grazie al contributo degli ostetrici ospedalieri e del territorio di Rimini.

Metodi. L'iter diagnostico-operativo prevede che gli specialisti (ostetriche e/o ginecologi operanti in strutture pubbliche o private del territorio riminese) invitino le gravide RhD-, con partner RhD+ o non noto a presentarsi, previo contatto telefonico, al SIMT. Le gravide vengono convocate, generalmente, il lunedì mattina: il medico raccoglie un'anamnesi, espone chiaramente alla paziente la finalità del test e sottoscrive, insieme alla gestante, i consensi informati. Il personale infermieristico si occupa della raccolta e confezionamento del campione che perviene al Lab. Immunoematologia Avanzata il giorno successivo. Il referto della genotipizzazione *RHD* fetale non invasiva viene recapitato al fax presidiato del SIMT, dopo 7-10 giorni dall'invio del campione. Il medico ne prende visione, conserva copia del referto e registra il risultato sul gestionale in uso al SIMT con un secondo operatore, secondo le norme di sicurezza; il personale amministrativo ha il compito di chiamare le pazienti invitandole a ritirare il referto e raccomandandosi di consegnarlo al ginecologo.

Risultati. Nel 2017 sono stati prelevati 51 campioni di gravide RhD- dalla 20^a alla 27^a settimana di gestazione. Fino ad agosto le gravide sono state contattate direttamente dal personale del SIMT e sono stati raccolti soltanto 10 campioni. Da settembre invece, grazie al coinvolgimento di ostetriche e ginecologi operanti nei consultori, si è registrato un picco delle convocazioni, per un totale di 41 campioni inviati negli ultimi 4 mesi. In 12/51 casi (23%) il fenotipo RhD predetto è risultato negativo, evitando inutili immunoprofilassi anti-D (IP) *ante-partum*; solo in un caso si è avuto un risultato indeterminato. Ad oggi abbiamo il riscontro del gruppo eseguito su sangue funicolare al momento del parto in 16 casi, con una congruenza del 100%, dimostrando accuratezza e affidabilità del test elevate.

Conclusioni. Dai dati presentati, in linea con la letteratura, possiamo dedurre che l'implementazione del test di determinazione non invasiva del genotipo *RHD* fetale può evitare inutili IP in epoca antenatale e che la divulgazione del test è possibile solo grazie ad una gestione condivisa della gravidanza (medico esperto di medicina trasfusionale, ostetrica e ginecologo).

ABS022

CASE REPORT: MEFN DA INCOMPATIBILITÀ RHD CAUSATA DA IMMUNOPROFILASSI ANTI-D INEFFICACE

Calisesi C.⁽¹⁾, Benedettini L.⁽¹⁾, Ghinelli U.⁽¹⁾, Malavasi C.⁽¹⁾, Danova E.⁽¹⁾, Carini V.M.A.⁽¹⁾, Grossi R.⁽¹⁾, Nucci S.⁽¹⁾

⁽¹⁾U.O. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, AUSL Romagna, Rimini

Premessa. Attualmente, i casi di MEFN da incompatibilità RhD sono isolati e provocati, generalmente, da una errata gestione dell'immunoprofilassi anti-D (IP) per mancata o ritardata somministrazione antenatale o a causa di dosaggio inadeguato in caso di emorragia fetomaterna severa.

Metodi. Si riporta il caso di una gravida di gruppo A RhD- di etnia ispanica, di anni 42, che giungeva all'attenzione del SIMT di Rimini alla 33^a settimana di EG (marzo 2017), per riscontro, in altro laboratorio, di TCI positivo dovuto alla presenza di anticorpi anti-D (titolo 1:8, eseguito in fase liquida). Dall'anamnesi emergeva una precedente gravidanza (1995, neonata RhD+, eseguita IP post-partum) e un'interruzione di gravidanza spontanea a novembre 2013 (>12^a settimane di gestazione, IP somministrata a distanza di oltre 72 ore, comunque entro 10 giorni dall'evento immunizzante-EPI).

Alla 6^a settimana della gravidanza in esame, la paziente accedeva al PS Ostetrico di Rimini per una minaccia di aborto e in tale occasione non veniva somministrata IP, nonostante le principali Linee Guida e Raccomandazioni internazionali indicano di somministrare una dose inferiore di Ig anti-D (250 U.I.) in occasione di EPI del 1° trimestre. A distanza di circa due mesi la gravida veniva sottoposta a villocentesi (20/12/16), con successiva somministrazione di IP, previa esecuzione del TCI che risultava negativo.

Nonostante la somministrazione di IP dopo l'ultimo EPI la paziente sviluppava un alloanticorpo anti-D.

Risultati. La gestante è stata seguita dai medici del SIMT in stretta collaborazione con gli ostetrici dell'ambulatorio gravidanza a rischio fino al 03/06/2017 (37^a sett.) quando, per riscontro di segni indiretti di anemizzazione fetale (aumento della velocità flusso in arteria cerebrale media) e per aumento del titolo anticorpale (anti-D: 1:256, eseguito in microcolonna) si decideva di indurre il parto. Il neonato, risultato di gruppo 0 RhD+ (come predetto dalla determinazione genotipica *RHD* effettuata durante la gravidanza), CcDee, kk (TCD+, score 4+, eluato anti-D), appariva fortemente itterico; veniva, pertanto sottoposto a fototerapia e terapia con Immunoglobuline che risultarono efficaci. A distanza di un mese dalla nascita il bambino veniva ricoverato per comparsa di anemia severa (Hb 7,8 g/dL) e trasfuso con 90 mL di EC irradiate, dimesso il giorno successivo. Attualmente, il bambino gode di buona salute.

Conclusioni. Nonostante l'introduzione dell'immunoprofilassi anti-D la MEFN anti-D non è una patologia eradicata, particolarmente tra le pazienti immigrate che, tendenzialmente,

non aderiscono a corretti programmi di prevenzione. Il compito del medico specialista di Immunoematologia è quello di seguire le gestanti alloimmunizzate anti-D e di prescrivere in maniera appropriata l'IP anti-D, secondo raccomandazioni e linee guida vigenti.

ABS023

CASE-REPORT: ISOIMMUNIZZAZIONE COMPLESSA IN DONNA DI 32 ANNI ALLA SECONDA GRAVIDANZA

Calosso L.⁽¹⁾, Ferrari A.⁽¹⁾, Ottone P.⁽²⁾

⁽¹⁾Servizio TrASFusionale, Dipartimento Servizi Diagnostici, ASL TO3, Pinerolo; ⁽²⁾Servizio Immunotrasfusionale, AOU S. Luigi, Orbassano

Premessa. Nell'isoimmunizzazione il sistema immunitario materno si attiva contro antigeni eritrocitari fetali. Esiste il depistage per l'RhD (mortale e prevenibile), ma altre specificità insidiose si manifestano durante la gravidanza. In Piemonte i protocolli prevedono la Ricerca Anticorpi Irregolari (RAI) nel secondo trimestre. Presentiamo il caso di una donna di 32 anni alla seconda gravidanza.

Metodi. *Organizzazione:* il nostro Servizio esegue i test per il depistage per ASLTO3. La gravidanza a rischio è inviata in consulenza al Centro di Riferimento (CdR) con un proprio SIMT, che impiega reattivi differenti dai nostri.

Esecuzione test: sistema automatizzato Biorad IH-500 Biorad (agglutinazione su colonna). Test manuali con reattivi Biorad. Secondo pannello per le identificazioni (Grifols).

Risultati. Una donna di 32 anni alla seconda gravidanza si positivizza per allo-Ab anti-E ed è inviata al CdR. Al follow-up il titolo anticorpale è costante. Al parto la donna presenta una triplice isoimmunizzazione ed il test di Coombs diretto del funicolo è positivo.

Scadenziario madre

- 18/02/15 Taglio cesareo in P0000 - Gruppo:A/pos RAI: neg.
- 28/06/17 Accesso ambulatoriale - RAI: neg.
- 28/08/17 Accesso DEA per perdite ematiche in P1001 w16+3.
- 17/09/17 Accesso DEA per perdite ematiche in P1001 w20.
- 09/11/17 Accesso ambulatoriale - Gruppo: A/CCDee K-RAI: POS anti-E 1:32.
- 21/11/17 Follow-up CdR - RAI: POS anti-E 1:8 - RAI enzima: anti-E 1:32.
- 06/12/17 Follow-up CdR - RAI: POS anti-E 1:8 - RAI enzima: anti-E 1:32.
- 03/01/18 Follow-up CdR - RAI: POS anti-E 1:8 - RAI enzima: anti-E 1:64.
- 20/01/18 Parto P1001 w37+2- Gruppo: A/Pos Jk(a-b+) Fy(a-b+) - RAI: anti-E 1:256 + anti-c + anti-Jka.

Neonato

- 20/01/18 Nascita - Gruppo: A/CcDEe TCD: POS Identificazione su eluato: anti-E + anti-Jka - IgG1/IgG3: neg/neg.

I nostri pannelli non definiscono chiaramente le specificità anticorpali. Gli approfondimenti richiedono tempo. È facile il riconoscimento dell'anti-E già noto (++++). Molto probabile la presenza dell'Ab anti-c (+) in paziente CCDee. Rimane una reattività inspiegata (++) . L'impiego totale di 25 cellule lascia il dubbio tra anti-Jka o anti-Fyb.

La conferma della triplice immunizzazione anti-E +anti-c +anti-Jka è basata sul fenotipo Jka-, sull'inefficacia del trattamento con enzima e sull'identificazione dell'eluato funicolare (anti-E +anti-Jka).

Conclusioni. Causa dell'isoimmunizzazione: emorragie nel corso della gravidanza documentate dal DEA.

Conferma della difficoltà di standardizzare la titolazione anticorpale interlaboratorio.

Scarsa sensibilità dei clinici al rischio MEN: avvisati dell'anomalia, sollecitano più volte il referto per dimettere la paziente.

Questo caso offre un momento di riflessione sulla MEN del XXI secolo: nonostante la denatalità, lo screening e la profilassi anti-RhD, il rischio per gli altri antigeni è invariato rispetto al passato.

ABS024

VALIDAZIONE DI UN SISTEMA DEL COMMERCIO PER LA VALUTAZIONE DELL'EMORRAGIA FETO-MATERNA MEDIANTE TEST DELLE ROSETTE

Coluzzi S.⁽¹⁾, Giovannetti G.⁽¹⁾, La Rocca U.⁽¹⁾, Santilio I.⁽¹⁾, Pasqualetti D.⁽¹⁾, Massari M.S.⁽¹⁾, Colaneri C.⁽¹⁾, Neri A.⁽¹⁾, Girelli G.⁽¹⁾

⁽¹⁾UOC Immunoematologia e Medicina TrASFusionale, Policlinico Umberto I-Sapienza, Roma

Premessa. Sebbene soltanto una modesta quota (0,3%) delle gravidanze presenti un'emorragia fetomaterna (EFM) >30 mL di sangue fetale, volumi ampi di EFM possono causare immunizzazione anti-D in quanto la dose di Ig dell'immunoprofilassi (IP) potrebbe essere stata insufficiente. In aderenza a quanto previsto dalle Raccomandazioni SIMTI-SIGO per la prevenzione della malattia emolitica fetoneonatale, si è reso necessario validare un sistema per la valutazione dell'EFM in donne Rh neg madri di neonati Rh+, ai fini di una corretta IP.

Metodi. È stato valutato il test FMH Rapid Screen, Immucor, basato sul principio delle rosette. I campioni in EDTA sono stati prelevati alle madri da 30' a 2h dal parto. Una sospensione di GR materni, Rh neg, sono incubati per 5' a TA con un anti-D del kit, in parallelo con controlli pos e neg; dopo incubazione la miscela viene lavata per rimuovere l'anticorpo (Ac) in eccesso. Vengono poi aggiunti GR Rh+ (emazie indicatrici) in soluzione fornita dal kit e la miscela viene centrifugata ed osservata al microscopio per la presenza di agglutinazioni a campo misto. Il test ha esito pos se presenti almeno 5 agglutinati (rosette) osservati anche su diversi campi. I risultati del test sono stati confrontati con quelli ottenuti in citofluorimetria, che utilizza un Ac monoclonale rivolto verso Hb fetale ed un Ac policlonale per l'anidrasi carbonica (Kit Fetal Cell Count Lagitre).

Risultati. Durante il periodo della prova sono pervenuti i campioni di 40 pz Rh neg; 10 sono stati studiati solo con le rosette (pertanto non sono stati valutati); in 4/30 casi l'EFM era stata sospettata in base alle condizioni del neonato (valore mediano EFM: 33,72 mL, range 2,72-95,08), e in 2 di questi la contaminazione con sangue fetale Rh+ era evidente già alla determinazione del gruppo. La concordanza dei risultati ottenuti con le due metodiche è stata del 100%; in 3 casi in cui il test delle rosette aveva dato esito dubbio la citofluorimetria era negativa.

Conclusioni. Il test FMH Rapid Screen è stato messo a punto per valutare EFM ≥30 mL di sangue fetale ABO compatibile,

anche se risultati positivi potrebbero essere ottenuti per valori più bassi, risultando sempre negativo in caso di EFM lieve. I risultati del confronto col sistema gold-standard (citofluorimetria) ha consentito di inserire il test delle rosette in routine per lo screening, essendo in grado di fornire in tempi rapidi le informazioni utili a capire se avviare il campione al test in citofluorimetria o confermare la dose standard (1.500 U.I.) di Ig anti-D. Un aspetto importante è rappresentato dall'ipotesi di utilizzo del test per adottare in routine la dose di 625 U.I. quando il test risulti negativo, ovvero essere certi che il test delle rosette sia in grado di garantire che EFM > 7,5 mL (quantità di GR fetali neutralizzati dalla dose di 625 U.I.) siano adeguatamente trattate. Nella nostra esperienza il test delle rosette è stato sempre in grado di evidenziare anche EFM di volumi < 3 mL di GR fetali, pertanto riteniamo si possa considerare un test valido, associando comunque sempre nei casi dubbi, la valutazione in citofluorimetria o raccomandando, in questi casi, l'impiego della dose standard di Ig.

ABS025

L'UTILIZZO DI DOSI APPROPRIATE DI IG ANTI-D EVITA L'ALLOIMMUNIZZAZIONE IN EFM DI GRANDE ENTITÀ

De Rosa G.⁽¹⁾, Rusignuolo A.⁽¹⁾, Vitale F.⁽¹⁾, Faraone D.⁽¹⁾, Pasqualetti D.⁽²⁾, Massari M.S.⁽²⁾, Papagni A.⁽³⁾, Voci P.P.⁽⁴⁾, Moricca S.⁽⁴⁾

⁽¹⁾UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, ASL Roma 3, Ospedale G.B. Grassi, Roma; ⁽²⁾UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Az. Policlinico Umberto I, Roma; ⁽³⁾UOC Ginecologia e Ostetricia ASL Roma 3, Ospedale G.B. Grassi, Roma; ⁽⁴⁾UOSD Neonatologia, ASL Roma 3, Ospedale G.B. Grassi, Roma

Premessa. Il rischio residuo di alloimmunizzazione in gravide RhD negative sottoposte ad immunoprofilassi può essere ascritto alla somministrazione di Ig anti-D in quantità non congrua. Si presenta il caso di una importante Emorragia Feto Materna (125 mL) rilevata in donna RhD negativa che aveva partorito un figlio RhD positivo in cui l'appropriata quantità di Ig anti-D infusa, commisurata all'entità della EFM, ha consentito di evitare l'alloimmunizzazione.

Metodi. In data 19/03/2017 la Sig.ra L.S., gruppo A RhD negativo ccee, partoriva con cesareo d'urgenza per sofferenza fetale riscontrata al monitoraggio, un neonato di gruppo 0 RhD positivo Ccee, affetto da anemia (Hb 7 g/dL) non associata a segni di emolisi a TAD negativo. La R.A.I. nella madre risultava negativa. Da segnalare nella tipizzazione materna agglutinazione a campo misto con siero anti-D e anti-C per commistione con sangue fetale. Il neonato veniva trasfuso con emazie 0 neg La paziente, alla sua prima gravidanza, non era stata sottoposta alla I.P. antenatale. Nel sospetto di anemizzazione da importante EFM si eseguiva il test di screening FMH Rapid Screen che risultava fortemente positivo. Si inviava un campione al Servizio di Citofluorimetria del SIMT Policlinico Umberto I° per la quantizzazione della EFM, che evidenziava 125,61 mL di emazie fetali (v.n. ≤ 0,22). Si calcolava la dose appropriata di Ig da infondere in base a quanto stabilito dalle Raccomandazioni per la prevenzione ed il trattamento della Malattia Emolitica del Feto e del Neonato (SIMTI in collaborazione con SIGO Ed. 2014) Dovendo somministrare 125 U.I. di Ig per ogni mL di eritrociti fetali, la paziente doveva essere sottoposta ad un

dosaggio di Ig anti D pari a 15.701 U.I. Pertanto in aggiunta alla prima somministrazione di 1.500 U.I. eseguita già in prima giornata, si somministravano altre 13.500 U.I. i.v. di Ig frazionate in tre dosi da 4.500 U.I., come da Raccomandazioni SIMTI. Si suggeriva di idratare la paziente e di monitorare gli indici di emolisi sia della madre che del neonato che apparivano lievemente alterati. La valutazione EFM ripetuta dopo 48 ore evidenziava 0,76 mL di emazie fetali.

Risultati. La somministrazione di Ig anti-D, in dosi commisurate all'entità della EFM ha permesso di evitare alloimmunizzazione materna in un caso di EFM di grande volume. Le R.A.I. ripetute a 3, 6 e 9 mesi dal parto hanno mostrato una costante riduzione dello score di agglutinazione del siero materno con emazie note, fino alla negativizzazione del test. L'infusione di 15.000 U.I. non ha prodotto effetti collaterali nella madre né nel neonato allattato al seno.

Conclusioni. Il caso riportato dimostra come la valutazione della EFM consenta di calcolare la dose appropriata di Ig anti-D da infondere con riduzione delle alloimmunizzazioni residue da dose non congrua di immunoprofilassi in donne Rh negative con figlio Rh positivo, anche in presenza di EFM di grandi volumi

ABS026

GESTIONE DELLA PROFILASSI ANTI-D IN CONDIZIONI PARTICOLARI

Inverardi D.⁽¹⁾, Romano D.⁽¹⁾, Pollis F.⁽¹⁾, Leoncino S.⁽¹⁾, Marmifero M.⁽¹⁾, Dallavalle F.M.⁽¹⁾, Trifoglio O.⁽²⁾, Guaschino R.⁽¹⁾

⁽¹⁾SC. Medicina Trasfusionale, ASO, Alessandria; ⁽²⁾SC. Ostetricia-Ginecologia, ASO, Alessandria

Premessa. Presso il ns. presidio ospedaliero l'immunoprofilassi nelle donne D negative o con varianti dell'antigene D si gestisce nell'ambito della "Agenda Regionale della Gravidanza". In seguito all'incremento nell'ultimo anno di accessi al DEA di gravide al I trimestre, si è evidenziato un problema organizzativo riconducibile ad errata comunicazione tra medici d'urgenza/ostetrici/trasfusionisti e non conoscenza di possibili eventi immunizzanti con il riscontro di 2 alloimmunizzazioni anti-D.

Metodi. Nonostante vengano puntualmente applicate le "Raccomandazioni SIMTI/SIGO per la prevenzione ed il trattamento della malattia emolitica del feto e del neonato", nel 2017 sono state riscontrate 2 RAI positive anti-D in pazienti con pregresso accesso al DEA nel I trimestre: entrambe erano secondipare (regolare profilassi e controllo RAI negativo nel *post-partum*), ma in assenza di profilassi recente. La consulenza ostetrica in occasione del precedente accesso al DEA, mostrava assenza di sangue in cavità uterina, esame ecografico nella norma (9^a e 7^a settimana di gestazione); le pz. venivano dimesse senza alcuna profilassi. Il controllo RAI eseguito rispettivamente dopo 8 e 3 settimane dall'evento dimostrava la presenza di alloanticorpi anti-D (titolo 1/128 e 1/32). Un partner è stato tipizzato per D zygosity risultando D/D. Viene pertanto proposto un *audit* multidisciplinare per analizzare le criticità rilevate.

Risultati. Nel corso dell'incontro è emerso un errore di valutazione di potenziale immunizzazione: in entrambi i casi l'anamnesi era positiva per dolori addominali e riferita pregressa microemorragia. Non rivelandosi nel corso della visita ostetrica tracce ematiche, non veniva prescritta immunoprofilassi. Viene stilato un protocollo condiviso che prevede:

- 1 - determinazione emogruppo (ove necessario)
- 2 - RAI nelle D negative/variant,
- 3 - immunoprofilassi dopo ogni evento (modulando la dose di IgG somministrata: 625-1.500 U.I.).

L'esito degli eventi segnalati, ad oggi, è il seguente: una paziente ha partorito un neonato asintomatico con Test di Coombs diretto positivo (titolo anticorpale materno 1/256); la seconda è attualmente alla 21^a settimana di gestazione (controllo ecografico normale; titolo anticorpale 1/64).

Conclusioni. In considerazione dell'aumento degli accessi al DEA di pazienti gravide al I trimestre (in parte legato ai flussi migratori ed in parte alla discontinuità dei controlli ostetrici) è necessaria una stretta collaborazione tra medici del DEA ed Ostetrici con il coinvolgimento della medicina trasfusionale per la corretta applicazione della profilassi anche in casi apparentemente di scarso significato clinico.

ABS027

IMMUNIZZAZIONE DA ANTI-M IN DONNA GRAVIDA: CASE REPORT

Tomeo R.⁽¹⁾, Orefice A.⁽¹⁾, Dell'Aversana M.R.⁽¹⁾, Munno E.⁽¹⁾, Perillo M.⁽¹⁾, Capocelli F.⁽²⁾, Donciglio G.⁽¹⁾, Misso S.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio Trasfusionale, P.O. Moscati di Aversa, ASL Caserta, Aversa; ⁽²⁾Direzione Sanitaria, ASL Caserta, Caserta

Premessa. L'anti-M è un anticorpo "naturale" relativamente comune. Sebbene gli anti-M siano prevalentemente ritenuti di classe IgM (optimum termico 4 °C) e quindi non clinicamente significativi, sono stati rilevati molti casi costituiti parzialmente o completamente da IgG che reagiscono a 37 °C e possono essere responsabile di rari casi di Malattia Emolitica del Neonato (MEN). In questo lavoro presentiamo un caso di una gravida alla 18^a settimana di gestazione con presenza di anticorpi anti-M di tipo IgG.

Metodi. Donna F.M. di anni 40, alla prima gravidanza con una storia clinica di due precedenti aborti, si presenta presso il SIT con test di Coombs indiretto positivo. Sono stati effettuati i seguenti esami sia alla gravida che al partner mediante metodica in microcolonna automatizzata (IH-1000 Biorad/Diamed) ad esclusione del fenotipo eritrocitario eseguito in micropiastria (Neo-Immucor):

- gruppo sanguigno ABO, RhD, fenotipo Rh, sistema Kell;
- fenotipo eritrocitario esteso in sierologia.

E sulla gravida:

- ricerca di anticorpi irregolari a 37 °C e a 4 °C;
- identificazione anticorpale a 37 °C e a 4 °C;
- titolazione anticorpale 37 °C e a 4 °C.

Risultati.

- Assetto Fenotipico partner: B positivo, CcEe, kk, MN;
- Assetto fenotipico gravida: O (zero) positivo, CCee, kk, NN;
- Ricerca anticorpi irregolari positiva sia a 4 °C che a 37 °C;
- Identificazione anticorpale: Anti-M di classe IgG;
- Titolo anticorpale: 1/32 a 4 °C e negativo a 37 °C.

Conclusioni. L'identificazione della specificità anticorpale è stata possibile solo grazie all'utilizzo di più tecniche; infatti analizzando il fenotipo eritrocitario esteso abbiamo potuto porre l'attenzione sul sistema MNS in quanto l'antigene M era presente nel partner e assente nella gravida. Abbiamo eseguito, quindi, l'identificazione sia 37 °C che a 4 °C (optimum termico per gli anti-M) e solo in questo ultimo caso abbiamo avuto la conferma della specificità anticorpale. Per stabilire la classe

di immunoglobuline abbiamo eseguito un trattamento con mercaptoetanolo e ripetuto il test di Coombs indiretto che è risultato positivo confermando la presenza di IgG. A questo punto la gravida è stata monitorata a partire dalla 18^a settimana di gestazione ogni 15 giorni, come prevede il protocollo di gestione della MEN dell'ASL Caserta, mostrando un titolo anticorpale invariato nel tempo (1/32); all'esame ecografico i parametri vitali del feto risultano essere nella norma. L'incidenza di MEN da anti-M è relativamente bassa e può manifestarsi in seguito allo sviluppo di anticorpi di classe IgG (come nel nostro caso) a tal proposito per una efficiente gestione di tale patologia è stato necessario una corretta diagnosi immunoematologica e un accurato monitoraggio della gravida.

ABS028

CASE REPORT: TERZA GRAVIDANZA IN PZ CON MEN DA ALLO-IMMUNIZZAZIONE ANTI KELL

Monochio F.⁽¹⁾, D'Auria R.⁽¹⁾, Cirella M.⁽¹⁾, Bottone A.⁽¹⁾,

Tucci S.⁽¹⁾, Rosselli F.A.⁽¹⁾, Managò L.⁽¹⁾, Griffo E.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio Trasfusionale, A.O.S.G. Moscati, Avellino

Premessa. Nella MEN da antigene Kell, si ha distruzione a livello epatico delle cellule progenitrici dei globuli rossi fetali Kell+ da parte dei macrofagi, causando severe MEN o gravi anemie fetali. In questo tipo di MEN i livelli di emolisi sono inferiori a quelli causati da MEN anti D ed il numero dei reticolociti e dei normociti nel circolo del neonato sono inadeguati rispetto al basso valore di emoglobina riscontrato. Questi parametri sono suggestivi di una soppressione dell'eritropoiesi fetale caratteristica di MEN anti Kell.

Metodi. Presso il nostro SIMT è stata monitorata per due gravidanze una pz immunizzata per antigene Kell. Prima gravidanza, 2012 non monitorata dal SIMT: morte neonato ad una sett. di vita, per idrope fetale. Seconda gravidanza 2015: neonata presentava Hb 6 gr/dL, bilirubina tot. 3,85 mg/dL di cui 80% diretta, conta reticolocitaria inadeguata al grado di anemia, difficoltà respiratorie, cardiomegalia ed epato-splenomegalia. TCD, gruppo e TCI effettuati in microcolonna in automatico con strumentazione Autovue-Innova Ortho. Gruppo materno B POS Ccee Kell -, bambina 0 POS CCee "Kell negativo". TCI effettuato con il pannello a tre cellule Surgiscreen Ortho, positivo +4 in II pozzetto, identificazione con Pannel C e Pannel B in microcolonna in automatico con strumentazione Autovue Innova Ortho: presenza di allo-anticorpo anti Kell. Titolo anticorpo, in manuale, con metodica Ortho, 1:1.024 con score 102. TCD della neonata tipo IgG positivo +4. Eluato emazie neonata, con Gamma Elu-kit II Immucor Gamma: presenza di anticorpi anti Kell. Coniuge di gruppo B Pos CCee Kell+. Terza gravidanza 2017: titolo anticorpale durante tutto il periodo 1:256, nascita a 33 sett., lieve depressione cardiorespiratoria, anemia, ittero, ipertrofia biventricolare, gruppo sanguigno B pos CCee Kell +, TCD pos 4+.

Risultati. Prima neonata (2015) ha effettuato un exanguinotrasfusione parziale con emazie leucodeplete prive dell'Ag Kell. I parametri descritti dai medici concordano con una inibizione delle cellule progenitrici eritroidi come da anemia iporigenerativa caratteristica della MEN anti Kell. L'antigene Kell negativo, probabilmente per effetto definito **prozona**, dovuto alla saturazione di tutti siti antigenici sui globuli rossi. Ricontrollo al IV mese: TCD neg e antigene Kell +. Seconda

neonata (2017): anemia senza fabbisogno trasfusionale, gruppo sanguigno identico senza effetto prozona.

Conclusioni. Oltre alla nota immunizzazione anti D si può verificare la formazione di anticorpi verso altri antigeni gruppo ematici che hanno un elevato grado di pericolosità e meritano un adeguato monitoraggio. Nel nostro caso la donna ha avuto tre gravidanze con immunizzazione anti Kell con evoluzione dalla prima alla terza di gravità decrescente, pur essendo i tre neonati Kell+. Conferma di quello riportato in letteratura per questo tipo di MEN: l'anamnesi ostetrica non è predittiva delle severità della malattia; c'è una bassa correlazione tra titolo anticorpale e la gravità della malattia; l'emolisi e l'iperbilirubinemia non sono caratteristiche dominanti, la soppressione dell'eritropoiesi è il meccanismo patogenetico a determinare l'anemia.

ABS029

IMMUNOPROFILASSI (IP) ANTI-RHD PRENATALE SISTEMICA: REVISIONE DI CIRCA 5 ANNI DI ATTIVITÀ PRESSO IL SIMT DI LECCE

Negro P.⁽¹⁾, Sacquegna G.⁽¹⁾, Caretto V.⁽¹⁾, Schito G.⁽¹⁾, Soda A.R.⁽¹⁾, Canaris A.D.⁽¹⁾, De Sangro M.A.⁽¹⁾, Di Caro A.⁽¹⁾, Sticchi Damiani A.⁽¹⁾, Cazzato M.R.⁽¹⁾, Cianfano V.⁽¹⁾, Di Renzo N.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medicina Trasfusionale ed Immunoematologia, PO "Vito Fazzi" ASL Lecce, Lecce

Premessa. Scopo dell'IP prenatale sistemica con Ig anti-D è quello di ridurre, nelle gestanti RhD negative/variant con partner sessuale RhD positivo (incompatibilità RhD), il rischio di sensibilizzazioni silenziose del terzo trimestre di gravidanza e quindi di Malattia Emolitica del Feto e del Neonato (MEFN) da anti-D nelle successive gravidanze. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare, da aprile 2013 a dicembre 2017, l'efficacia ed efficienza della IP prenatale e la frequenza di immunizzazione anti-D in epoca pre-profilassi e dopo sua introduzione.

Metodi. In linea con le Raccomandazioni SIMTI-SIGO 2014 per la prevenzione ed il trattamento della MEFN e con il Protocollo "Prevenzione e Terapia della MEFN" in uso nella nostra ASL, le gestanti con incompatibilità RhD, giunte alla nostra osservazione dall'aprile 2013, effettuano presso il SIMT di Lecce IP prenatale sistemica con 1.500 U.I. IM (tra la 27^a e la 29^a settimana di gestazione).

Risultati. Su un totale di 8.997 gestanti, 716 (8%), di cui 11 RhD Variant, presentavano incompatibilità RhD: 381 (53%) avevano effettuato IP prenatale e 335 (47%) non sono state profilassate (93,7% per mancato invio o invio in ritardo al SIMT e 6,2% per dissesto informato). La prevalenza di gestanti "inutilmente" profilassate con IP prenatale è stata pari al 20,8%, percentuale sensibilmente inferiore a quella osservata nella popolazione caucasica (33%) a causa di una maggiore distribuzione sul nostro territorio di individui RhD positivi di sesso maschile in omozigosi per il gene RHD (D/D) vs gli emizigoti (D/d). La prevalenza di neonati RhD negativi è stata del 12,6% (n. 91) mentre quella dei neonati RhD positivi dell'87,4% (n. 631) e le gestanti che hanno ricevuto IP *post-partum* sono state 625 (87%), in numero di poco inferiore a quello dei neonati RhD positivi per via dei parti gemellari. La prevalenza dei TCD positivi nei neonati RhD positivi da madri profilassate con antenatale (4,2%, score TCD quasi sempre ≤1+) è in linea con i dati della letteratura (3-6%). Infine sono stati osservati soltanto

2 casi di sensibilizzazione anti-D nel 3° trimestre (di cui uno con MEFN lieve) in gestanti non profilassate con IP prenatale nel 2013 mentre dal 2008 al 2012 i casi osservati sono stati 14 di cui 13 complicati da MEFN anche severa (in media 2,8 casi di MEFN/anno).

Conclusioni. Le maggiori criticità emerse riguardano il numero ancora troppo elevato di gestanti che non eseguono IP prenatale (47%), per cui è necessaria una maggiore aderenza alle Raccomandazioni e Protocolli sulla MEFN. La IP prenatale, efficace nel determinare un sostanziale calo dei casi di immunizzazione anti-D nel 3° trimestre (2 vs 14), è ben tollerata (un solo caso di nausea ed ipotensione insorte dopo qualche ora dalla somministrazione) e non è pericolosa per il feto/neonato. Non è stato possibile valutare l'incidenza di immunizzazioni attive in puerpere RhD negative/variant che hanno ricevuto adeguata IP prenatale e/o *post-partum* perchè nella stragrande maggioranza dei casi non c'è ancora evidenza dei controlli del TCI dopo 6-8 mesi dal parto.

ABS030

LA MALATTIA EMOLITICA DEL FETO E DEL NEONATO (MEN) NELLA ASL LECCE: ASPETTI CLINICI E DI LABORATORIO

Negro P.⁽¹⁾, Soda A.R.⁽¹⁾, Sacquegna G.⁽¹⁾, Canaris A.D.⁽¹⁾, De Sangro M.A.⁽¹⁾, Cazzato M.R.⁽¹⁾, Perrone E.⁽¹⁾, Calabro N.⁽¹⁾, Cianfano V.⁽¹⁾, Di Renzo N.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medicina Trasfusionale ed Immunoematologia, PO "Vito Fazzi" ASL Lecce, Lecce

Premessa. La MEN è una patologia caratterizzata dalla distruzione, prevalentemente splenica, dei globuli rossi del feto e/o del neonato per la presenza di anticorpi (Ab) irregolari di classe IgG prodotti dalla madre e diretti contro gli antigeni dei globuli rossi ereditati dal padre. Lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare la prevalenza della MEN nella nostra ASL e le sue principali caratteristiche cliniche e di laboratorio.

Metodi. Sono stati raccolti i dati delle gestanti/puerpere e dei neonati da aprile 2013 a marzo 2017. Tipizzazioni eritrocitarie, TCI, TCD ed identificazioni anticorpali sono stati eseguiti con metodica di agglutinazione in microcolonna (AutoVue Innova, Ortho Clinical Diagnostics) mentre la ricerca delle IgG anti-A/B e titolazione delle IgG immuni in fase liquida. Le gestanti con ricerca anticorpi irregolari (RAI) positiva e livello critico del titolo sono state sottoposte a follow-up immunoematologico ed ostetrico (ecografia ed eco-Doppler ACM) e i neonati con iperbilirubinemia e/o anemia severa trattati mediante fototerapia (FTT) e/o exsanguinotrasfusione (ET).

Risultati. Delle 7.643 gravide/puerpere sottoposte a RAI, l'1,5% è risultata positiva per presenza di Ab antieritrocitari con una prevalenza pari al 50,9% per gli Ab anti A/B, 26,8% per gli alloanticorpi e 22,3% per quelli naturali. Tra gli Ab naturali i più frequenti sono stati gli anti-B (29%), anti-A (21%) ed anti-M (13%); tra gli alloanticorpi gli anti-HLA (5%), anti-Jk^a (4%) ed anti-E (3%). Dei 7805 neonati lo 0,87% ha sviluppato MEN di tipo ABO nell'83,8% e non-ABO nel 16,2%. Nelle MEN ABO il TCD è risultato negativo nel 57,9% e positivo debole nel 42,1% (0,5 < score < 2+) mentre nelle MEN non-ABO fortemente positivo nel 72,7% (2+ < score < 4+), ad eccezione dei 2 casi da anti-c ed anti-Jk^a a basso titolo (<2) con TCD debolmente positivo (score 0,5). I neonati non trattati sono stati il 36,8% mentre quelli trattati con FTT e/o ET il 63,2%. In questi

ultimi, la FTT è stata necessaria nell'88,4% delle MEN ABO e nell'11,6% delle non-ABO mentre la ET soltanto in 3 neonati con MEN non-ABO da anti-D+C, anti-M e anti-C Willis a titolo moderato. Gli esiti sono stati tutti favorevoli.

Conclusioni. L'analisi dei dati ha evidenziato come il titolo anticorpale materno non correla con la severità del quadro clinico, anche se titoli elevati sono più predittivi di una sua maggiore severità. Ai fini prognostici i fattori più determinanti sono la storia anamnestica della gestante e la specificità anticorpale (specie se associata ad elevato titolo anticorpale) e non tanto il grado di maturità antigenica del neonato che influenza soltanto lo score di positività del TCD. Anche nel nostro studio infatti non è stata osservata alcuna correlazione tra il grado di positività del TCD e la necessità del trattamento terapeutico. Pur non essendo prevedibile la presentazione e l'evoluzione del quadro clinico delle MEN (specie quelle da anti-A/B), tutti i neonati con TCD positivo e/o con titolo anticorpale materno elevato devono essere monitorati durante i primi giorni di vita per il rischio potenziale di emolisi severa con anemia e/o iperbilirubinemia.

ABS031

ALLOIMMUNIZZAZIONE ANTI-HR₀ IN GRAVIDANZA

Revelli N.⁽¹⁾, Villa M.A.⁽¹⁾, Marotta R.⁽¹⁾, Parisi R.⁽¹⁾, Tinti D.⁽¹⁾, Dulama A.⁽¹⁾, Fantini N.N.⁽²⁾, Zuliani G.⁽²⁾, Cecchetti V.⁽³⁾, Pizzi M.N.⁽¹⁾

⁽¹⁾Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento, U.O.C. Centro Trasfusionale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁽²⁾Ambulatorio di Ematologia e di Diagnosi Prenatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁽³⁾Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Premessa. Gli alloanticorpi eritrocitari anti-Hr₀ sono diretti contro la proteina RhCE. In presenza di anti-Hr₀ per la trasfusione devono essere selezionate emazie a fenotipo Rh_{null} o deleto. È molto difficile reperire sangue negativo, pertanto sono auspicabili programmi di predeposito e di congelamento delle unità autologhe o il reperimento di donatori tra i consanguinei.

Caso clinico. Sono pervenuti al Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento, i campioni di sangue di una paziente di 36 anni di origine sudamericana, mai trasfusa e gravida alla 22^a settimana di gestazione (SG) dall'Ambulatorio di Ematologia e di Diagnosi Prenatale per una gravidanza a rischio con precedente aborto spontaneo alla 17^a SG.

Risultati. Il test dell'antiglobulina diretto (TAD) era negativo, mentre il test dell'antiglobulina indiretto (TAI) e il pannello di identificazione, eseguiti in microcolonna (BioVue, Ortho Clinical Diagnostics, Pencoed, UK), evidenziavano la presenza di anticorpi panagglutinanti. La tipizzazione eseguita in sierologia era la seguente: gruppo A; Rh positivo (--D--); K-k+; Jk(a-b+); Fy(a+b-); S+s. Risultati positivi si sono osservati con tutte le cellule testate ad eccezione delle cellule a fenotipo deleto. L'identificazione anticorpale, eseguita con cellule negative per antigeni ad alta incidenza, evidenziava la presenza di alloanticorpi anti-Hr₀ a titolo 1:256. La paziente non aveva consanguinei in Italia e non è stato possibile eseguire predepositi. Dalla 22^a SG sono stati eseguiti controlli ecografici per valutare segni di anemia fetale e ogni 3-4 settimane sono state eseguiti

controlli del TAI. I primi segni di anemia fetale sono comparsi alla 29^a SG, pertanto è stato richiesto un supporto trasfusionale per il feto. La Banca degli Emocomponenti di Gruppi Rari individuava tra i donatori un donatore compatibile a fenotipo deleto, probabilmente l'unico disponibile a livello nazionale. L'unità raccolta del donatore veniva divisa in 2 aliquote pediatriche, sufficienti per 2 trasfusioni intrauterine (IUFT). La prima e la seconda IUFT sono state effettuate rispettivamente in 30^a SG e in 32^a SG. Alla 35^a SG veniva programmato il parto cesareo. La neonata presentava distress respiratorio ed è stato necessario assisterla con maschera per ossigenoterapia, l'Hb era 11g/dL e il TAD era positivo con anti-IgG. Fino al 22^o giorno di vita la bimba è stata ricoverata presso la Terapia Intensiva Neonatale, trattata con fototerapia, immunoglobuline ed EPO. Dopo un mese la bimba veniva trasfusa con altre due unità pediatriche dello stesso donatore presenti allo stato congelato nel nostro inventario. Attualmente la bimba ha 6 mesi e gode di buona salute.

Conclusioni. La stretta collaborazione tra tutti gli esperti coinvolti, come trasfusionisti e donatori di sangue, ginecologi, ematologi e neonatologi è fondamentale per la gestione delle donne in gravidanza che presentano un gruppo sanguigno raro.

ABS032

MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO: EPIDEMIOLOGIA IN RELAZIONE AI RECENTI FLUSSI MIGRATORI

Strani G.⁽¹⁾, Peruccio D.⁽²⁾, Pagliarino M.⁽²⁾, Tavera S.⁽¹⁾, Di Marco C.⁽¹⁾, Raviolo E.⁽¹⁾, Capasso P.⁽¹⁾, Lorenzi M.⁽³⁾

⁽¹⁾SIMT, Ospedale SS Annunziata, Savigliano; ⁽²⁾SIMT, Ospedale Regina Margherita, Torino; ⁽³⁾SIMT, Santa Croce e Carle, Cuneo

Premessa. La Malattia Emolitica del Neonato (MEN) è la causa più comune di anemia fetale e neonatale; in particolare l'alloimmunizzazione anti-D è causa di circa il 60% delle anemie del neonato. Sebbene in Italia la profilassi anti-D sia stata introdotta da diversi anni vi sono ancora casi di alloimmunizzazione e la MEN da incompatibilità D non è scomparsa a causa errori di tipizzazione Rh della madre, mancata compliance della paziente, applicazione non sistematica o inefficiente dell'immunoprofilassi. Lo scopo dello studio è quello di analizzare l'incidenza dell'immunizzazione in relazione ai recenti flussi migratori.

Metodi. Sono stati analizzati i dati demografici relativi a oltre 150.000 nascite avvenute presso l'Ospedale Sant' Anna di Torino tra il 1997 e il 2015; mentre sono stati approfonditi i casi di immunizzazione verificatisi nel periodo fra il 2013 e il 2015.

Risultati. È stata riscontrata negli anni una significativa riduzione delle nascite da donna italiana: da 7.078 nel 1997 a 6.233 nel 2015 con aumento delle nascite da donna straniera: da 484 nel 1997 (6,4% delle nascite) a 1.763 nel 2015 (25,3% delle nascite). Nel periodo fra il 2013 e il 2015 i casi di immunizzazione sono stati 200 su 21.554 nascite. L'incidenza di alloimmunizzazione nelle donne straniere è risultato doppio rispetto a quello nelle italiane in relazione alla mancata applicazione della profilassi nei paesi d'origine con l'evidenza di un rischio aumentato soprattutto in alcuni paesi (Romania, Marocco, etc.). Si sono riscontrate 36% di immunizzazioni anti-D, 16% anti-E, 15% anti-M, 8% anti-K, 8% casi di doppia immunizzazione. I casi di immunizzazione in donna straniera

sono stati 1,49% (0,72% anti-D) e in donna italiana 0,73% (0,27% anti-D). Su 200 casi di immunizzazione riscontrati nel periodo di osservazione 12 donne (8 straniere e 4 italiane) hanno riportato gravi conseguenze per il feto: 8 aborti e 4 casi di MEN (3 anti-D con titolo fino a 1:16.384 e un anti-K con titolo 1:1.024) di cui 2 hanno necessitato di exsanguinotrasfusione e di trasfusione intrauterina e 2 della sola exsanguinotrasfusione. Tre madri su quattro casi di MEN erano di nazionalità rumena, la quarta madre era italiana.

Conclusioni. Lo studio ha evidenziato una progressiva riduzione negli anni del tasso di natalità nelle donne italiane ed un aumento nelle donne straniere ed un aumentato rischio di immunizzazione in queste ultime. Risulta evidente come i flussi migratori di partorienti, nate in paesi nei quali la profilassi anti-D non è applicata sistematicamente, abbiano una forte rilevanza sulla sanità del Nostro Paese. Sebbene il rischio di immunizzazione anti-D si sia significativamente ridotto con l'introduzione della profilassi ante e perinatale, tutt'ora persistono casi immunizzazione, di cui alcuni con gravi conseguenze per il feto, che non avverrebbero se la profilassi fosse praticata in modo corretto in tutti i reparti di ginecologia. Ciò non avviene sia per le critiche situazioni economico-sanitarie di numerose nazioni (anche europee) sia per la mancata applicazione delle linee guida.

ABS033

**TRASFERIMENTO PASSIVO DI ANTICORPI
ANTI-D SECONDARIA A IMMUNOPROFILASSI
ALLA 28 SETTIMANA IN GRAVIDE RH NEGATIVE:
POSITIVITÀ DEL TEST DI COOMBS DIRETTO IN
NEONATI ABO COMPATIBILI**

Venturelli D.⁽¹⁾, Savarino M.⁽¹⁾, Artusi P.⁽¹⁾, Sergio E.⁽¹⁾,
Vecchi L.⁽¹⁾, Stefani M.⁽¹⁾, Ceccherelli G.B.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliero
Universitaria, Modena

Premessa. L'alloanticorpo anti-D è l'anticorpo più frequentemente responsabile di malattia emolitica materno-fetale (MEFN). Prima dell'introduzione dell'immunoprofilassi anti-D (IP) la MENF secondaria a immunizzazione anti-D colpiva l'1% dei neonati e causava la morte di un bambino ogni 2.200 nati. Nonostante l'introduzione negli anni 70 dell'IP dopo il parto nelle gravide Rh negative ne abbia drasticamente ridotto i casi la MENF da anti-D continua tuttavia ad essere rilevata in 0,4 su 100 nascite e l'alloimmunizzazione eritrocitaria rimane ancora la causa più frequente di anemia fetale. Il rischio di immunizzazione è riconducibile a sanguinamenti misconosciuti che possono avvenire nel terzo trimestre di gravidanza e che possono condurre ad una immunizzazione silente. La profilassi prenatale sistemica routinaria eseguita nel terzo trimestre di gravidanza conduce ad una ulteriore riduzione assoluta del rischio dall'1 allo 0,2%. La Regione Emilia Romagna nel recepimento della "Linea guida nazionale sull'assistenza alla gravidanza fisiologica" del novembre 2010 con DRG 1704/2012 ha predisposto che "l'immunoprofilassi anti-Rh(D) deve essere offerta di routine a tutte le donne in gravidanza Rh negative non sensibilizzate a 28 settimane". Presso il Servizio Immunotrasfusionale è attivo dal gennaio 2014 l'ambulatorio per la somministrazione della immunoprofilassi anti-D per tutte le gravide della provincia di Modena.

Metodi. La determinazione del gruppo ABO, del Test di Coombs diretto ed indiretto, specificità anticorpale è stata e seguita con schede Biorad su strumento Techno Diamed. Eluizione acida dei campioni positivi è stata eseguita con metodica DiaCidel Biorad. Il protocollo per la gestione dell'immunoprofilassi anti-D alla 28ª settimana di gravidanza prevede la negatività del test di Coombs indiretto entro 15 giorni ed una unica somministrazione di 300 microgrammi (1.500 U) di immunoglobuline umane (IMMUNORHO.Kedrion).

Risultati. Da gennaio 2014 a gennaio 2017 sono state sottoposte ad IP anti-D 1.965 donne Rh negative alla 28ª settimana di gravidanza. 1.800 hanno partorito neoanti Rh positivi. 4 neonati RhD positivi (0,2%) hanno presentato alla nascita TDC positivo (+---). Non è stata rilevata incompatibilità per il sistema ABO. Tutte le 4 puerpere hanno evidenziato il test di Coombs indiretto positivo con specificità anti-D a basso titolo. L'eluato eseguito sui campioni dei bambini ha confermato la specificità anti-D in 3 casi su 4: in un caso la specificità non era determinabile. I valori di bilirubina alla nascita rientravano nella normalità per età gestazionale in 3 casi su 4. In un caso i valori erano indicativi per trattamento fototerapico.

Conclusioni. L'incidenza di neonati con trasferimento passivo di immunoglobuline anti-D (test di Coombs positivo) riportata presso il nostro SIMT è notevolmente inferiore rispetto a quelle riportate dalla letteratura (2,4-20%) ma comunque importante la segnalazione del neonato con lieve MENF. Un protocollo specifico condiviso con il reparto di Neonatologia è stato concordato per il follow-up di questi casi.

1.06 IMMUNOEMATOLOGIA

Metodologie di indagine (tecniche di biologia molecolare, anticorpi monoclonali, etc.)

ABS034

UNA REAZIONE EMOLITICA INASPETTATA

Cavaro M.⁽¹⁾, Siviero M.⁽¹⁾, Simeoni M.⁽¹⁾, Orfano M.⁽¹⁾, Procacci R.⁽¹⁾, Bottos E.⁽¹⁾, Fiorin F.⁽¹⁾, Londero D.⁽²⁾, De Angelis V.⁽²⁾

⁽¹⁾UOSD Medicina Trasfusionale, DIMT della Provincia di Venezia, ULSS 4 Veneto Orientale, San Donà di Piave;

⁽²⁾Dipartimento Trasfusionale, ASUIUD, Udine

Premessa. La paziente BL, di 75 anni, è seguita presso il Servizio trasfusionale di San Donà di Piave per sindrome mielodisplastica, basso rischio IPSS (anemia refrattaria sec. WHO 2008, mielodisplasia con citopenia monolineare sec. WHO 2016). A circa 2 anni dall'inizio del trattamento con eritropoietina la paziente ha perso risposta alla stimolazione, necessitando l'inizio del supporto trasfusionale.

La paziente, di gruppo A POS, fenotipo ccEc, presenta TCI positivo per Ab irregolare anti-C (noto), TAD negativo. Viene emotrasfusa una prima volta con 2 UEC A POS, isofenotipo, cross-match negativo, senza reazioni avverse. Dopo circa 3 settimane riceve altre 2 UEC A POS, isofenotipo; a poche ore dalla fine della trasfusione sviluppa una reazione caratterizzata da malessere generalizzato, dispnea, emoglobinuria. I dati biochimici sono coerenti con reazione emolitica acuta. Viene ricoverata per monitoraggio clinico e trattata farmacologicamente con risoluzione del quadro. Si avviano indagini per chiarire la causa dell'evento emolitico.

Metodi. Avviata la procedura standard per sospetta reazione trasfusionale (conferma gruppo paziente/unità emotrasfusa, ripetuto cross-match). Tipizzata inoltre paziente e unità emotrasfusa per i sistemi Duffy e Kidd. Inviato un campione di sangue della paziente al Laboratorio di Immunoematologia dell'Azienda Universitaria di Udine per indagini di III livello (tipizzazione molecolare genotipo Rh, indagini sull'eluato). Avviata a seguire rivalutazione midollare istologica e morfologica per escludere evoluzioni del quadro ematologico di base e la presenza di clone EPN (Emoglobinuria Parossistica Notturna).

Risultati. Le indagini biochimiche confermano la presenza di emolisi ematica e urinaria. Ripetuto e confermato cross-matching. TCI positivo, confermata la presenza di Ab irregolare anti-C. Per escludere quadri di emolisi ritardata di esegue tipizzazione della paziente e delle sacche trasfuse per sistema Duffy e Kidd; la paziente risulta Fya+b+; Jka+Jkb+.

L'analisi genotipica della paziente ha documentato genotipo RHD*01W2, D weak tipo 2. Lo studio dell'eluato ha confermato la presenza, oltre al noto Ab anti-C, di anti-D verosimilmente autoimmune.

La valutazione midollare ha confermato la diagnosi iniziale di mielodisplasia, esclusa la presenza di clone EPN.

Conclusioni. Riteniamo che l'emolisi acuta sia stata indotta dagli autoAb anti-D. La paziente è stata quindi trattata con terapia steroidea a dose standard, con risoluzione dell'evento acuto e successiva normalizzazione dell'eluato. Viene regolarmente trasfusa presso il Servizio Trasfusionale di San Donà con unità Rh negative senza che si siano più verificati eventi avversi.

ABS035

CONVALIDA E STANDARDIZZAZIONE DELLA METODICA DI GENOTIPIZZAZIONE RHD FETALE DA PLASMA MATERNO: ESTRAZIONE AUTOMATIZZATA E ANALISI SU DNA CONGELATO

Londero D.⁽¹⁾, Stampalija T.⁽²⁾, Candolini M.⁽¹⁾, Dreossi C.⁽¹⁾, Bolzicco D.⁽¹⁾, Castro Silva E.⁽²⁾, Fantasia I.⁽²⁾, Cortivo C.⁽²⁾, De Angelis V.⁽¹⁾

⁽¹⁾Dip. Medicina Trasfusionale, ASUIUD, Udine;

⁽²⁾SSD Diagnostica Ecografica Prenatale e Ginecologica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Premessa. Il recente sviluppo delle tecniche molecolari applicabili alla diagnostica prenatale non invasiva (NIPD) permette di determinare il genotipo *RHD* fetale tramite la frazione di DNA fetale libero circolante (cffDNA) nel plasma materno. Scopo di questo lavoro è la convalida di un metodo diagnostico per la genotipizzazione *RHD* fetale da plasma materno, da proporre come protocollo di screening regionale per la prevenzione e gestione della Malattia Emolitica Neonatale.

Metodi. Tra maggio 2017 e gennaio 2018 sono state reclutate 189 donne RhD negative presso il Servizio di Diagnostica Ecografica Prenatale dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste. Sono stati quindi analizzati presso il Laboratorio di Immunoematologia dell'ASUIUD, 52 campioni a diverse settimane gestazionali ai fini della convalida del metodo analitico. I campioni di plasma, dopo centrifugazione, sono stati suddivisi in aliquote e congelati. Il DNA fetale è stato estratto con un metodo manuale (QIAmp® Circulating Nucleic Acid Kit) e con un metodo automatizzato mediante l'uso dell'estrattore automatico Qiasymphony® (Qiasymphony® Circulating DNA Kit); per la genotipizzazione è stato utilizzato il Free DNA Fetal Kit® RHD in RealTime PCR utilizzando il LightCycler 480 System. L'efficienza di estrazione delle due metodiche (manuale vs automatico) è stata valutata testando gli amplificati in doppio, in diverse giornate; la stabilità nel tempo del cffDNA estratto è stata testata mediante l'amplificazione degli estratti freschi o congelati con entrambe le metodiche (campioni freschi vs congelati). L'accuratezza del metodo è stata valutata confrontando il genotipo fetale con il fenotipo alla nascita.

Risultati. Partendo da 52 campioni sono stati complessivamente eseguiti 259 test di genotipizzazione, con efficienza di estrazione del metodo automatico, valutata per mezzo dei Cicli di amplificazione (Cq), sovrapponibile a quella del metodo manuale, senza problemi di contaminazione. La stabilità dei campioni congelati rispetto a quelli freschi è risultata ottima, con risultati concordanti nel 100% dei casi. Sono stati predetti 41 fenotipi Rh positivi e 11 negativi, tutti confermati alla nascita, con un'accuratezza diagnostica del 100%.

Conclusioni. I risultati ottenuti hanno consentito di convalidare e standardizzare il metodo di estrazione, di conservazione dei campioni e di genotipizzazione *RHD* fetale da plasma materno permettendo una migliore pianificazione e organizzazione dell'attività di laboratorio. I dati raccolti confermano l'affidabilità di questo test, in base alla totale concordanza tra i genotipi assegnati e i corrispondenti fenotipi determinati alla nascita, anche in relazione alla settimana di gestazione e consentono di introdurlo nella pratica clinica a livello regionale per un corretto monitoraggio delle donne RhD negative in gravidanza e per la somministrazione mirata ed appropriata dell'immunoprofilassi anti-D.

ABS036

AMBIGUITÀ SIERO-MOLECOLARI NELLA TIPIZZAZIONE DELL'ANTIGENE RHD RISOLTE CON L'AUSILIO DEL SEQUENZIAMENTO GENICOMatteocci A.⁽¹⁾, Mancuso T.⁽²⁾, Pirelli F.⁽¹⁾, Nespoli G.⁽¹⁾, Borgogno R.⁽³⁾, De Rosa G.⁽⁴⁾, D'Amico C.⁽⁵⁾, Castagna K.⁽¹⁾, Collaretti A.⁽¹⁾, Rogai L.⁽¹⁾, Pierelli L.⁽¹⁾⁽¹⁾A.O. San Camillo-Forlanini, Roma; ⁽²⁾Immucor Italia SpA, Milano; ⁽³⁾RPVE-OIRM S. Anna, Torino; ⁽⁴⁾Ospedale G.B. Grassi, Ostia; ⁽⁵⁾Ospedale Spaziani, Frosinone

Premessa. La tipizzazione RhD presenta grandi margini di ampliamento delle nostre conoscenze nonostante l'introduzione di valide piattaforme diagnostiche molecolari in grado di risolvere la maggior parte delle discrepanze sierologiche. Infatti, indagini genomiche avanzate come il sequenziamento risultano oggi indispensabili per la chiara definizione dello status RhD in caso di ambiguità siero-molecolari dovute alla carenza nei kit commerciali di sonde specifiche per alcune varianti.

Metodi. Nel 2017 sono stati avviati ad indagini molecolari (RHD BeadChip, Immucor) 440 campioni discrepanti alle indagini sierologiche effettuate sullo strumento NEO (Immucor) in micropiastra/fase solida con sieri anti-D IgM (Clone 1, DVI+: LDM1+ESD1M; Clone 2, DVI-: RUM-1, TH28) e anti-D IgG (Clone 1: MS26; Clone 2: D415 1E4). Tra i test molecolari, 14 campioni (3,2%) hanno mostrato il gene RHD "wild-type", pur essendo caratterizzati sierologicamente da deboli score di reazione (ridotto numero di siti antigenici) o score 3/4+ e/o discordanti (elevato numero di siti antigenici); tali campioni sono stati avviati all'analisi di sequenza (Immucor, Warren NJ, USA).

Risultati. Le caratteristiche siero-molecolari delle varianti identificate con il sequenziamento sono riportate nella tabella. La paziente con la variante DNU presentava nel siero un alloanticorpo con specificità anti-D.

Tipologia variante	Sostituzione nucleotidica	Sostituzione amminocidica	Caratteristiche sierologiche	Età	M maschio F femmina	Etnia/ Origine
D-weak tipo 100	787G>A	G263R	Debole	25	F	Caucasica
D-weak tipo 100	787G>A	G263R	Debole	28	M	Caucasica
D-weak tipo 100	787G>A	G263R	Debole	60	M	Caucasica
D-weak tipo 100	787G>A	G263R	Debole	44	F	Caucasica
D-weak tipo 45	1195G>A	A399T	Parziale	26	F	Caucasica
D-weak tipo 43	1195G>A	A399T	Parziale	39	F	Caucasica
D-weak tipo 45	1195G>A	A399T	Parziale	32	M	Caucasica
D-weak tipo 61	28C>T	R10W	DEL	44	M	Caucasica
D-weak tipo 61	28C>T	R10W	DEL	35	M	Caucasica
D-weak tipo 12	630G>A	G277E	Debole	31	F	Africana
D-weak tipo 16	658T>C	W270R	Debole	71	F	Caucasica
D-weak tipo 27	661C>T	P221S	Debole	34	F	Caucasica
D-weak tipo 126	1199A>T	K400I	Debole	25	F	Caucasica
DNU	1057G>A	G353R	Parziale	61	F	Caucasica

Conclusioni. È da sottolineare che due delle varianti identificate tramite sequenziamento, D-weak tipo 45 e D-weak tipo 61, sono state classificate dall'ISBT rispettivamente come D-partial e DEL, con rilevanti implicazioni ostetriche e trasfusionali. L'evidente contributo apportato da questa tipologia di indagini nella risoluzione delle discrepanze rende sempre più auspicabile l'istituzione in Italia di un Laboratorio di Immunoematologia Molecolare di riferimento per implementare l'impiego - ormai consolidato in altri Paesi - delle analisi di sequenziamento delle regioni geniche di interesse immuno-trasfusionale.

ABS037

INTEGRAZIONE DI INDAGINI SIEROLOGICHE E MOLECOLARI PER LA RISOLUZIONE DI DOPPIA DISCREPANZA DI TIPIZZAZIONE DEGLI ANTIGENI ABO E RH IN UNA GRAVIDAManfroi S.⁽¹⁾, Pergolizzi S.S.⁽²⁾, Righini L.⁽¹⁾, Vitali M.⁽²⁾, Randi V.⁽²⁾⁽¹⁾Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Area Metropolitana Bologna, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna; ⁽²⁾Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Area Metropolitana Bologna, AUSL, Bologna

Premessa. La differente distribuzione nei gruppi etnici degli antigeni eritrocitari ed una popolazione sempre più multietnica aumentano la frequenza di riscontro di discrepanze di tipizzazione ed impongono l'applicazione di algoritmi diagnostici per la loro risoluzione.

Metodi. Riportiamo il caso di una gravida di 36 anni, alla 34a settimana di gestazione, di origine moldava, con una doppia discrepanza di tipizzazione nei sistemi ABO e Rh.

Risultati. Durante l'esecuzione dei test immunoematologici si rilevava la discrepanza tra prova globulare (agglutinazione negativa con anti-AB,-A,-B, autocontrollo negativo) e prova sierica (agglutinazione negativa con emazie A, A2, B, O) in micropiastra (Neo, Immucor), confermata in microcolonna (ID-System, BioRad) e successivamente su secondo campione. In precedenza la paziente era stata identificata come O/Rh negativo.

La ricerca di agglutinine a freddo con doppio rapporto di plasma evidenziava una debolissima positività (1+) con emazie A e B solo dopo incubazione di 45'. Il test di assorbimento/eluizione (EluKit II, Immucor) con anti-A e anti-B (Immucor) risultava positivo (2+) con entrambi. Dopo esclusione delle possibili cause di riduzione delle agglutinine, poiché le metodiche sierologiche di I e II livello non risolvevano la discrepanza, si ricorreva alle indagini molecolari per dirimere il dubbio: sottogruppo o ABO*O non deleto (ABO*O²). L'analisi genomica eseguita con metodica PCR-SSP (ABO-TYPE variant, BAGene) su DNA genomico evidenziava la presenza del genotipo ABO*O²/O². La conferma della presenza di un gene ABO*O non deleto era coerente con la sierologia, che guida le raccomandazioni trasfusionali e la valutazione di incompatibilità materno-fetale.

L'approfondimento molecolare (ZygoFast-Ready Gene, RBC-Ready Gene CDE, Innotraining) del fenotipo Rh, con debole espressione dell'antigene E in sierologia, evidenziava la presenza del genotipo RHD*01N.01/*09.02 e RHCE*ce/*cE. La determinazione di RhD con test all'antiglobulina e sieri monoclonali anti-epitopi (Advanced Partial RhD Typing Kit, Alba Bioscience) dimostravano rispettivamente: i) una debole espressione (1+) di RhD, non evidenziabile con le metodiche convenzionali, ii) un pattern di reattività suggestivo per la variante RHD DAR-E, confermando la presenza di un fenotipo RhD variante appartenente al più ampio cluster WeakD type 4. Secondo la recente letteratura tale fenotipo è da considerare positivo se donatore di sangue, RhD negativo in caso di trasfusione di emocomponenti oppure somministrazione di immunoglobuline anti-D. La paziente ha partorito un neonato fenotipicamente RhD negativo, privo della variante materna.

Conclusioni. La corretta definizione del fenotipo ABO e Rh ha importanti implicazioni trasfusionali, ostetriche e trapiantologiche. Le discrepanze di tipizzazione ABO e Rh devono essere sempre risolte utilizzando tecniche sierologiche di I e II livello e, successivamente molecolari, i cui risultati devono essere interpretati in modo integrato.

ABS038

SE LE TECNICHE MOLECOLARI NON RISOLVONO LE DISCREPANZE

Manfroi S.⁽¹⁾, Pergolizzi S.S.⁽²⁾, Righini L.⁽¹⁾, Zampino D.⁽¹⁾, Beraldin M.⁽²⁾, Ciancia M.⁽²⁾, Randi V.⁽²⁾

⁽¹⁾Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Area Metropolitana Bologna, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna; ⁽²⁾ Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Area Metropolitana Bologna, AUSL, Bologna

Premessa. Una delle indicazioni per l'impiego di metodiche molecolari per la determinazione di antigeni eritrocitari è la risoluzione di risultati di tipizzazione sierologica discrepanti a causa di antigeni deboli o varianti nell'ambito dei sistemi gruppo-ematici. Tuttavia anche le indagini molecolari non sono sempre risolutive ed i relativi risultati devono essere interpretati unitamente ai risultati sierologici per garantire la sicurezza trasfusionale.

Metodi. Riportiamo il caso di un paziente, 47 anni, originario della Tunisia, candidato ad intervento di chirurgia elettiva ortopedica. Per aiutare la risoluzione di un quadro immunoematologico complesso con anticorpi panagglutinanti, è stata eseguita la tipizzazione molecolare estesa mediante il sistema BLOODchip ID CORE XT (Progenika-Grifols).

Risultati. Il sistema BLOODchip ID CORE XT ha fornito la tipizzazione estesa di tutti i sistemi previsti tranne che per gli alleli di *RHCE*, nemmeno in una successiva ripetizione, a fronte di un fenotipo sierologico C+c-E-e+ (ID-System, BioRad). La conferma con una differente metodica molecolare (RBC-Ready Gene CDE, Innotraining) ha evidenziato la mancata amplificazione con i primer sia di *RHCE*C* sia di *RHCE*c*, con un fenotipo predetto C-c-E-e+. Per risolvere la discrepanza sieromolecolare è stata eseguita l'analisi con sequenziamento (Grifols IH Center, San Marcos, TX) degli esoni dall'1 al 10, che ha permesso di spiegare il fallimento di entrambe le metodiche di analisi molecolare (PCR-SSP, BLOODchip) nell'identificare l'allele *RHDE*Ce*: la sostituzione della sequenza di *RHCE* con *RHD* nell'introne 2 ha determinato l'assenza in questa regione di una inserzione, che è un marker genetico esplorato comunemente dai kit di analisi molecolare. Questo non comporta nessuna conseguenza negli epitopi che compongono l'antigene C in quanto nella sostituzione non sono coinvolte parti codificanti del gene; pertanto il fenotipo predetto è C+c-E-e+, concorde con il fenotipo sierologico.

Conclusioni. Il riscontro casuale di una discrepanza tra tipizzazione sierologica e molecolare ha messo in evidenza la principale criticità delle indagini molecolari, ovvero l'interpretazione dei risultati. L'identificazione di un allele si basa sulla complementarietà con la regione in cui è presente il polimorfismo, ma il genoma è soggetto a continue mutazioni che possono essere sconosciute (se coinvolgono una regione differente) o impedire il legame con una specifica sonda causando un falso risultato negativo. Anche il sequenziamento può non essere risolutivo in quanto il cambiamento di espressione di un gene (e quindi la presenza/assenza dell'antigene corrispondente) può dipendere da altri geni non noti.

Ne consegue la necessità, in caso di alloimmunizzazione, di confermare in sierologia un fenotipo predetto negativo per escludere sia errori metodologici sia mutazioni inattese che potrebbero impedire l'ibridazione e dare un risultato falso negativo, e di interpretare sempre i risultati alla luce dei risultati sierologici.

ABS039

TITOLAZIONE DI ANTICORPI IRREGOLARI: CONFRONTO TRA TEST IN PROVETTA CONVENZIONALE E TEST IN MICROCOLONNA MANUALE E AUTOMATIZZATO

Maresca M.⁽¹⁾, Massini G.⁽¹⁾, Valentini C.G.⁽¹⁾, Lamensa A.⁽¹⁾, Amabile S.⁽¹⁾, Bianchi M.⁽¹⁾, Piccirillo N.⁽¹⁾, Putzulu R.⁽¹⁾, Zini G.⁽¹⁾, Teofili L.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio di Emotrasfusione, Istituto di Ematologia, Fondazione Policlinico A. Gemelli- UCSC, Roma

Premessa. Presso il nostro SIMT è possibile eseguire la titolazione degli anticorpi anti-eritrocitari con metodica automatizzata (Erytra Grifols®). Mentre la metodica manuale è fortemente influenzata dall'*expertise* degli operatori sia in fase di esecuzione del test che di interpretazione dei risultati, l'utilizzo di una metodica completamente automatizzata presenta diversi vantaggi.

Metodi. Sono state eseguite 29 titolazioni anticorpali (14 anti-D; 4 anti-K; 3 anti-E; 2 anti-Fy(b); 2 anti-M; 1 anti-Fy(a); 1 anti-C e 1 anti-Cw) in 25 pazienti (M/F:4/21) con tre metodiche: fase liquida (FL), agglutinazione su microcolonna con diluizione manuale [Bio-Rad (BR)] e automatizzata [Erytra Grifols®, (EG)]. I risultati ottenuti dai tre test sono stati successivamente confrontati: il valore del titolo corrisponde alla diluizione più alta con score di agglutinazione 1+ nella metodica in gel e all'ultima agglutinazione 1+ visibile macroscopicamente nella metodica in provetta.

Risultati. Sono stati ottenuti i seguenti valori di titoli: fase liquida, range 1-256; agglutinazione su microcolonna con diluizione manuale, range 1-1024; agglutinazione su microcolonna con diluizione automatizzata, range 1-128. Tuttavia, in 5 casi la titolazione su microcolonna Erytra Grifols è risultata >128, limite superiore delle diluizioni previsto dalla metodica. I dati ottenuti dimostrano che BR e EG sono allineati, ad eccezione di 3 casi. In due casi (1 anti-D e 1 anti-Fyb) BR è risultato superiore a EG di un fattore di diluizione mentre in un caso (anti-M) EG è risultato superiore a BR di due fattori di diluizione. La metodica FL, quando confrontata con EG e BR, è risultata inferiore di 1-2 diluizioni.

Conclusioni. Questi dati preliminari suggeriscono che per titoli ≤128 la metodica su microcolonna automatizzata è sovrapponibile alla stessa con diluizione manuale (BR) garantendo maggior standardizzazione, riproducibilità e possibilità di archiviare le immagini delle titolazioni e di consultarle anche a distanza di tempo per il monitoraggio del titolo anticorpale. In previsione di un'implementazione del sistema EG, questo potrebbe essere utilizzato per discriminare campioni ad alto e basso titolo in completa automazione. Inoltre, in considerazione dell'innovazione tecnologica su questa metodica, appaiono necessari ulteriori approfondimenti per la gestione del monitoraggio delle pazienti in gravidanza in quanto le linee guida attuali fanno riferimento esclusivamente alla metodica in fase liquida. Studi sono quindi necessari per definire nuovi cut-off di riferimento per la gestione dell'alloimmunizzazione materno-fetale che prevedano l'utilizzo anche di altre metodiche come quella su microcolonna in gel automatizzata.

ABS040

UNA NUOVA MUTAZIONE KELL IN UN DONATORE TIPIZZATO PRESSO LA BANCA DEGLI EMOCOMPONENTI RARI DI RAGUSATravali S.⁽¹⁾, Barrotta G.⁽¹⁾, Giuca G.⁽¹⁾, Garozzo G.⁽¹⁾⁽¹⁾UOCC Provinciale di immunoematologia e Medicina Trasfusionale, ASP n. 7, Ragusa

Premessa. Il sistema gruppo ematico Kell è uno dei più importanti dal punto di vista immunologico, dopo ABO e RH. Gli antigeni Kell sono portati da una proteina e codificati da un singolo gene, sono antitetici e fortemente immunogeni. Tra gli antigeni Kell, il K*01 (Kell) e il K*02 (cellano) sono quelli maggiormente coinvolti in medicina trasfusionale.

Presso la Banca degli Emocomponenti di Gruppo Raro della Regione Sicilia è stata identificata una nuova mutazione del gene Kell trovata grazie alla discrepanza tra metodiche sierologiche e molecolari.

Metodi. Il DNA da tipizzare è stato estratto da campioni di sangue periferico in EDTA con metodica spin column (QIAmp, Qiagen) ed estrattore automatico di acidi nucleici (QiaCube, Qiagen). La tipizzazione molecolare è stata eseguita con il Kit ID-Core XT™ (Progenika Grifols, Derio, Spagna), mentre il test sierologico è stato effettuato con test di agglutinazione con metodica su pozzetto (Capture-R®, Immucor). Per la determinazione della bassa espressività dell'antigene cellano è stato utilizzato il test su scheda Anti-IgG, -C3d polyspecific (Ortho BioVue® System) previo adsorbimento della soluzione di emazie al 3% con siero anti-k (Immucor®) in un rapporto 1:3.

Risultati. La tipizzazione genomica del campione ha dato esito K+ k+ (fenotipo presunto Kk) in discordanza con le metodiche sierologiche di routine che avevano dato esito k- (fenotipo KK). Il campione è stato ritestato con entrambe le metodiche utilizzando un nuovo prelievo e una volta confermata la discordanza, è stato inviato per essere sequenziato presso il laboratorio BLOODchip Service, Grifols Immunohematology Center, S. Marcos, Texas, USA. Il risultato del sequenziamento ha messo in evidenza la presenza di una variante c.454A a livello dell'esone 5 che produce la sostituzione aminoacidica Tyr152Asn. Tale mutazione non risulta essere descritta e basandosi semplicemente sul dato sierologico, si può dedurre che produce un silenziamento dell'allele K*02.

Conclusioni. L'utilizzo di metodiche molecolari in affiancamento a quelle sierologiche può mettere in evidenza risultati discordanti. Ciò può essere determinato da mutazioni che determinano un silenziamento o una riduzione dell'espressività dell'antigene, determinando un'espressione negativa o weak. Per risolvere tale discrepanza è fondamentale ai fini trasfusionali di ricerca, ricorrere a metodiche sierologiche più complesse affiancate da metodiche molecolari in grado di analizzare zone più ampie del gene.

ABS041

VALUTAZIONE DEL SISTEMA ERY SPOT® SSO PER LA TIPIZZAZIONE ERITROCITARIA ESTESA SU LARGA SCALATruglio F.⁽¹⁾, Paccapelo C.⁽²⁾, Manazza A.⁽²⁾, Spaltro G.⁽²⁾, Revelli N.⁽²⁾, Scognamiglio S.⁽²⁾, Iemmolo V.⁽²⁾, Villa M.A.⁽²⁾, Pizzi M.N.⁽²⁾⁽¹⁾Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento, UOC Centro Trasfusionale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁽²⁾Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano

Premessa. Il sistema ERY SPOT® SSO (BAG Health Care, GmbH, D) è un nuovo test di diagnostica molecolare per la tipizzazione eritrocitaria estesa su larga scala. Questa piattaforma è stata oggetto di valutazione al fine di definire la sensibilità e specificità del metodo confrontando i risultati con quelli ottenuti con il kit HEA BeadChip™ (Immucor, BioArray Solutions Ltd, Warren, NJ, USA) come riferimento.

Metodi. Sono stati processati, con il kit ERY SPOT® Common e ERY SPOT® rare, 94 campioni. Il DNA è stato estratto con strumento automatico QIAcube (Qiagen, Valencia, CA, USA), amplificato tramite PCR e ibridato con probe oligonucleotidiche sequenze specifiche (SSO) con strumento automatico MR.SPOT®.

Risultati. Il sistema ERY SPOT® SSO ha rilevato una concordanza del 100% in tutti i sistemi tranne per 2 campioni (A e B) che sono risultati essere discrepanti per gli antigeni Co^a ed M rispettivamente. Per risolvere la discrepanza sono state eseguite ulteriori indagini con tutte le metodiche molecolari disponibili presso il Laboratorio; i campioni sono stati inoltre inviati al Laboratorio BAG per lo studio di sequenza. I risultati sono riportati nella Tabella I. Ulteriori approfondimenti sono in corso per identificare la causa delle discrepanze probabilmente dovute a problemi di amplificazione o ibridazione. Il flusso di lavoro risulta completamente automatizzato e standardizzato; le prestazioni del test non sono state influenzate dalle diverse concentrazioni di DNA e i risultati, gestiti dal software interpretativo, sono stati ottenuti in tempi rapidi e con un minimo intervento dell'operatore.

Tabella I

Campione	ERY SPOT®	HEA BeadChip™	ID Core XT™	PCR-SSP	Sequenziamento	Sierologia
A	CO*01/*02 ¹	CO*02	CO*02	CO*01/*02 ²	CO*01/*02	Co(a+b)
B	GYPa*02 ³	GYPa*01/*02	GYPa*02	GYPa*01/*02 ⁴	GYPa*02 ⁵	?

¹PROGENIKA BIOPHARMA, GRIFOLS, Derio, Spain; ²ERY SPOT® Rare; ³Ready Gene Rare ID (ImmTrain Diagnostik, D); ⁴ERY SPOT® Common; ⁵MNS-TYPE (BAG Health Care, GmbH, D).

Conclusioni. I risultati della tipizzazione molecolare dei gruppi sanguigni ottenuti mostrano che ERY SPOT® SSO è un metodo sensibile, specifico ed altamente flessibile. Questa nuova piattaforma risulta pertanto un sistema rapido, robusto e ad alta produttività per la tipizzazione eritrocitaria estesa ed è in grado di identificare soggetti a fenotipo raro che non potrebbero essere identificati in agglutinazione.

ABS042

ECHO LUMENA NELLA RICERCA DI ANTICORPI IRREGOLARI IN POLITRASFUSI

Ubezio G.⁽¹⁾, Vitale G.⁽¹⁾, Imperiale D.⁽¹⁾, Riggio S.⁽¹⁾, Strada P.⁽¹⁾
⁽¹⁾SIT, Policlinico San Martino, Genova

Premessa. La ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari (RAI) rappresenta un elemento essenziale per la sicurezza trasfusionale. Nel caso di pazienti politrasfusi, essa presenta una maggiore complessità per l'aumentato rischio di sviluppare alloanticorpi anche contro antigeni a bassa frequenza e per la possibile concomitanza di fattori sierici confondenti che potenzialmente diminuiscono la specificità della metodica utilizzata. Scopo del presente lavoro è evidenziare la presenza di alloanticorpi rilevabili esclusivamente con Echo Lumena e valutare la percentuale di falsi positivi o campioni non determinabili per problematiche intrinseche alla metodica.

Metodi. Sono stati selezionati 428 pazienti politrasfusi (40% internistici, 24% chirurgici, 36% ematologici) con una storia di almeno quattro episodi trasfusionali pregressi. Tutti presentavano almeno quattro RAI negative, eseguite con metodica di riferimento (Ortho-Vision Max Analyzer). I sieri sono stati testati con metodica in fase solida Immucor (Capture R Ready screen 3), con sistema di rilevazione Echo Lumena oltre al test Ortho-Vision. In caso di risultato positivo al test Capture R, si sono utilizzati i pannelli estesi identificativi (Ready-ID, -Extend I ed -Extend II). L'identificazione anticorpale è ritenuta certa se rispondente ai criteri AABB.

Risultati. 424 campioni (99,1%) sono risultati concordanti. Capture R ha dato esito positivo in 4 casi negativi in Vision (0,9%). I quattro anticorpi hanno dimostrato specificità: anti-Jka, anti-E, anticorpo panagglutinante (paziente nefropatico con TDA positivo) e anticorpo non-identificabile (paziente sottoposto ad allotrapianto di CSE, trasfusione-dipendente). Nel caso dell'anticorpo anti-E la positività della RAI con sistema Ortho-Vision è stata evidenziata dopo due mesi, in occasione di una successiva richiesta trasfusionale.

Il numero di test invalidi con sistema Lumena è risultato pari a 6 (1,4%) e in tutti i casi è dovuto a iperbilirubinemia o emolisi del campione. Abbiamo potuto osservare in tre pazienti che la presenza di farmaci che alterano specificamente la colorazione del plasma (Trombopoetina) non ha interferito con il buon esito del test. L'alta frequenza di pazienti onco-ematologici nella casistica, sottoposti frequentemente a terapia con anticorpi monoclonali, non ha causato un aumento di falsi positivi. Nel periodo di esecuzione dello studio (sei mesi), non abbiamo mai avuto episodi di fermo-macchina.

Conclusioni. Lo screening anticorpale con sistema in fase solida Lumena è risultato implementabile per la gestione del Type and Screen quale test pre-trasfusionale nei pazienti politrasfusi, ad alto rischio di immunizzazione. Non si è evidenziato nessun caso di falsa positività; sono stati evidenziati tre alloanticorpi immuni e un autoanticorpo. Permane la criticità sui sieri che presentano alti valori di bilirubina o emolisi.

ABS043

ABD PAD®: VALIDAZIONE DI UN NUOVO SISTEMA MANUALE PER LA TIPIZZAZIONE ERITROCITARIA ABO/RH

Villa M.A.⁽¹⁾, Revelli N.⁽¹⁾, Scognamiglio S.⁽²⁾, Mantovani R.⁽²⁾, Cosco M.⁽²⁾, Dulama A.⁽²⁾, Testa F.⁽²⁾, Pizzi M.N.⁽²⁾

⁽¹⁾Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento,, U.O.C. Centro Trasfusionale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,, Milano; ⁽²⁾Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Premessa. ABD PAD® (DIAGAST) è un nuovo dispositivo diagnostico per la conferma manuale del gruppo ABO/RhD di donatori e riceventi. Il kit utilizza la tecnologia M-TRAP® che si basa sull'immobilizzazione di anticorpi legati covalentemente ad una membrana porosa. Lo scopo dello studio è stato di valutare la performance (sensibilità e specificità) del dispositivo con le metodiche già in uso.

Metodi. La validazione è stata eseguita da due operatori tecnici del Laboratorio su 335 campioni di sangue in EDTA di donatori e pazienti. Tutti i campioni sono stati conservati tra 2-8 °C e testati entro 7 giorni dalla raccolta. La tipologia dei campioni era la seguente: 324 campioni di donatori di sangue e 11 campioni di pazienti (4 funicoli, 1 paziente in trattamento con DARA, 4 pazienti immunizzati, 1 paziente con immunizzazione anti-HLA e 1 paziente con autoanticorpi di classe IgM). Le tecniche utilizzate come test di riferimento erano quelle automatizzate in microcolonna Ortho (Innova, Ortho Clinical-Diagnostics) e in micro piastra (NeoGalileo, Immucor) e la metodica manuale in provetta per alcuni casi selezionati. I risultati ottenuti sono stati confrontati con i risultati attesi (risultati ottenuti con il test di riferimento o con i risultati storici per i pazienti e i donatori con determinazione di gruppo già conclusa). Ciascun piastra ABD PAD® è stata riletta a distanza di 24 ore dalla prima lettura. In caso di discrepanza, il campione veniva ritestato con entrambe le metodiche. Se la discrepanza persistiva, il test veniva eseguito anche con altre metodiche in uso in Laboratorio.

Risultati. Tutti i risultati sono stati registrati ed analizzati attraverso file excel. In totale sono state eseguite 5 ripetizioni di cui 4 per risultati dubbi al primo test, probabilmente dovuti all'inesperienza dell'operatore nell'utilizzo del nuovo metodo, che si sono risolti aggiungendo una quantità maggiore di PAD Buffer all'interno del pozzetto e non 300 microlitri come riportato nelle istruzioni per l'uso. Una ripetizione è stata eseguita a causa di un errore dell'operatore che ha sbagliato a controllare il risultato storico credendo di aver individuato una discrepanza che non si è rilevata tale. Il test eseguito sul paziente con anemia emolitica da autoanticorpi freddi non ha fornito risultati attendibili a causa dell' autoagglutinazione positiva.

Conclusioni. La validazione ha fornito risultati chiari ed attendibili. Il test risulta essere sicuramente più rapido dei metodi attualmente in uso in quanto le piastre ABD PAD® sono già pronte per l'utilizzo e non richiedono alcuna preparazione del campione in esame. I risultati ottenuti hanno mostrato una concordanza del 100% con i risultati storici e nessun risultato di dubbia interpretazione. Questo test risultando molto semplice e veloce, può essere eseguito in condizioni di urgenza o anche al letto del paziente prima dell'evento trasfusionale.

ABS044

RISOLUZIONE DI UN CASO COMPLESSO

Vio C.⁽¹⁾, Vicarioto M.⁽¹⁾, Favero R.⁽¹⁾, Ponzo P.⁽²⁾, De Silvestro G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Azienda Ospedaliera di Padova DIMT PD, Padova;

⁽²⁾Grifols Italia, Milano

Premessa. Il Chido (Ch) ed il Rodgers (Rg) sono antigeni ad alta frequenza presenti sulla componente C4 del complemento, questi vengono assorbiti dal plasma sugli eritrociti con meccanismo ancora sconosciuto. Sono stati inseriti nel 17° sistema gruppo-ematico perché ritenuti inizialmente facenti parte della membrana eritrocitaria, solo in seguito è stata definita la loro appartenenza al complemento. Gli anticorpi che derivano dall'esposizione antigenica sono generalmente IgG, clinicamente non significativi, ma possono interferire con le indagini sierologiche.

Metodi. Si riporta il caso di una paziente caucasica di 55 anni affetta da mieloma multiplo in procinto di iniziare il trattamento con Daratumumab. La signora, politrasfusa dal 2003 al Maggio 2017, aveva stabilmente i test dell'antiglobulina diretto e indiretto negativi. Nel Giugno 2017 i test pretrasfusionali sono risultati positivi, i pannelli eritrocitari utilizzati non identificavano l'anticorpo irregolare, che risultava non reattivo solo con gli eritrociti trattati con papaina, la reattività persisteva dopo trattamento con diotretitolo delle emazie test. Ulteriori approfondimenti, compreso lo studio in biologia molecolare degli antigeni, non davano indicazioni sulla specificità dell'anticorpo. Si è pertanto ritenuto opportuno ricorrere al laboratorio di riferimento previsto dal contratto di gara.

Risultati. Lo studio sierologico condotto presso Grifols Immunohematology Center (Grifols, S.Marcos, Texas) ha confermato la presenza di un anticorpo irregolare a specificità anti-Chido/Rodgers.

Conclusioni. La necessità di iniziare il trattamento con Daratumumab e la positività dei test pretrasfusionali prima dell'inizio della terapia imponevano la corretta identificazione dell'anticorpo irregolare coinvolto. Il supporto di un laboratorio di riferimento ha consentito di risolvere questo caso complesso e delicato. Generalmente i pazienti con anticorpi anti-Chido/Rodgers non necessitano di unità negative per l'antigene corrispondente e al momento non sono descritti casi di reazione emolitica post trasfusionale né casi di malattia emolitica feto materna.

2.01 DONATORE, RACCOLTA E PRODUZIONE DI EMOCOMPONENTI E PLASMADERIVATI Reclutamento del donatore

ABS045

DONAZIONE DIFFERITA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE TOSCANA

Bartolini E.⁽¹⁾, Bonini R.⁽²⁾, Pacini F.⁽²⁾, Carli S.⁽¹⁾

⁽¹⁾Centro Regionale Sangue Toscana, Firenze; ⁽²⁾S.C.Medicina Trasfusionale e Immunoematologia Azienda USL Toscana Nord Ovest, Lucca

Premessa. Il Sistema Trasfusionale toscano ha scelto, dal 2015, di dedicare agli ASPIRANTI DONATORI il percorso della donazione differita. Tale percorso si articola in due accessi: 1) al primo accesso viene effettuata la formulazione del giudizio di idoneità e l'esecuzione degli esami di validazione. Il dato relativo alla data dell'accesso e allo stato di idoneità è disponibile sul gestionale regionale, in modo da permetterne la verifica da parte di tutti i ST della Toscana. 2) al secondo accesso, se il giudizio di idoneità è confermato rispetto all'anamnesi del periodo intercorso, il donatore effettuerà la donazione, comprensiva degli esami previsti dalla normativa. L'aspirante donatore, i cui esami risultino nella norma, riceve gli esiti degli esami in occasione del secondo accesso. L'aspirante donatore i cui esami di pre-qualificazione siano positivi, entra nei protocolli di emosorveglianza (tempestiva riconvocazione da parte del servizio trasfusionale) per test di verifica e conferma. Questa modalità organizzativa intende rafforzare il rapporto con il nuovo donatore.

Metodi. Il CRS ha definito le modalità operative della donazione differita in un position paper. Per la valutazione di efficacia sono stati individuati i seguenti indicatori:

- numero di aspiranti donatori che si presentano a donare/ numero aspiranti donatori;
- percentuale di risultati positivi confermati negli aspiranti donatori.

Risultati. Con l'introduzione della donazione differita in modo sistematico su tutti gli aspiranti donatori, la percentuale dei donatori che si ripresentano alla prima donazione differita è salita dal 40% al 70%.

I donatori risultati positivi confermati al primo screening per i test di qualificazione biologica rappresentano in maniera stabile lo 0,2-0,3%. Complessivamente il numero di unità di emazie eliminate per cause sanitarie si è ridotto del 15%.

Conclusioni. L'introduzione della donazione differita, seppur presentando alcune criticità organizzative e un aumento dei costi legati alla visita di pre-qualifica, presenta numerosi vantaggi:

- riduzione dei donatori che si presentavano solo per eseguire gli esami del sangue;
- riduzione delle unità eliminate per cause sanitarie grazie all'effettuazione degli esami di pre-qualifica. Questo ha consentito di evitare la raccolta di unità positive (0,2% degli aspiranti donatori) e la loro conseguente immissione nel processo produttivo;
- maggiore sicurezza del paziente;
- migliore selezione del donatore
- migliore programmazione;
- aumento della consapevolezza dei donatori.

ABS046

RILEVAZIONE DELLE MOTIVAZIONI ALLA DONAZIONE DI SANGUE

Berti P.⁽¹⁾, Dujany M.⁽¹⁾, Bensi L.⁽¹⁾, Montagnana M.⁽¹⁾, Repossi F.⁽¹⁾, Tousco F.⁽¹⁾, Vineis O.⁽¹⁾

⁽¹⁾S.C. di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda USL della Valle d'Aosta, Aosta

Premessa. L'attuale evoluzione sociale, economica, antropologica e culturale del Paese coinvolge anche l'approccio dei cittadini alle diverse attività di volontariato. La donazione di sangue è una risorsa critica per il funzionamento stesso del sistema sanitario, e per tale motivo vanno innanzitutto compresi i meccanismi motivazionali che spingono a donare il sangue, in particolare nelle persone che si accostano per la prima volta alla donazione.

Metodi. A questo proposito, per un anno (1/5/2016-30/4/2017) è stato somministrato a tutti gli aspiranti donatori (n. 376; M=197, F=179; età media 32,8 anni, mediana 31,5 anni) presentatisi per la prima volta alla nostra struttura un questionario, comprendente un elenco delle principali motivazioni alla donazione, oltre a un campo libero nel quale era possibile indicarne altre qualora non comprese.

Risultati. Ciascuna motivazione dichiarata e il loro numero di occorrenze sono esposti di seguito:

- parenti già donatori: 68
- amici già donatori: 66
- senso del dovere etico-sociale: 192
- reclutato da associazione A: 47
- reclutato da associazione B: 43
- pubblicità sui media: 3
- volontà di controllare la propria salute: 19
- parenti o amici trasfusi in passato: 3
- consigliato dal proprio medico: 1
- donatore in altra regione, trasferito: 22

I 376 aspiranti donatori hanno indicato in totale 464 motivazioni (era infatti possibile indicare più di una motivazione):

N° donatori che hanno indicato una sola motivazione: 319

- 2 motivazioni: 33
- 3 motivazioni: 16
- 4 motivazioni: 5
- 5 motivazioni: 1
- 6 motivazioni: 1
- nessuna: 1

Le associazioni di motivazioni diverse si sono osservate più frequentemente fra i donatori che avevano dichiarato una delle tre più frequenti motivazioni.

Conclusioni. Il senso del dovere etico-sociale è risultata la motivazione di gran lunga più dichiarata, e frequentemente ad essa era associata la dichiarazione di avere parenti o amici già donatori. La spinta motivazionale sembra quindi essere più efficace quando si possiedono già caratteristiche personali di sensibilità ai temi della solidarietà, unitamente alla presenza di esempi analoghi nel proprio ambiente familiare e sociale.

L'azione promozionale svolta dalle associazioni di donatori presenti sul territorio è riconosciuta come efficace spinta motivazionale in un caso su cinque (90/464). Le altre motivazioni sono residuali. Una motivazione "spuria", indicata esclusivamente nel campo libero, è stata quella dei donatori risultanti "aspiranti", ma che in realtà erano già donatori, ma si erano trasferiti da altre regioni (n=22).

Non si è rivelata significativa l'eventuale azione promozionale

svolta dai medici di fiducia, sui quali probabilmente esistono margini per attività di coinvolgimento mirate, da intraprendere con la collaborazione di associazioni e istituzioni.

La conoscenza delle motivazioni dichiarate dagli aspiranti donatori, da ampliare e confermare con un'azione di monitoraggio già programmata per l'anno in corso, è stata discussa nella Commissione regionale sulle attività trasfusionali per decidere le azioni da intraprendere ai fini dell'ottimizzazione delle attività promozionali.

ABS047

UN SOFTWARE IN GRADO DI GARANTIRE LA TRACCIABILITÀ DELL'EMOGLOBINA CAPILLARE: RISULTATI PRELIMINARI DI UNA SPERIMENTAZIONE TENUTASI PRESSO IL SIMT DI RIMINI

Boetti L.⁽¹⁾, Benedettini L.⁽²⁾, Calisesi C.⁽²⁾, Malavasi C.⁽²⁾, Ghinelli U.⁽²⁾, Nucci S.⁽²⁾

⁽¹⁾SIMT Rimini, Ospedale Rimini, AUSL Romagna, Rimini;

⁽²⁾AUSL Romagna, Rimini

Premessa. Il DM 2 novembre 2015 prevede che prima di ogni donazione, il medico accerti che il donatore possieda tra i requisiti fisici indicati nell'allegato IV parte A, anche il valore dell'emoglobina. Nelle AO del SIMT di Rimini si utilizza l'emoglobinometro della ditta EKF Diagnostics. I valori dell'Hbc sono trascritti, dal display dell'apparecchio, direttamente nel gestionale Eliot. Tale operazione non ha alcun valore legale ed in caso di contenzioso non sarebbe possibile dimostrare che il risultato ottenuto corrisponda effettivamente al donatore indicato. La possibilità di interfacciare tali strumenti con il sistema gestionale trasfusionale rappresenterebbe un ulteriore passo verso la completa tracciabilità trasfusionale del donatore e della donazione.

Metodi. Il software Hemo_Control Manager (EKF Diagnostics), grazie ad un lettore di codici a barre collegabile direttamente all'apparecchio e ad una memoria interna che consente di archiviare 4.000 misurazioni e 500 controlli di qualità, permette di gestire la tracciabilità dell'Hbc tramite il software Hemo_Control Connect (SE_CC), fornito contestualmente allo strumento. SE_CC permette di scaricare i dati direttamente nel gestionale del trasfusionale. In mancanza di interfacciamento, permette di scaricare i dati periodicamente o a fine seduta, in una cartella del PC collegato. Inoltre riconosce i codici fiscali del donatore e dell'operatore, li lega al risultato ottenuto, registrando la data e l'ora della misurazione e inserendo anche i controlli di qualità effettuati e i lotti del materiale utilizzato. L'operatore, al termine della misurazione, può decidere se accettare o rifiutare il risultato, sul display touch screen comparirà OK e RESP, in questa maniera sarà possibile ripetere la misurazione in caso di errori e trasferire al gestionale solamente il risultato corretto. Il software è stato predisposto in un solo ambulatorio della sede di raccolta di Rimini

Risultati. Dal 17/10/17 al 16/01/18 sono state effettuate complessivamente **1.746 rilevazioni**: 130 controlli di verifica della calibrazione del fotometro con cuvette di taratura ad inizio attività, 1.626 rilevazioni di Hb capillari dei donatori al momento della visita di idoneità. Lo strumento è stato utilizzato da 5 medici del SIMT. Dopo aver posizionato la cuvette nell'apposito alloggiamento, la lettura in sequenza del codice fiscale del donatore e poi di quello dell'operatore prima

di spingere la slitta all'interno dello strumento per la lettura, ha richiesto mediamente **5 secondi** che si aggiungono ai 15/45 sec. necessari per il risultato. Settimanalmente i dati sono stati scaricati nel PC e registrati in un file in excel.

Conclusioni. Il sistema permette di tracciare il valore dell'emoglobina capillare associandolo al donatore e all'operatore, non richiedendo un aggravio significativo di tempo durante la visita di idoneità del donatore. È possibile pensare ad un suo interfacciamento con il software trasfusionale.

ABS048

EMOCROMO PRE-DONAZIONE DA PRELIEVO CAPILLARE: AFFIDABILITÀ E RIDUZIONE DEGLI SPRECHI

Bonini R.⁽¹⁾, Martinucci A.⁽¹⁾, Nottolini M.⁽¹⁾, Tommasi C.⁽¹⁾, Macchia L.⁽¹⁾, Casciaro A.⁽¹⁾, Moretti A.⁽¹⁾, Morganti R.⁽²⁾, Mazzotti V.⁽²⁾, Pacini F.⁽¹⁾

⁽¹⁾SC Medicina Trasfusionale e Immunoematologia Azienda USL Toscana NO, Lucca; ⁽²⁾SOD Supporto Statistico agli Studi Clinici, AOUP, Pisa

Premessa. Da oltre 20 anni, presso il SIMT di Lucca, l'emocromo previsto ad ogni donazione (DM 2/11/15) viene effettuato in fase di pre-donazione su prelievo capillare mediante digitopuntura utilizzando lo strumento ActDiff Coulter (18 parametri). Questo lavoro dimostra che il test è affidabile e che il suo utilizzo risulta efficace nella gestione delle risorse favorendo la riduzione dei costi e delle unità di emocomponenti eliminate.

Metodi.

- 1) Analisi statistica dei risultati di 116 campioni eseguiti con lo strumento ActDiff Coulter su prelievo venoso (PV) e su prelievo capillare (PC).
- 2) Conteggio dei donatori risultati non idonei in fase di selezione per alterazioni dei parametri emocromocitometrici diversi dall'Hb.
- 3) Analisi dei costi, ricavati dai capitolati delle forniture, per l'esecuzione di Hb, emocromo su PC eseguito dal SIMT ed emocromo su PV eseguito dal Laboratorio analisi.

Risultati.

- 1) L'analisi di correlazione bivariata di Pearson, di sei parametri dei campioni esaminati, mostra una correlazione positiva statisticamente significativa (p-value sempre <0,0001) tra i due tipi di prelievo per tutti e sei i parametri. Ciò dimostra, come confermato da altri, che il tipo di prelievo non impatta sull'accuratezza del dato.
- 2) I donatori risultati non idonei in fase di selezione nel 2017 sono stati 506 di cui 80, pari al 15,8%, a causa di alterazioni di parametri dell'emocromo diversi dall'Hb.
- 3) I costi dei singoli test (inclusi materiali, locazione ed assistenza) sono: emocromo da PC 0,70 €, Hb 0,40 € e emocromo da PV in Laboratorio 0,60 €.

Conclusioni. Premesso che il tipo di prelievo non impatta sull'accuratezza del dato, i vantaggi di tipo economico-organizzativo risultano significativi. L'utilizzo di tale modalità ha permesso di:

- a) evitare di prelevare unità di sangue, inviate a lavorazione e testing e successivamente eliminate dopo valutazione dell'emocromo post-donazione con un risparmio medio di 190 €/unità (ASR 20.10.15);
- b) indirizzare al tipo di prelievo più idoneo;
- c) ottenere in tempo reale indicazioni utili per la successiva

- a) lavorazione delle unità (produzione buffy-coat);
- d) consentire l'esecuzione di un unico test con un risparmio stimato di 0,30 € ciascuno.

Nel 2017 le unità eliminate per la mancata conferma di idoneità per cause sanitarie (incluse le alterazioni dei parametri dell'emocromo) sono state nel nostro SIMT lo 0,4% contro l'1,3% degli altri SIMT dell'area vasta che non effettuano l'emocromo pre-donazione, confermando l'utilità del test.

Infine il prelievo da digitopuntura risulta di bassissimo impatto sul donatore, non determina alcun effetto indesiderato, non danneggia gli accessi venosi utilizzabili per la donazione e risulta essere di semplice esecuzione. In prospettiva con la nuova definizione delle competenze degli operatori socio sanitari con formazione complementare in assistenza sanitaria, si potrebbe ipotizzare il loro impiego per questa mansione.

Pertanto l'esecuzione dell'emocromo pre-donazione da PC rappresenta una opportunità per la gestione appropriata delle risorse sia in termini di costi sia sul piano etico.

ABS049

GLI INCONTRI FORMATIVI NELLE SCUOLE VOLTI A PROMUOVERE LA DONAZIONE.

Ceretelli S.⁽¹⁾, Caltran E.⁽¹⁾, Catarsi E.⁽¹⁾, Mori E.⁽¹⁾, D'Addario P.⁽¹⁾, Sardano E.⁽¹⁾, Bagnoli M.⁽²⁾, Morelli M.⁽²⁾, Palla P.⁽¹⁾

⁽¹⁾UO Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda USL Nord Ovest Toscana, Livorno; ⁽²⁾AVIS Comunale, Livorno

Premessa. Il percorso scolastico d'istruzione e formazione dei giovani studenti si arricchisce di incontri volti a promuovere l'informazione su temi trasfusionali e sul dono del sangue, creando una maggiore consapevolezza dell'importanza della donazione con la finalità di creare nuovi donatori periodici. Le strategie di comunicazione vengono sviluppate ed attuate da insegnanti in collaborazione con AVIS come operatore rappresentante il mondo del volontariato e con il Servizio Trasfusionale (ST) come operatore specialistico del mondo trasfusionale.

Metodi. Il progetto si inserisce in un programma di formazione ed educazione alla salute che viene concordato annualmente con la scuola e si concretizza in un incontro formativo sulla donazione in generale tenuto dai giovani volontari AVIS e dai Medici del ST a cui si alternano le testimonianze di donatori di sangue e di midollo osseo e di pazienti trapiantati. La comunicazione utilizza le cosiddette key words cioè parole che possano esprimere emozione in modo da lasciare un messaggio positivo. Al termine dell'incontro gli studenti possono esprimere la volontà di essere contattati da AVIS per una successiva valutazione medica pre-donazione (donazione differita) a cura dei Medici del ST. La donazione degli studenti ritenuti idonei viene attuata riservando alcune giornate mirate infrasettimanali. Gli studenti, in piccoli gruppi, vengono accompagnati dall'insegnante Tutor alla sede del ST e possono fare la prima donazione. Al termine dell'anno scolastico AVIS organizza una giornata dedicata a festeggiare gli studenti che hanno donato premiandoli con un attestato.

Risultati. L'analisi del numero dei giovani donatori legati al progetto dal 2012 al 2017 vede un sostanziale progressivo aumento degli arruolati a donare: si è passati da 67 donatori nel 2012 a 146 nel 2013, a 297 nel 2014, a 127 nel 2015. Il dato in flessione del 2015 è dipeso dall'adesione della Regione Toscana

alla position paper "donazione differita": successivamente nel 2016 165 studenti si sono presentati per la differita e 143 hanno donato e nel 2017 gli studenti in differita sono stati 215 e 178 hanno poi donato. Gli studenti diventati donatori periodici sono stati nel 2012 15, nel 2013 66, nel 2014 198, nel 2015 38, nel 2016 49, nel 2017 32.

Conclusioni. Il progetto riveste una notevole importanza formativa ed ha un impatto almeno inizialmente significativo sugli studenti: gli studenti che diventano donatori periodici, tornando a donare nell'arco del primo anno, sono circa il 40%. Però la tendenza marcata e negativa è quella di non ripetere le loro donazioni negli anni successivi e perdere quindi il loro status di donatore periodico. Pertanto il progetto ha necessità di essere rafforzato nella gestione di chiamate e convocazioni dei nuovi donatori studenti, valutando indagini ed indicatori per tali processi (es. PROMs e PREMs) ed il possibile supporto di nuovi mezzi di comunicazione

ABS050

ESECUZIONE PRE-DONAZIONE DEL CONTEGGIO PIASTRINICO: RIVALUTAZIONE INDICAZIONE

Garozzo G.⁽¹⁾, Barrotta G.⁽¹⁾, Giuca G.⁽¹⁾, Travali S.⁽¹⁾, Cassarino G.⁽¹⁾

⁽¹⁾UOC Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Sanitaria Provinciale 7 Ragusa, Ragusa

Premessa. Dopo la convalida effettuata per l'utilizzo del contaglobuli ABX Micros ES60 (Horiba Diagnostics), utilizzata per la esecuzione pre-donazione del valore delle piastrine del donatore individuato come donatore di plasma-piastrine da aferesi (P-PLT), si è deciso di selezionare, per questa tipologia di donazione, donatori con pregressi valori di piastrine $>200 \times 10^9/L$, contro il valore di $180 \times 10^9/L$ previsto dal DL 2 novembre 2015, essendo stato riscontrato una differenza % tra i due contaglobuli del 8%.

Metodi. Al fine di verificare la correttezza di tale scelta, sono state analizzate 739 procedure continuative di P-PLT effettuate dal 02/01/2017 al 14/09/2017, con separatori cellulari MCS+, Haemonetics. La raccolta viene effettuata presso le sedi AVIS con la supervisione di personale medico del SIMT. I dati relativi all'esame emocromocitometrico ottenuti con ABX Micros ES60 sono stati confrontati con i dati ottenuti dal DXH 800 (Beckman Coulter), in uso presso il SIMT, utilizzando la stessa provetta in EDTA.

Risultati. Il confronto tra i valori riscontrati sui due contaglobuli ha dato i seguenti esiti: su 739 procedure solo 1/739, (0,13%), ha presentato un valore di piastrine $<180 \times 10^9/L$ (valore riscontrato: $178 \times 10^9/L$) con DXH 800 contro un valore di $200 \times 10^9/L$ di ABX Micros ES60. La media dei valori riscontrati è stata: ABX Micros ES60: $294 \pm 48 \times 10^9/L$, DXH800: $268 \pm 44 \times 10^9/L$, differenza % di 9,9, contro l'8% riscontrato in sede di convalida. La resa piastrinica (RP) è stata di $2,5 \pm 0,4 \times 10^{11}$. Le unità con valori inferiori a $2,0 \times 10^{11}$ sono state 19/739, 2,6%. La media dei valori delle piastrine riscontrata è stata: ABX Micros ES60: $292 \pm 48 \times 10^9/L$, DXH800: $250 \pm 44 \times 10^9/L$, differenza % 16,9, RP di $1,7 \pm 0,2 \times 10^{11}$. Anche per queste 19 unità con resa inferiore, i valori delle piastrine pre-donazione sono risultati su entrambi i contaglobuli entro i criteri di selezione della normativa.

Conclusioni. 1) I criteri di selezione dei donatori adottati confermano la correttezza della scelta attuata presso il ST

di Ragusa; 2) la individuazione del limite di $180 \times 10^9/L$ per la raccolta di piastrine indicata dalla normativa non ha la funzione di "proteggere" il donatore, in quanto la riduzione del valore delle piastrine dopo la donazione si attesta intorno al 10-15% (dati personali); 3) l'obbligo di eseguire il controllo pre-donazione può essere superato individuando come criterio di selezione un valore di piastrine superiore a $200 \times 10^9/L$, secondo i dati storici del singolo donatore; 4) il controllo pre-donazione delle piastrine non garantisce di per sé una RP superiore a $2,0 \times 10^{11}$ nel 2,6% delle procedure analizzate, anche applicando criteri di selezione dei donatori superiori a quelli indicati della normativa; 5) alla luce di quanto sopra ci si chiede se l'esecuzione del controllo pre-donazione delle piastrine possa venire eliminata dal Decreto del 2 novembre 2015 non contribuendo né alla sicurezza del donatore né ad una RP sempre $>2,0 \times 10^{11}$, e 6) risultando essere la sua applicazione un appesantimento in termini organizzativi ed economici.

ABS051

L'EFFICACIA DELLA CHIAMATA DIRETTA AL DONATORE DI SANGUE NELLA REALTÀ DELL'UDR DELLA CRI DI ROMA

Morrone V.⁽¹⁾, Punzurudu K.⁽¹⁾, Galli S.⁽¹⁾

⁽¹⁾Croce Rossa Italiana Comitato Area Metropolitana di Roma Capitale, Roma

Premessa. L'obiettivo principale del sistema trasfusionale Italiano è il raggiungimento dell'autosufficienza, stabilito dalla Legge 219 del 21/10/2005.

L'autosufficienza viene raggiunta attraverso una serie di interventi di numerosi soggetti, tra i quali le istituzioni, gli operatori sanitari del settore, le associazioni e federazioni dei donatori di sangue nonché i donatori che periodicamente compiono questo gesto.

Metodi. Il personale sanitario dell'UdR della Croce Rossa Italiana - Com. Area Metropolitana di Roma Capitale- previa revisione della letteratura, ha scelto per tale studio l'utilizzo della chiamata diretta per la convocazione del donatore.

Il primo step è stato quello di unificare i molteplici database CRI che comprendevano 5.327 nominativi, molti dei quali ridondanti, riducendo il numero di possibili donatori a 4.654.

Lo step successivo è stato quello di reperire dal software gestionale EmoNet alcuni criteri di esclusione per la convocazione del donatore e nello specifico i criteri di esclusione adottati sono stati i seguenti:

- età >70 aa;
- esclusione definitiva o temporanea;
- non più associati a CRI;
- deceduti.

Il numero finale dei donatori convocabili dopo questo ulteriore filtro è risultato di 3.964 persone.

Per realizzare il nostro lavoro ci siamo avvalsi della collaborazione di quattro Volontari dell'Associazione e di un Volontario del Servizio Civile Nazionale.

Il loro compito è stato quello di contattare telefonicamente tutti i possibili donatori presenti sul database finale.

La durata del progetto è stata di sei mesi, con inizio 01/07/2017 e fine 31/12/17.

Durante la chiamata il Volontario informava il donatore sui giorni e sugli orari di apertura della sede CRI e veniva data loro la possibilità di avere un colloquio diretto e preventivo con il medico selezionatore.

In seguito alla comunicazione delle varie informazioni precedentemente descritte il volontario invitava il donatore a prendere un appuntamento avendo la possibilità di scegliere giorno e ora.

Risultati. Dall'analisi statistica dei dati emersi dallo studio, messi a confronto con i dati del precedente semestre emerge che:

- nel primo semestre la media dei donatori è di 3,51 presentati per giorno di apertura;
- nel secondo semestre, con l'introduzione della chiamata diretta al donatore, la media dei presentati per giorno di apertura è di 5,56;
- l'incremento tra il primo e il secondo semestre è del 63%.

Conclusioni. Le donazioni effettuate su appuntamento corrispondono al 65% dei presentati, una piccola parte 13% su iniziativa del donatore e la restante parte 22% con entrambe le modalità. Questionari di gradimento proposti ad ogni donatore a fine donazione, hanno evidenziato che l'86% preferisce il contatto telefonico.

Infine, grazie alla collaborazione dei Volontari e all'impegno costante nelle chiamate l'UdR ha visto un incremento del 63,12% dei presenti.

Tra i molteplici limiti dello studio è rilevante l'impossibilità a confrontare i risultati con lo stesso semestre dell'anno precedente in quanto la sala UdR CRI è stata aperta il 2/01/2017.

Partendo da tale studio ci poniamo l'obiettivo di implementare il numero dei presenti e di confrontare i dati annualmente.

ABS052

I GIOVANI DI OGGI SPERANZA DEL DOMANI

Mottola M.⁽¹⁾, Fabbriatore O.⁽¹⁾, Adinolfi L.⁽²⁾, Adinolfi N.⁽¹⁾, De Cenzo O.⁽¹⁾, Ciotola R.⁽¹⁾, Zuccarelli B.⁽¹⁾

⁽¹⁾U.O.C.di Medicina Trasfusionale, Monaldi, A.O.R.N. dei Colli, Napoli; ⁽²⁾U.O.C.di Medicina Trasfusionale, A.O.R.N. dei Colli, Napoli

Premessa. Uno dei gesti più sublimi e nel contempo più preziosi che un essere umano può porre in essere a vantaggio del proprio genere si rinviene nella donazione di sangue poiché in alcuni casi può garantire la sopravvivenza ed in altri offrire migliori aspettative di vita. Considerato che negli anni si è assistito ad un progressivo calo del numero dei giovani che donano, con la nefasta previsione di esaurimento dei donatori in assenza di ricambio, molti sono stati gli studi volti ad analizzare e comprendere le metodiche idonee a fidelizzare coloro che già donano e reclutarne nuovi soprattutto tra i giovani. Alcune ricerche hanno evidenziato come alcune strategie promozionali possano incidere sulla decisione di donare.

Metodi. Il web è divenuto un network sociale, luogo di condivisione e partecipazione e le nuove tecnologie digitali stanno determinando cambiamenti fondamentali nei modelli di comunicazione e nei rapporti umani. Infatti, dal 2013 si è delineata una strategia d'azione utilizzando proprio i *social network*, che si configurano come delle "piazze virtuali", al fine di espandere la comunicazione in ambito sociale, trasformando gli addetti in agenti attivi di campagne pro donazione di sangue: "Nulla senza donna"; Ti insegno a...donare; Donazione di Natale; Articoli su giornali online. Inoltre, si è promossa la solidarietà mediante la distribuzione di materiale informativo agli studenti del V° anno delle scuole superiori con interventi programmati di 1 ora per classe. A seguito di tali iniziative,

attraverso il sistema informatico dei servizi trasfusionali (SISTRA), si è proceduto alla raccolta dei dati dei donatori afferenti al nostro Centro per il periodo ricompreso tra il 2013 e 2017, suddividendoli in base all'età 18-25; 26-35; 36-45; 46-over 65.

Risultati. Dalla disamina dei dati è emerso che dal 2013 al 2017 il numero dei donatori si è incrementato del 16% circa (3.947 nel 2013, 4.005 nel 2014, 4.239 nel 2015, 4.562 nel 2016 e 4.576 nel 2017). A tale crescita, purtroppo, non è corrisposto un paritetico aumento del numero di giovani; infatti, la fascia di età che ha determinato un aumento dei donatori è racchiusa tra i 46 anni e gli over 65 (dal 38% del 2013 al 42% del 2017); la fascia dai 36 ai 45 anni si è stabilizzata intorno al 30%, mentre quella tra i 18-25 si è ridotta dall'11% al 9% e quella dai 26 ai 35 dal 21% a circa il 18%.

Conclusioni. Nonostante le varie strategie adottate non si è verificato un aumento di giovani che donano, anche se dalla condivisione dei link su Facebook e Twitter parrebbe avessero donato, così esaurendo il loro "compito etico". Pertanto, per attrarre maggiori giovani necessita ascoltare la loro voce ed osservare il mondo con i loro occhi così che l'obiettivo non sia la partecipazione ma questa il mezzo per ottenere un fattivo cambiamento. Bisogna, cioè, lavorare con loro coinvolgendoli nei progetti così da creare occasioni per assurgere informazioni dirette sulle loro esigenze e i loro timori, ed aiutarli a superare immotivati pregiudizi, errati stereotipi ed infondate certezze. La corretta diffusione della cultura della donazione richiede quindi un approccio multi-dimensionale ed i contenuti e gli strumenti di comunicazione da adottare diventano sempre più complessi ed articolati.

ABS053

IMPATTO DEI "MILLENNIALS" SULLE DONAZIONI. ANALISI RETROSPETTIVA DAL 2006 AL 2017

Niglio F.⁽¹⁾, Galli L.⁽¹⁾, Menichini C.⁽¹⁾, Doveri M.⁽¹⁾, Guidi C.⁽¹⁾, Mazzoni F.⁽¹⁾, Scotto Di Vetta F.⁽¹⁾, Spagnoli C.⁽²⁾, Giusti B.⁽²⁾, Pappalardo D.⁽²⁾, Colognori M.R.⁽¹⁾, Braccini S.⁽³⁾, Quirici A.⁽³⁾, Franchi L.⁽⁴⁾, Verdiani L.⁽⁵⁾, Palla P.⁽⁶⁾

⁽¹⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Pontedera; ⁽²⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Volterra; ⁽³⁾Il Tirreno, Pontedera; ⁽⁴⁾AVIS, Pontedera; ⁽⁵⁾FRATRES, Pontedera; ⁽⁶⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Livorno

Premessa. Il cambiamento demografico della popolazione suggerisce un attento riesame delle azioni intraprese per la sensibilizzazione al dono con rivalutazione delle strategie di reclutamento e fidelizzazione. In particolare l'arrivo dei cosiddetti "millennials" ha fatto sì che ci si debba confrontare con nuove categorie di donatori. I "millennials" sono uomini e donne fra i 20 e i 30 anni cresciuti in un ambiente dominato da internet che vivono costantemente connessi. Sono facilmente raggiungibili ma problematici per gesti isolati come il dono del sangue senza "appelli" sui media. I Millennials cambiano lavoro facilmente, hanno centinaia di cosiddetti "amici" sui social, sono più ansiosi e impacciati nelle relazioni (importante per le donazioni) [post millennial marketing - Airone 2017]. Lo scopo dello studio è confrontare le caratteristiche dei donatori e l'indice di donazione nel medio periodo (2006-2017) per elaborare strategie di reclutamento che tengano conto delle criticità riscontrate negli anni precedenti in seguito al cambiamento demografico.

Metodi. Per i donatori afferenti al Trasfusionale di Pontedera si è studiato il numero totale di donazioni, la distribuzione per età, il ritorno dopo la prima donazione (entro dodici mesi) e la percentuale delle donazioni effettuate da donatori non associati. Tutti i dati sono stati confrontati e comparati con il numero totale di donazioni/anno.

Risultati. Abbiamo osservato un miglioramento significativo delle donazioni dal 2006 al 2013, una riduzione progressiva fra il 2014 e il 2016 e un nuovo incremento nel 2017. L'analisi ha rivelato un aumento delle donazioni da donatori >48 anni, una percentuale costante di donatori nelle fasce <27 anni e 38-47 e una percentuale in calo tra 28 e 37 anni. Il numero di donazioni medie annue per donatore è diminuita nel tempo. I dati hanno mostrato una riduzione delle donazioni ripetute entro 12 mesi dalla prima con passaggio dal 71,5% al 59,3%. La percentuale di donazioni effettuate da donatori non associati è aumentata dall'8,8% al 14,5%. Importante l'incremento del 10,3% dei nuovi donatori registrato nel 2017 rispetto al 2016.

Conclusioni. È in atto un cambiamento demografico nella nostra popolazione e nei donatori con ripercussioni sociologiche e comportamentali importanti. I nostri dati dimostrano la necessità di una rivalutazione delle strategie di chiamata e reclutamento poiché precedenti campagne di sensibilizzazione sembrano aver trascurato la fascia di età <37 anni (millennials). In quest'ottica si deve orientare la sensibilizzazione al dono con progetti mirati in ambiente scolastico e lavorativo con utilizzo capillare dei nuovi mezzi di comunicazione (mondo dei social) considerando anche l'imminente l'impatto con la «generazione duemila». In quest'ottica si sta rivelando fondamentale il supporto di esperti della comunicazione che ci aiutano nella formulazione e diffusione di messaggi promozionali sia su cartaceo che via web.

ABS054

APPLICAZIONE DEL MODELLO DI "SYNERGISTIC ALLIANCES" NELLE NUOVE STRATEGIE DI RECLUTAMENTO DONATORI

Niglio E.⁽¹⁾, Gianelli D.⁽²⁾, Pirri A.⁽³⁾, Braccini S.⁽⁴⁾, Quirici A.⁽⁴⁾, Verdiani L.⁽⁵⁾, Conti L.⁽⁵⁾, Franchi L.⁽⁶⁾, Ferrara M.⁽⁶⁾, Ciardelli M.⁽⁷⁾, Palla P.⁽⁸⁾

⁽¹⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Pontedera; ⁽²⁾Ufficio Stampa, USL Nord Ovest, Pontedera; ⁽³⁾Vicesindaco Comune, Pontedera; ⁽⁴⁾Il Tirreno, Pontedera; ⁽⁵⁾FRATRES, Pontedera; ⁽⁶⁾AVIS, Pontedera; ⁽⁷⁾Educazione alla Salute, USL Nord Ovest, Pontedera; ⁽⁸⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Livorno

Premessa. La crisi economica oltre stato e mercato, coinvolge anche terzo settore e volontariato. In una situazione così instabile l'intervento sinergico di associazioni "profit", "no profit" (AVIS, FRATRES, ecc) e delle istituzioni locali (comuni, ASL, scuole) per risolvere problemi di salute pubblica legati al dono del sangue è fondamentale. Non a caso l'indice di donazione è stato utilizzato come parametro di Coesione Sociale. Da un'analisi sui vari modi di pubblicizzare il dono è emersa la criticità di azioni, di per se valide, portate avanti in maniera disarticolata. In un contesto sociale d'incertezza, se opportunamente costruita, la comunicazione a vari livelli può svolgere un ruolo strategico nell'accrescere la credibilità degli attori che la veicolano (Bosco, 2011); ci siamo quindi posti il dubbio se azioni precedentemente concordate effettuate in maniera

sinergica potessero sfruttare l'impulso di ognuna per dare maggiore forza all'azione globale.

Metodi. Si è deciso che l'obiettivo primario era aumentare il numero di donazioni in maniera selettiva e non disordinata con donatori informati e motivati. Allo stesso tavolo sono stati quindi chiamate: associazioni, comune, giornalisti, trasfusionisti, ASL e scuole locali per un progetto unico che si intersecasse in un crescendo armonico. La nostra analisi presenta i dati dal 01/01/2017 al 31/12/2017. Le azioni previste sono state: Attivazione del progetto scuole con incontri diretti (classi IV e V) e richiesta di resoconto giornalistico da parte degli studenti coinvolti; coinvolgimento delle amministrazioni comunali, stampa locale, Confindustria e Confcommercio; consigli comunali aperti dedicati al dono e donazione diretta da parte dei Sindaci e dei consiglieri; aumento dell'offerta di posti per le donazioni (ampliamento orario e domeniche). Le associazioni (AVIS e FRATRES) si sono impegnate nel promuovere le iniziative. Le azioni sono state ottimamente pubblicizzate da una capillare e continua informazione giornalistica cartacea e via Web (con migliaia di visualizzazioni).

Risultati. La continuità del metodo e il coinvolgimento multidisciplinare è stato il segreto del successo dell'iniziativa. Le singole azioni si sono sommate dando forza e visibilità continua e "virale" al progetto. Al 31/12/2017 il Trasfusionale di Pontedera presentava un incremento totale di 470 donazioni rispetto al 2016 (nonostante segnasse un risultato negativo dal 2014) con già 44 studenti che hanno donato.

Conclusioni. L'aver unito forze sociali importanti verso un unico obiettivo ha dato risultati ottimi che non sono momentanei ma rappresentano una base di lavoro anche per il futuro. La gratificazione dei partecipanti è stata incentivante per tutti. La comunicazione e coesione sociale può essere vista come spinta al cambiamento, che sensibilizza attraverso messaggi pubblici, trasmette valori universalmente condivisibili, e sprona alla partecipazione.

ABS055

LA GESTIONE DEL DONATORE CON TEST DIRETTO ANTIGLOBULINICO (DAT) POSITIVO

Rende A.⁽¹⁾

⁽¹⁾U.O. Medicina Trasfusionale, Ospedale Spoke Paola Cetraro, ASP Cosenza, Paola

Premessa. La letteratura è ricca di articoli inerenti la diagnosi e la gestione dei pazienti con DAT positivo, tuttavia, c'è scarsa informazione, riguardante la gestione dei donatori e delle donazioni di sangue in cui si riscontra un test diretto antiglobulinico positivo. Non c'è un approccio standardizzato sulla gestione di questi donatori che spesso vengono identificati durante le prove di compatibilità, poiché risulta difficoltoso rilevare, nel paziente, la presenza di eventuali anticorpi irregolari verso gli antigeni delle emazie testate. L'incidenza di DAT positivo varia da 1:1.000 a 1:1.4000 donatori sani, a causa delle differenti metodiche utilizzate piuttosto che delle reali differenze delle popolazioni studiate. Il DAT in questi casi non è clinicamente significativo ed è indotto dal legame dell'immunoglobulina (IgG) o complemento (C3d) ai globuli rossi.

Metodi. Per l'esecuzione del DAT è utilizzato il sistema Auto Vue Innova (OCD) che impiega il metodo di agglutinazione in colonna Bio Vue con siero di Coombs polispecifico o monospecifico, reattivo verso IgG e C3d.

Risultati. Su una popolazione di 2.655 donatori afferenti al Servizio Trasfusionale di Paola, nel periodo 01/01/2017-31/12/2017, è stata rilevata la positività del DAT (IgG) score di reattività 1+, per difficoltà nell'esecuzione delle prove di compatibilità, sulle emazie di una sacca di donatore periodico di anni 44, sesso maschile. Il suddetto donatore veniva sottoposto ai seguenti esami: TAI, ricerca ANCA (c-ANCA/p-ANCA), fattore reumatoide, anticorpi anti nucleo (ANA), ENA, Anticorpi anti muscolo liscio, ricerca LAC, anticorpi anticardiolipina, quadro siero proteico, IgG, IgA, IgM, C3, C4, Proteina C reattiva, emocromo, LDH, bilirubina diretta ed indiretta, aptoglobina, che sono risultati nella norma. Pertanto, il donatore veniva avviato a follow-up periodico, ogni sei mesi, con sospensione dalla donazione di sangue.

Conclusioni. La positività del DAT, dai dati della letteratura scientifica, negli individui sani aumenta con l'età e tende a persistere nel tempo. La presenza di IgG sulla superficie di globuli rossi in persone sane sembra essere coinvolta nel normale processo di senescenza dell'RBC, e può essere utile per la loro rimozione dalla circolazione da parte dei macrofagi. Tuttavia è stato riportato che il 5-10% dei donatori di sangue con DAT positivo svilupperà anemia emolitica autoimmune (WAIHA), il 20-25% diventerà DAT negativo nel tempo e il 60-70% rimarrà DAT positivo ma ematologicamente normale. Il DAT positivo nei donatori sani potrebbe essere un indicatore di rischio per patologia maligna, specie ematologica, anche se i dati sono controversi. Gli standard internazionali e anche gli standard della SIMTI non prevedono indicazioni sulla gestione dei donatori con DAT positivo, a tal riguardo è utile ricordare che il Decreto del 02/11/2015, prevede, in occasione della prima donazione ed in presenza di eventi che possono determinare una stimolazione immunologica del donatore, solo la ricerca di anticorpi irregolari anti eritrocitari. La positività del TAD viene sempre rilevata, per difficoltà dell'esecuzione delle prove di compatibilità, sulle emazie della sacca. Il donatore comunque deve essere informato e sospeso dalla donazione e sottoposto a follow-up periodico per la tempestiva diagnosi di eventuali patologie correlate.

2.02 DONATORE, RACCOLTA E PRODUZIONE DI EMOCOMPONENTI E PLASMADERIVATI Associazioni di volontariato

ABS056

INDAGINE CONOSCITIVA SUI DONATORI DI SANGUE DEL TERRITORIO DELLA PROVINCIA BAT (BARLETTA)

Carone P.⁽¹⁾, Peres E.⁽²⁾, Santo L.⁽¹⁾, Marino F.⁽¹⁾

⁽¹⁾ AVIS "R.Lattanzio", Barletta; ⁽²⁾ SIMT, ASL BT, Barletta

Premessa. Scopo dell'AVIS comunale "R. Lattanzio" di Barletta è sensibilizzare la popolazione all'atto della donazione del sangue. In collaborazione con il SIMT del P.O. "Mons. Dimiccoli" di Barletta, è stata promossa una ricerca mirata a conoscere il profilo dei donatori della nostra associazione, individuare i fattori principali che motivano alla donazione per creare una base informativa utile alla comprensione del gesto della donazione ed individuare future aree di programmazione di investimento nell'attività di promozione.

Metodi. Il presente lavoro analizza i risultati di un'indagine empirica condotta su un campione di soci dell'AVIS comunale, che si sono recati a donare presso il SIMT del P.O. di Barletta, tramite la compilazione di un questionario a risposta chiusa, ad un campione di 400 donatori (1/8 dei soci del AVIS Barletta) in un periodo di sei mesi, dal 1/8/2017 al 31/1/2018. Sebbene il campione impiegato sia di tipo "non probabilistico", riteniamo che la quantità delle risposte ottenute sia tale da offrire informazioni significative, dei donatori di sangue del nostro territorio. Il testo del questionario indagava: *profilo del donatore* (età, genere, professione, esperienza e tipologia di donazione) e *motivazioni del donatore* (perché e cosa ha spinto alla donazione, coinvolgimento della sfera familiare e sociale).

Risultati. La componente maschile (76%) è risultata preponderante coerentemente con la composizione dell'universo dei donatori attivi. In relazione all'età, si evidenzia una modesta prevalenza del campione tra i 35 e i 44 anni (28%), seguiti dalla fascia 45-54 (25%) e da quella dei 25-34 (21%); gruppi d'età meno presenti sono, invece, gli over 55 (12% del campione) e gli under 24 (14%). Gli operai sono la categoria più presente (25%), seguiti dai militari/forze dell'ordine (13%) a testimonianza della forte cooperazione che si è creata tra l'associazione e le istituzioni del territorio. Il 25% del campione è rappresentato da categorie non professionali: studenti (9%), casalinghe (11%) pensionati e disoccupati. Il 24% degli intervistati fa parte di altre associazioni di volontariato. Solo il 6% era alla prima donazione mentre il 38% dona da più di 10 anni, il nostro campione dona soprattutto sangue intero (52%) e per 2-3 volte all'anno (44%), adducendo come principale impedimento gli impegni e la conseguente mancanza di tempo (62%). Riguardo alle *motivazioni*, gli intervistati indicano nella volontà di esprimere un gesto di altruismo, nel sentirsi genericamente utili e nell'idea di migliorare il benessere della collettività i determinati principali di questo gesto, che riconosce nell'esempio di un familiare o di un amico (48%) il fattore capace di vincere la paura del primo passo. Il 14% riconosce nelle campagne informative scolastiche il *primum movens*.

Conclusioni. La possibilità di compiere un atto di generosità per il prossimo, associata alla possibilità di ricavare un "beneficio" morale al momento della donazione sono gli elementi più

frequentemente presenti tra i donatori AVIS Barletta. Vale la pena di evidenziare come il dato sulle motivazioni offra alcuni spunti utili per l'individuazione dei "messaggi" più efficaci da veicolare nell'ambito di iniziative di promozione, suggerendo strategie che possano essere più efficaci.

ABS057

CERTIFICAZIONE ISO9001:2015, UNA OPPORTUNITÀ PER LE ASSOCIAZIONI DEI DONATORI. L'ESPERIENZA DI AVIS SOVRACOMUNALE MEDIO VARESOTTO

Saturni V.⁽¹⁾, Cardani A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Avis Sovracomunale Medio Varesotto, Varese

Premessa. Avis Sovracomunale Medio Varesotto associa 23 Avis Comunali i cui oltre 8.000 donatori afferiscono al SIMT di Varese ed è consapevole che la politica per la qualità costituisce un importante strumento strategico per conseguire la massima soddisfazione di donatori, Avis Comunali, ASST Sette Laghi e di tutti i portatori d'interessi.

Metodi. Nel tempo ci siamo dati modelli organizzativi funzionali al perseguimento dell'obiettivo primario dell'autosufficienza. Gli obiettivi strategici di Avis Sovracomunale sono il miglioramento dell'afflusso alle sedute di raccolta evitando i picchi a ridosso delle festività e del fine settimana, permettendo una raccolta costante durante la settimana, il soddisfacimento del bisogno di emocomponenti garantendo scorte minime utili ai bisogni delle prestazioni sanitarie, la fidelizzazione del donatore mediante un contributo strutturato, responsabile e professionale. La nostra organizzazione ha portato ottimi livelli di programmazione, in accordo con il SIMT ed evoluti (convocazione per fasce orarie e per gruppo sanguigno), associati ad un'attenzione costante nei rapporti con il donatore sia al momento della chiamata, sia durante l'accoglienza presso il SIMT grazie al Punto Accoglienza "gestito" da volontari Avis. Lo strumento mediante il quale Avis Sovracomunale Medio Varesotto cerca di raggiungere l'obiettivo sono la convocazione del donatore concordata con il SIMT ed il monitoraggio dei donatori affinché questi possano donare tutti almeno una volta all'anno.

Risultati. Convinti che la donazione effettuata sulla base del reintegro delle scorte di emocomponenti e che la standardizzazione e la razionalizzazione dei propri processi siano il percorso per perseguire i propri obiettivi, ma anche per valorizzare il lavoro fatto negli anni e uscire dall'autoreferenzialità, nel 2015 abbiamo avviato il percorso per giungere alla certificazione di qualità. Percorso che ha visto numerose riunioni, supervisionate da un consulente, con i Responsabili di Funzione e con gli operatori durante le quali sono stati discussi i processi principali e quelli di supporto e le aree critiche al fine di ottimizzare le modalità di gestione dei processi stessi. Nel giugno del 2017 abbiamo ottenuto il certificato ISO9001:2015: 9175.ASMV per: "Convocazione programmata, accoglienza e attività finalizzate alla gestione del donatore delle Avis afferenti all'ASST Settelaghi nel percorso donazionale presso il SIMT dell'Ospedale di Circolo Fondazione Macchi di Varese."

Conclusioni. Riteniamo estremamente importante il risultato raggiunto dalla nostra Avis in quanto il sistema di gestione per la qualità ha lo scopo di rendere efficiente ed efficace la gestione associativa e di conseguenza la gestione dei donatori. Nella logica di efficienza ed economicità si può giungere alla

razionalizzazione delle procedure di chiamata e nell'attivazione di sistemi di monitoraggio dell'attività svolta e dei dati donazionali, al fine di individuare le cause d'inefficienza e definire, conseguentemente, gli opportuni correttivi da adottare. Crediamo quindi che un percorso di questo tipo sia un valore aggiunto che un'Associazione di volontariato del sangue, come Avis, può mettere a disposizione di un Sistema Trasfusionale sempre più a misura del donatore.

**2.03 DONATORE, RACCOLTA E PRODUZIONE
DI EMOCOMPONENTI E PLASMA DERIVATI**
Comunicazione

ABS058

**USO DELLE CARTE A MICROCHIP PER L'INVIO
DEGLI ESAMI CLINICI AI DONATORI**

Niglio F.⁽¹⁾, Galli L.⁽¹⁾, Di Curzio E.⁽¹⁾, Natale M.⁽¹⁾, Di Simone D.⁽¹⁾,
Matteoni I.⁽¹⁾, Pappalardo D.⁽²⁾, Del Raso M.⁽¹⁾, Spagnoli C.⁽²⁾,
Giusti B.⁽²⁾, Guidi C.⁽¹⁾, Menichini C.⁽¹⁾, Scotto Di Vetta F.⁽¹⁾,
Doveri M.⁽¹⁾, Mazzoni F.⁽¹⁾, Colognori M.R.⁽¹⁾, Palla P.⁽³⁾

⁽¹⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Pontedera; ⁽²⁾Trasfusionale, USL
Nord Ovest, Volterra; ⁽³⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Livorno

Premessa. Un'analisi dei carichi di lavoro ci ha permesso di evidenziare l'importante impegno ore/uomo per la stampa e l'invio degli esami ai donatori (con costi elevati per buste e oneri postali). Ci siamo quindi chiesti se potevamo ridurre l'impegno su questa attività.

Metodi. Fra le varie possibilità analizzate l'unica che conciliasse i doveri del trasfusionale con i diritti del donatore è stato l'uso della Carta sanitaria elettronica e del fascicolo sanitario elettronico. La Carta sanitaria elettronica (Cse) è lo strumento attraverso il quale ciascun cittadino può accedere ai propri dati sanitari. Grazie ad una chiave privata garantisce il riconoscimento del titolare e ne tutela la privacy. Il Fascicolo sanitario elettronico (Fse) è una cartella sanitaria virtuale che raccoglie e rende disponibili tutte le informazioni sanitarie. La Carta sanitaria elettronica ha 4 funzioni: Tessera sanitaria per accesso ai sistemi; Codice fiscale; Team: Tessera europea di assistenza per malattia; Cns: Carta nazionale dei servizi. Il FSE permette di consultare: le vaccinazioni; i referti degli esami del sangue e di radiologia; ricoveri, lettere di dimissione e accessi al pronto soccorso; prescrizioni farmaceutiche con i farmaci erogati; esenzioni; un taccuino. L'accesso al FSE è possibile, una volta attivata la carta e ricevuto il PIN, con 2 modalità. La prima prevede l'uso di un lettore per carte a microchip. La seconda utilizza 2 APP per sistemi Android (Toscana ID e Smart SST). Per la comunicazione del sistema si è impostato: dialogo con le associazioni, cartelli messi al Trasfusionale, volantini consegnati direttamente ai donatori. Per l'attivazione sono state coinvolte le associazioni dei donatori che si sono organizzate per fare da supporto alla prima installazione.

Risultati. Dopo una prevedibile difficoltà iniziale il sistema ha trovato un'ampia accettazione da parte dei donatori specialmente grazie alla tempistica (le risposte sono pronte in serata). Il supporto associativo e del personale del Trasfusionale è stato fondamentale per introdurre e diffondere il sistema. Delle modalità di accesso al FSE quella tramite APP è risultata la più accettata. Abbiamo mantenuto la possibilità dell'invio postale per casi limite ma le richieste si sono ridotte dal 15-17% dei primi mesi all'attuale 7-8%. Il sistema si è talmente imposto che è stato esteso anche ai pazienti per gli emocromi di controllo pre-trasfusionali.

Conclusioni. L'adozione di un sistema avanzato di invio esami, grazie all'opportunità del FSE data dalla Regione Toscana, si è rapidamente affermata nei donatori di sangue grazie alla collaborazione di tutti (personale sanitario e associazioni). Il sistema, oltre a garantire la visione dei risultati nel giro di 12 ore ed evitare i disagi postali, ha ridotto sensibilmente il tempo dedicato all'operazione invio da parte del personale infermieristico con un risparmio medio di 2-3 ore/die.

ABS059

**CARE DONOR-SAVE LIFE: NEL DONATORE IL
"COME" E IL "PERCHÉ" DELLA DONAZIONE**

Marinozzi M.⁽¹⁾, Pagliariccio A.⁽²⁾

⁽¹⁾Psicoterapeuta libero professionista, Ancona; ⁽²⁾Medicina
Trasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali
Riuniti, Ancona

Premessa. Attraverso una comunicazione efficace è possibile ottimizzare gli obiettivi più importanti di un centro di raccolta sangue e cioè creare un pool di donatori che, vivendo la donazione con soddisfazione e benessere, torni a donare regolarmente. "Care Donor-Save Life" è un approccio che utilizza il colloquio per relazionarsi con il donatore e, aiutandolo a risolvere eventuali perplessità o timori, lo rende il protagonista del proprio benessere. Infatti la donazione vissuta con consapevolezza diventa essa stessa fonte di benessere per il donatore. Ipotesi di questo lavoro è che per il donatore comunicare sia una esigenza improrogabile per una donazione sicura e soddisfacente.

Metodi. È stato costruito un questionario on-line distribuito dall'Avis di Falconara Marittima (AN) a cui ha risposto più del 50% dei donatori (n. 301). Le domande indagano l'importanza di sentirsi accolti, di essere considerati, di sentire l'interesse sincero degli operatori, di essere informati su temi che riguardano la salute, lo stile di vita e la prevenzione. Viene anche richiesto al donatore di indicare il motivo del calo delle donazioni, se la scelta di donare è stata meditata per lungo tempo e se sia stata una decisione istintiva o ragionata.

Risultati. Il 68% dei donatori esprime il desiderio di parlare con qualcuno, di questo gruppo il 6,3% cerca di attaccare discorso forse per diminuire l'ansia in attesa di donare. Il campione dichiara di sentirsi accolto dal medico per il 99,9% dove viene applicato il metodo e per il 73,8% dove non viene applicato. I donatori si sentono più accolti dagli infermieri in un centro di raccolta (67,8%) e meno accolti (51,2%) laddove si sono verificati molti problemi con la venipuntura. Il 98,7% vorrebbe essere considerato dal medico, il 93,4% dagli infermieri e il 95,7% dal personale Avis, accanto al desiderio di sentire un interesse sincero nei suoi confronti (89,4%). Il 96% si aspetta che il medico approfondisca le tematiche sulla sua salute. Il calo delle donazioni dipende dalla crisi dei valori (61,5%), dall'aumento dei problemi sociali (21,9%) e dalla ridotta attenzione al donatore (16,6%). Il 39,2% ha meditato a lungo prima di decidere e il 52,8% ha seguito l'istinto.

Conclusioni. Da tutte le risposte emerge potentemente l'esigenza del donatore di comunicare con tutti gli operatori che incontra quando va a donare. Fin dalla sala d'aspetto desidera relazionarsi con gli altri e questo contesto comunicativo è decisivo per il suo benessere. Il donatore dà un grande valore alla qualità della comunicazione quando si tratta di interagire con gli operatori. È fondamentale per lui percepire un interesse sincero, condizione per lasciarsi prendere in carico ed affidarsi per poter diventare il protagonista della sua salute. Per i donatori le donazioni calano per mancanza di senso e di ideali e, in questo modo, implicitamente indicano come relazionarsi con le nuove generazioni ed avvicinarle alla donazione. La scelta a donare è in gran parte istintiva e chi ci ha pensato a lungo era sicuramente trattenuto da qualche timore. Tutto questo avvalorava l'importanza di un metodo che aiuta i donatori a superare i timori e donare regolarmente.

**2.04 DONATORE, RACCOLTA E PRODUZIONE
DI EMOCOMPONENTI E PLASMADERIVATI
Privacy, questionario e consenso informato**

ABS060

**LA DONAZIONE COME VALUTAZIONE DEGLI STILI
DI VITA DEGLI STUDENTI DELLA PROVINCIA DI
MASSA CARRARA**

Baldi A.⁽¹⁾, Sordi E.⁽¹⁾, Pianadei P.⁽¹⁾, Lorenzetti D.⁽¹⁾, Della
Bianchina L.⁽¹⁾, Pitruzzello S.⁽¹⁾, Necchi Ghiri S.⁽¹⁾, Di Roma S.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio Immunotrasfusionale, Patologia clinica, Azienda
USL Toscana Nord Ovest, Massa

Premessa. Il momento della selezione del donatore è di cruciale importanza per garantire la sicurezza sia di chi dona sia di chi riceverà il sangue donato. All'interno del questionario anamnestico che deve essere compilato ad ogni donazione, così come rivisto dal Decreto Ministeriale del 2 novembre 2015, particolare rilevanza occupano le domande volte ad indagare lo stile di vita del donatore, per considerare l'effettiva idoneità alla donazione.

Per quanto riguarda l'utilizzo di sostanze stupefacenti, deve primariamente essere valutato il tipo di sostanza psicotropa e la modalità di assunzione, con particolare riguardo ai rischi di trasmissione di malattie infettive connessi con la via di assunzione. Inoltre, diventa cruciale valutare se l'utilizzo sia occasionale, che può essere considerato come non ostativo all'idoneità a donare, oppure abituale, che costituisce invece un comportamento che controindica la donazione.

Metodi. Il Centro Trasfusionale dell'Ospedale Apuane, in collaborazione con le associazioni presenti sul territorio, ha da diversi anni iniziato un progetto di collaborazione con gli Istituti di scuola secondaria superiore, finalizzato alla sensibilizzazione degli studenti dell'ultimo anno e alla creazione di un percorso agevolato per iniziare a donare.

Gli studenti ricevono adeguata formazione relativamente alla donazione di sangue ed emocomponenti direttamente in Istituto, ad opera delle Associazioni, e vengono concordati appuntamenti dedicati per il percorso della donazione differita, come previsto dalla Regione Toscana, quindi divisi in una prima valutazione medica, con esecuzione di esami di idoneità, e successiva donazione.

Risultati. Durante l'anno 2017, sono stati concordati svariati appuntamenti in primavera e in autunno con gli studenti delle scuole di istruzione secondaria superiore, per un totale di circa 100 valutazioni in donazione differita, che hanno avuto come esito 39 prime donazioni effettuate. Alla domanda relativa all'utilizzo di sostanze stupefacenti, 22 studenti hanno risposto di aver utilizzato sostanze per via inalatoria, nella totalità dei casi cannabis, con frequenza occasionale e temporalmente lontana. In un caso, invece, l'utilizzo abituale, quotidiano, ha costituito motivo di non accettazione del candidato donatore.

Conclusioni. La valutazione relativa all'utilizzo di sostanze stupefacenti appare di fondamentale importanza nell'approccio al nuovo donatore; inoltre, con particolare riguardo ai donatori giovani, consente di perseguire un obiettivo di promozione della salute globale, oltre che della donazione. I dati appaiono in linea con i report italiani ed europei che mostrano un 26% circa di consumatori di cannabis nella fascia di età 15-64 anni e confermano anche il dato che, se avviati ad un percorso di donazione responsabile, i donatori rispondono in modo serio e veritiero, contribuendo alla sicurezza del sangue e degli emocomponenti.

ABS061

**TUTELA DELLA RISERVATEZZA DEL DONATORE
DI SANGUE E EMOCOMPONENTI: APPLICAZIONE
DEL DM 2/11/2015**

Vaselli G.M.⁽¹⁾, Pupella S.⁽¹⁾, Veropalumbo E.⁽¹⁾, Farina B.⁽¹⁾,
Profili S.⁽¹⁾, Lopez N.⁽¹⁾, Liembruno G.M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa. La tutela dei dati personali è garantita dal Decreto legislativo (DLgs) 196/2003 e successivi emendamenti. In coerenza con tale norma, di portata generale, il Decreto del Ministero della Salute 2/11/2015 (DM) ha introdotto specifiche disposizioni, traducibili in requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi, per rendere conforme, rispetto alla tutela della privacy, la gestione dei donatori di sangue e di emocomponenti. Il presente lavoro ha lo scopo di verificare la effettiva applicazione delle predette norme nelle strutture trasfusionali (ST).

Metodi. Abbiamo analizzato un campione di ST riguardo ai requisiti di tutela della riservatezza del donatore durante la *compilazione del questionario anamnestico* e il *colloquio medico pre-donazione*, alla modalità di acquisizione del *consenso* al trattamento dei dati e di somministrazione della relativa *informativa* (Art. 8; Allegato II, parte B). I dati sono desunti dagli esiti di visite di verifica istituzionali effettuate, dopo l'entrata in vigore del DM 2/11/2015, a fronte dell'Accordo Conferenza Stato Regioni 16/12/2010.

Risultati. Le 64 sedi di raccolta fisse (SR) valutate, pubbliche e associative, afferenti a 17 ST e 10 Regioni, erano tutte dotate di ambulatori strutturalmente idonei al colloquio riservato con il medico e alla valutazione delle condizioni generali di salute del donatore. Al contrario, l'organizzazione dei *locali* nei quali avveniva la compilazione del questionario anamnestico non era sempre adeguata alla tutela della privacy. Le carenze riguardavano una non idonea identificazione delle aree, la loro collocazione in zone di passaggio o l'inadeguata disponibilità di validi dispositivi di separazione. In 6 SR (1 pubblica e 5 associative) soggetti *non sanitari* intervenivano abitualmente a supporto del donatore nella compilazione del questionario. La modulistica relativa alla informativa e all'espressione del consenso al trattamento dei dati era, in tutte le SR, conforme al DM. Tuttavia nel 76% dei casi (7 ST) la tempistica della sua somministrazione non consentiva al donatore di sottoscrivere tale consenso *prima di fornire i propri dati personali*. Inoltre nelle SR di 2 ST pubbliche e 2 ST associative, le titolarità e le responsabilità dichiarate nell'informativa per il trattamento dei dati (Art. 28/29 DLgs 196/2003) non erano congruenti rispetto al reale flusso delle informazioni, che in molti casi ha una dimensione di area vasta e regionale.

Conclusioni. L'analisi effettuata ha rilevato come nelle ST il trattamento dei dati personali e sensibili del donatore non sia del tutto conforme alla normativa vigente in materia di privacy. Nel corso del 2018 entrerà in vigore il regolamento dell'Unione Europea n. 2016/679 (che sostituirà il DLgs 196/2003) del quale sarà necessario tenere conto per l'eventuale allineamento della attuale normativa trasfusionale.

**2.05 DONATORE, RACCOLTA E PRODUZIONE
DI EMOCOMPONENTI E PLASMADERIVATI**
Organizzazione e tecniche di raccolta

ABS062

**PROGETTO PER GARANTIRE L'AUTOSUFFICIENZA DI
PLASMADERIVATI NELL'AUSL ROMAGNA DOPO LA
PUBBLICAZIONE DEL DM 02/11/15 RELATIVAMENTE
ALL'OBBLIGO DI PRODURRE UNITÀ DI PLASMA DA
AFERESI CON VOLUME MINIMO DI 600 ML AL NETTO
DELL'ANTICOAGULANTE**

Boetti L.⁽¹⁾, Malavasi C.⁽²⁾, Calisesi C.⁽²⁾, Benedettini L.⁽²⁾,
Piccioni P.⁽³⁾, Baraccani C.⁽⁴⁾, Pieri P.⁽⁵⁾, Gentile M.⁽⁶⁾, Sirri S.⁽⁶⁾

⁽¹⁾SIMT Rimini, Ospedale Rimini, AUSL Romagna, Rimini;

⁽²⁾SIMT, AUSL Romagna, Rimini; ⁽³⁾AVIS Rimini, Rimini;

⁽⁴⁾AVIS Ravenna, Ravenna; ⁽⁵⁾AVIS Comunale Cesena, Cesena;

⁽⁶⁾AVIS Comunale Forlì, Forlì

Premessa. IL DM 02/11/15 introduce l'obbligo, per ogni procedura di raccolta del plasma da aferesi (P), di produrre unità con un volume minimo di 600 mL e massimo di 700 mL al netto della soluzione anticoagulante impiegata. L'aumento di volume della P, con la conseguente sua maggiore durata e con il rischio di incremento delle reazioni avverse (RA), avrebbe potuto avere ripercussioni sulla autosufficienza di plasmaderivati del nostro territorio a causa della probabile disaffezione dei donatori. È stato affidato al gruppo di lavoro "Donatori e donazioni AUSL della Romagna" un progetto per risolvere le criticità emergenti.

Dal 1 giugno 2016, tutte le sedi di raccolta si sono adeguate al nuovo DM e ai provvedimenti di selezione del donatore elaborati dal GdL D&D AVR.

Metodi. Sono stati utilizzati separatori Haemonetics PCS e MCS+, interfacciati con il sistema informatico Eliot, in cui sono registrati tutti i dati delle donazioni e delle RA. Dal 01/15 al 07/17 sono state valutate mensilmente le RA (reazioni vasovagali e al citrato) e sono stati messi a confronto i 12 mesi PRE (06/15-05/16) e POST (06/16-05/17) l'applicazione del nuovo DM. Per verificare l'eventuale variazione del n. e della durata delle P si sono confrontati i periodi gennaio-ottobre 2015 (P 500-600 mL) e 2017 (p>600 mL).

Risultati. Reazioni avverse: totali PRE 126 e POST 197; *divise per peso* 50-55 Kg: PRE 2,9% (23/793) e POST 5,5% (25/633); 56-60 Kg: PRE 1,5% (21/1444) e POST 3,6% (43/1182); >60 Kg: PRE 0,6% (82/14440) e POST 1% (119/12496); n. in crescita da giugno a novembre 2016, poi in calo nel 2017 anche se in n. maggiore rispetto al 2015. **N. Donazioni:** P/15: 13424; P/17: 13298. **Durata media:** P15 (≤600 mL): 36-37 min; P16 (≥600 mL): 44-46 min (+25%).

Conclusioni. Per garantire la sicurezza del donatore, il Consiglio d'Europa (EDQM ed. 2015) indica che le donazioni non devono superare il 16% della volemia del donatore. A settembre 2016 è stata approvata una scheda in cui si descrivono i provvedimenti di selezione del donatore che permettono di stabilirne l'idoneità in base al sesso e al peso, e gli accorgimenti da prendere durante la donazione, come ad es. la somministrazione di volumi diversi di sol. fisiologica in base al peso. Inoltre si è posta particolare attenzione nel proporre la P ai donatori di basso peso e ai nuovi donatori. Il n. di RA è diminuito grazie a tale intervento e complessivamente non si è verificato un calo statisticamente significativo delle P. In seguito a questo

intervento non è più possibile proporre la P a donatrici anemiche di basso peso. La maggior durata della P ha avuto ripercussioni sull'organizzazione, con allungamento dell'orario di apertura per evitare un calo del n. di accessi, ed è stato necessario un forte intervento associativo che ha avuto un ruolo fondamentale nello spiegare il rationale di tale provvedimento ai donatori.

ABS063

**PROGETTO DI UNA CORRETTA IGIENE DELLE MANI
DEGLI OPERATORI SANITARI DURANTE L'ATTIVITÀ
DI RACCOLTA COME ULTERIORE CONTRIBUTO A
MINIMIZZARE IL RISCHIO DI CONTAMINAZIONE**

DELLE DONAZIONI NELLE SEDI DEL SIMT DI RIMINI
Boetti L.⁽¹⁾, Malavasi C.⁽²⁾, Calisesi C.⁽²⁾, Benedettini L.⁽²⁾,

Magnani M.⁽²⁾, Piccioni P.⁽³⁾, Nucci S.⁽²⁾

⁽¹⁾SIMT Rimini, Ospedale Rimini, AUSL Romagna, Rimini;

⁽²⁾AUSL Romagna, Rimini; ⁽³⁾AVIS Rimini, Rimini

Premessa. Gli Standard SIMTI richiedono procedure (P) per la preparazione e la disinfezione della cute per minimizzare il rischio di contaminazione delle donazioni.

La P utilizzata nei SIMT/UdR dell'AUSL Romagna, individua le fasi (F) critiche in cui è obbligatorio il lavaggio delle mani con soluzione alcolica e cioè F preparatoria del donatore, F di venipuntura (la più importante, prima della disinfezione della cute), F di conclusione e propone il lavaggio con acqua e sapone (L) a inizio attività, tutte le volte che si entra/esce dalla sala raccolta, in presenza di sporco visibile. Secondo l'OMS, le mani del personale sanitario sono il veicolo più frequentemente implicato nella trasmissione di patogeni correlata all'assistenza. Nell'ambito della campagna OMS sull'igiene delle mani e sicurezza delle cure promosso dalla rete aziendale per il controllo delle infezioni sede di Rimini, nel 2017 è stato coinvolto anche il SIMT.

Metodi.

- Programmazione corsi di formazione per gli operatori sanitari addetti alla raccolta e per gli osservatori in collaborazione con responsabili dell'UO "Controllo rischio infettivo ospedale di Rimini".
- Affissione di manifesti OMS con la descrizione delle modalità di lavaggio delle mani appesi in ogni sala raccolta, ambulatorio e bagno delle AO.
- Presenza di una confezione di gel idroalcolico vicino ad ogni postazione e piano di lavoro.
- Identificazione delle opportunità di lavaggi+frizioni (L+F) delle mani degli operatori sanitari nell'attività di raccolta a integrazione della procedura AUSL-R "Disinfezione della cute e esecuzione venipuntura": prima del contatto col donatore (M1); prima della disinfezione/venipuntura (M2); dopo il contatto con i fluidi corporei (M3); dopo il contatto con il donatore (M4); dopo il contatto con l'ambiente circostante il donatore (M5).
- Partecipazione al progetto che prevede la raccolta di 200 osservazioni/semestre nelle diverse sedi di raccolta.
- Presentazione e analisi dei dati ogni sei mesi, in occasione del riesame della direzione del SIMT.

Risultati.

- II° semestre 2017: dal 25 luglio al 22 dicembre raccolte **211 osservazioni (O)** in **15 sessioni**, presso le AO del SIMT di Rimini, 7 a Rimini, 3 a Santarcangelo e Riccione, 1 a Morciano e Novafeltria, per un totale di **651 minuti**.

- Sono stati osservati tutti gli infermieri in servizio e 2 O (solo a Rimini), con adesione (A) all'igiene delle mani del 77,7%, 164 L+F/211 O.

M1: 44 L+F/61 O, 71% A; **M2:** 40 L+F/44 O, 81,6%; **M3:** 16 L+F/29 O, 55,2%; **M4:** 39 L+F/51 O, 76,5%; **M5:** 24 L+F/32 O, 75%.

Conclusioni. Il controllo periodico della compliance degli operatori rientra nel percorso formativo indispensabile per ridurre il rischio contaminazione microbica nella fase più critica del processo donazionale. Si tratta della prima rilevazione. I risultati sono incoraggianti, già alla prossima rilevazione riteniamo realizzabile come obiettivo principale il raggiungimento del 100% delle adesioni degli operatori nella fase M2 e M3, del 90% nelle fasi M1, M4 ed M5. Nel periodo considerato tutti gli esami culturali eseguiti sono risultati negativi.

ABS064

PROGETTO PER L'APERTURA POMERIDIANA ALLA CASA DEI DONATORI DI SANGUE DI BOLOGNA

Calori E.⁽¹⁾, Riontino M.V.⁽¹⁾, Pergolizzi S.S.⁽¹⁾, Castelli R.⁽¹⁾, Barboni R.⁽¹⁾, Villani M.⁽¹⁾, Menghini M.⁽¹⁾, Conte P.⁽¹⁾, Ndini S.⁽¹⁾, Randi V.⁽¹⁾

⁽¹⁾Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT), Area Metropolitana di Bologna (A.M.BO.)

Premessa. L'ambito metropolitano bolognese rappresenta un punto di elevato utilizzo di sangue ed emocomponenti per la presenza sul territorio di aziende Sanitarie sede di specialità mediche e chirurgiche ad elevata complessità. Deve pertanto essere garantito un supporto trasfusionale adeguato, previsto dagli obiettivi regionali, stabiliti con il piano Sangue e Plasma vigente. L'apertura pomeridiana del Centro Raccolta Sangue della "Casa dei Donatori" può offrire ai cittadini, in particolare liberi professionisti, artigiani, studenti e lavoratori che hanno difficoltà ad ottenere la giornata di riposo, la possibilità di accedere alla donazione organizzando gli impegni personali con maggiore flessibilità.

Metodi. Tra il 19 settembre ed il 31 dicembre 2017 è stato effettuato un periodo di sperimentazione di apertura pomeridiana del Centro di Raccolta dalle ore 14 alle ore 17,30 nelle giornate del martedì e del giovedì, in stretta collaborazione con il volontariato del sangue bolognese. Sono state garantite le attività di visite di idoneità alla donazione di sangue, emocomponenti e cellule staminali, donazioni di sangue intero, esecuzione di esami di controllo, consulenza specialistica ai donatori, validazione esami eseguiti durante la donazione e consegna referti secondo una griglia di prenotazione predefinita in stretta collaborazione con le Associazioni e Federazioni dei Donatori. La griglia di prenotazione prevede prevalentemente visite di idoneità alla donazione di sangue (30 appuntamenti settimanali) in considerazione dei tempi lunghi di visita e di liste di attesa già presenti e non soddisfatte dai posti disponibili di mattina. Lo standard previsto nella fase sperimentale è la copertura di almeno il 70% dei posti prenotabili.

Risultati. Nei primi 3 mesi di sperimentazione di apertura pomeridiana sono state effettuate 319 prime visite di idoneità alla donazione di sangue e 4 visite di idoneità alla donazione di cellule staminali, n. 67 donazioni di sangue intero e 16 visite di controllo. È stato ampiamente raggiunto lo standard previsto con il 74% di copertura della griglia di prenotazione. Nello stesso periodo del 2016 sono stati visitati 370 aspiranti nuovi donatori

(AND), mentre nel 2017 sono stati visitati complessivamente 757 AND con un incremento del 105%.

Conclusioni. L'apertura pomeridiana alla "Casa dei Donatori" di Bologna ha rafforzato l'erogazione del servizio offerto da questa Unità operativa ai donatori ed ai cittadini, consentendo ad alcune categorie di donatori di poter accedere al servizio anche nelle ore pomeridiane, con una maggiore possibilità di dedicare attenzione nella delicata attività di selezione del donatore; l'iniziativa ha inoltre permesso di valorizzare la donazione di sangue sul territorio provinciale bolognese.

ABS065

PROGETTO REGIONALE PER IL SUPPORTO TRASFUSIONALE AI PAZIENTI TALASSEMICI DI FERRARA CON UNITÀ FILTRATE DA SANGUE INTERO

Randi V.⁽¹⁾, Calori E.⁽²⁾, Ceccherelli G.B.⁽³⁾, Baricchi R.⁽⁴⁾, Formentini A.⁽⁵⁾, Rossi A.⁽⁶⁾, Agostini V.⁽⁷⁾, Vincenzi D.⁽⁸⁾, Nucci S.⁽⁹⁾, Govoni M.⁽¹⁰⁾, Campagna A.⁽¹¹⁾

⁽¹⁾Centro Regionale Sangue (CRS), Emilia-Romagna; ⁽²⁾Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT), Area Metropolitana di Bologna (A.M.BO.); ⁽³⁾SIMT, AO Modena; ⁽⁴⁾SIMT, AUSL Reggio Emilia; ⁽⁵⁾SIMT, AO Parma; ⁽⁶⁾SIMT, AUSL Piacenza; ⁽⁷⁾SIMT Cesena-Forlì, AUSL Romagna; ⁽⁸⁾SIMT Ravenna, AUSL Romagna; ⁽⁹⁾SIMT Rimini, AUSL Romagna; ⁽¹⁰⁾SIMT, AO Ferrara; ⁽¹¹⁾Responsabile Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna

Premessa. L'Associazione Talassemici "Rino Vullo" di Ferrara ha segnalato nel 2016 che una quota dei pazienti talassemici trasfusi con unità di emazie filtrate pre-storage prodotte dal Polo di Lavorazione di Bologna ha mostrato una riduzione dell'intervallo trasfusionale. Al fine di superare le criticità evidenziate la Regione Emilia-Romagna, in collaborazione con il Centro Regionale Sangue, i SIMT regionali e le Associazioni e Federazioni di Donatori, nel 2017 ha sostenuto la richiesta di supportare 92 di questi pazienti, identificati dal Day Hospital Talassemici (DHTE) e dal Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT) di Ferrara con l'avvio di un progetto che prevede una produzione "dedicata" di unità di emazie filtrate da sangue intero, rese disponibili dal Centro Regionale Sangue (CRS) in collaborazione con tutti i SIMT della Regione che partecipano al progetto.

Metodi. Ad ogni Servizio Trasfusionale Regionale, dove è stato possibile implementare una linea specifica di produzione di unità trasfusionali filtrate da sangue intero, è stato "affidato" un numero definito di pazienti talassemici di Ferrara. Il programma trasfusionale per i pazienti indicato dal SIMT di Ferrara viene inviato almeno 10 giorni prima della data stabilita per la terapia agli altri SIMT della Regione. Il SIMT locale e le Associazioni Donatori di Sangue provinciali cercano il donatore, procedono alla raccolta, lavorazione e validazione delle unità, accompagnate da un cartellino che riporta nome e cognome del ricevente. Le unità vengono inviate al CRS di Bologna che esegue i controlli di qualità previsti dalla normativa vigente e provvede a consegnarle al SIMT di Ferrara, che le assegna e distribuisce ai pazienti del DHTE di Ferrara.

Risultati. Tra il 30 Marzo 2017 ed il 3 Gennaio 2018 il SIMT di Ferrara ha richiesto n.2043 unità "dedicate" ai 92 pazienti talassemici identificati dal DHTE. Sono state tutte raccolte dai SIMT della Regione (100%) ed inviate al SIMT di Ferrara dal

CRS di Bologna. I 92 pazienti "adottati" hanno però ricevuto anche 232 unità di emazie leucodeplete prive di buffy-coat (13,5%) per un totale di 1.724 unità trasfuse: ciò è dovuto ad esigenze organizzative del SIMT di Ferrara.

Conclusioni. Il principale obiettivo del progetto, cioè il supporto trasfusionale di una particolare categoria di pazienti in uno sforzo regionale che ha coinvolto tutti i SIMT, è stato pienamente raggiunto in quanto tutte le richieste avanzate dal DHTE di Ferrara sono state evase nei tempi indicati. Particolare rilievo ha avuto lo spirito di forte collaborazione fra le Istituzioni ed il volontariato del Sangue, che ha consentito il completo soddisfacimento, anche nel periodo estivo, delle esigenze dei pazienti talassemici di Ferrara.

ABS066

RICERCA DELLA VENA DIFFICILE: L'IMPIEGO DELL'ECOGRAFO NEL ST DI PINEROLO (TO)

Calosso L.⁽¹⁾, Ferrari A.⁽¹⁾, Musleh R.⁽¹⁾, Chiappero N.⁽¹⁾, Soulier F.⁽¹⁾, Zanghi C.⁽¹⁾, Cravero M.⁽¹⁾, **Ottone P.⁽²⁾**

⁽¹⁾Servizio Trasfusionale, Dipartimento Servizi Diagnostici, ASL TO3, Pinerolo; ⁽²⁾Servizio Immunotrasfusionale, AOU S. Luigi, Orbassano

Premessa. Le vie venose difficili nel donatore provocano inconvenienti, ritardi, complicazioni e, non da ultimo, scarsa soddisfazione per cui spesso il prelievo non avviene o il donatore non si fidelizza. L'ecografia è una tecnica di diagnostica per immagini ormai trasversale alle diverse specialità mediche. La riduzione dei costi e la portabilità degli apparecchi ha determinato la diffusione dell'uso tra il personale medico ed infermieristico. L'Associazione AVIS di Pinerolo in occasione dell'80° di fondazione ha donato un ecografo con sonda lineare e carrello al nostro Servizio Trasfusionale nell'ottica di riuscire a fidelizzare i donatori volontari motivati con vene difficili.

Metodi. Formazione del personale: corso aziendale residenziale sugli accessi venosi.

Strumentazione: l'ecografo è un Mindray DP-30 corredato da sonda lineare e con possibilità di applicazione alla categoria Vascular. I vasi sono visibili come aree ipoecogene (buchi neri), arterie e vene si riconoscono dalla pulsazione e dalla comprimibilità.

Disinfezione della cute: servono due operatori, uno tiene la sonda, il secondo effettua la puntura. Sonda e gel si trovano ad almeno 1 cm di distanza dal punto di ingresso dell'ago. L'arrivo dell'ago nel vaso è visibile a schermo come una scintilla bianca che entra nel buco nero.

Risultati. Questo metodo in mano a personale formato e volenteroso di migliorare il proprio operato, sta rappresentando un aiuto ai prelevatori per consentire la donazione a chi ha le vene difficili. Come per tutti i lavori manuali, la disponibilità dello strumento ne affina l'uso. Grazie al carrello né strumento né sonda hanno mai riportato danni.

Conclusioni. Compliance: L'ecografo è ben accetto ai donatori. Sicurezza: non sono riportati eventi avversi dell'ultrasonografia negli esseri umani, tuttavia nei topi sì. In particolare si ipotizza che la cavitazione da ultrasuoni possa essere un problema nell'esplorazione di polmoni e capillari. Queste applicazioni non riguardano il nostro uso.

Un rischio generico è il riscaldamento, ma per i tessuti adulti è considerato sicuro fino a 41 °C. Operiamo seguendo il principio ALARA (as low as reasonably achievable-tanto basso quanto ragionevolmente fattibile).

ABS067

PERFORMANCE DELLA RACCOLTA PLASMA ALLA LUCE DEL PIANO NAZIONALE 2016-2020: L'ESPERIENZA DEL SIT DI LIVORNO

Caltran E.⁽¹⁾, Ceretelli S.⁽¹⁾, Catarsi E.⁽¹⁾, Sardano E.⁽¹⁾, D'Addario P.⁽¹⁾, Mori E.⁽¹⁾, Palla P.⁽¹⁾

⁽¹⁾U.O. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda USL Toscana Nord Ovest, Livorno

Premessa. Il Piano Nazionale Plasma (PNP) 2016-2020 indica tra le sfide che i SIT devono affrontare il conseguimento dell'autosufficienza e la promozione dell'efficacia e della sostenibilità della raccolta del plasma. Il piano stesso individua i mezzi per raggiungere tali obiettivi attraverso la promozione della donazione di plasma e il miglioramento della qualità del prodotto e del processo di produzione.

Metodi. Il percorso di raccolta plasma presso il SIT di Livorno è stato pianificato alla luce di tali indicazioni.

La promozione della raccolta si è avvalsa della collaborazione con le associazioni ai fini di incrementare la chiamata dei donatori e organizzare eventi formativi (convegni, incontri) rivolti alla popolazione. Il SIT ha inoltre incentivato la donazione attraverso l'adeguata informazione dei nuovi donatori da parte del personale medico, l'ampliamento dei posti per plasmaferesi prenotabili in Agendona, l'organizzazione di giornate dedicate alla raccolta plasma (Plasma day).

Ai fini del miglioramento della qualità del prodotto e del processo abbiamo applicato le seguenti misure:

- standardizzazione della raccolta in termini di peso (700 mL);
- ottimizzazione della risorsa donatore, orientando le donazioni AB e B verso il plasma;
- accurata selezione delle unità da inviare al frazionamento industriale;
- riduzione delle sacche eliminate per motivi tecnici;
- completa tracciabilità del processo di produzione ai fini di evidenziare e correggere eventuali errori o carenze.

Per monitorare la nostra attività abbiamo individuato alcuni indicatori, tenendo conto di quanto richiesto da PNP:

- n° donazioni plasma/n° donazioni totali;
- totale plasma prodotto (peso);
- plasma inviato a frazionamento industriale/plasma totale;
- peso medio della sacca;
- n° unità eliminate per cause tecniche/n° donazioni totali;
- n° donazioni/separatore cellulare;
- n° donazioni plasma AB/ n° donazioni totali AB.

Risultati. L'analisi degli indicatori negli anni 2016-2017 rispetto al 2015 ha evidenziato:

- il decremento del numero di donazioni di plasma: 4.511 (38,6% delle donazioni totali) nel 2015, 4.354 (38,9%) nel 2016, 3.980 (36,2%) nel 2017;
- l'aumento del peso totale del plasma prodotto (2.590,4 kg nel 2015; 2.888,7 kg nel 2016; 2.785,5 kg nel 2017);
- un conferimento all'industria del plasma da aferesi pari al 44% del totale nel 2017, equivalente a 7,3 kg/1.000 abitanti (media nazionale: 5,1 kg/1.000 abitanti);
- aumento del peso medio della sacca: 574,4g (559,8 mL) nel 2015; 663,5g (646,9 mL) nel 2016; 699,9g (682,4 mL) nel 2017;
- procedure per separatore superiori alle 400 annue: 564 nel 2015, 544 nel 2016; 498 nel 2017;
- riduzione delle sacche eliminate per cause tecniche: 88 nel 2015 (1,8%); 26 nel 2016 (0,6%); 31 nel 2017 (0,8%);

- donazioni plasma AB su totale donazioni AB: 72,3% nel 2015, 78% nel 2016, 82,2% nel 2017.

Conclusioni. La performance del percorso raccolta plasma, nonostante il calo delle donazioni, ha mantenuto gli obiettivi definiti dal PNP. Il miglioramento del percorso potrebbe avvalersi di strumenti quali la valutazione del servizio da parte dell'utenza (PROMs e PREMs rivolti ai donatori) e l'utilizzo di benchmarking tra i SIT.

ABS068

ANALISI DELLE PERCENTUALI DI AFFLUENZA DEI DONATORI SUDDIVISE PER ORARIO DI PRENOTAZIONE

Niglio F.⁽¹⁾, Di Curzio E.⁽¹⁾, Guidi C.⁽¹⁾, Doveri M.⁽¹⁾, Scotto Di Vetta F.⁽¹⁾, Menichini C.⁽¹⁾, Mazzoni F.⁽¹⁾, Di Simone D.⁽¹⁾, Natale M.⁽¹⁾, Pappalardo D.⁽²⁾, Colognori M.R.⁽¹⁾, Spagnoli C.⁽²⁾, Giusti B.⁽²⁾, Palla P.⁽³⁾
⁽¹⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Pontedera; ⁽²⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Volterra; ⁽³⁾Trasfusionale, USL Nord Ovest, Livorno

Premessa. I Trasfusionali di Pontedera e Volterra da giugno 2017 hanno cambiato orario di accettazione donatori (7,30 invece che 8) per aumentare l'offerta di posti disponibili. Tale incremento ha comportato una riorganizzazione della turnazione in servizio sia per Medici che per Infermieri. Ci siamo allora posti l'impegno di valutare se tale azione avesse dato i frutti sperati e in che modo.

Metodi. Abbiamo calcolato la saturazione dei posti prenotati attraverso l'Agenda unica del CRS Toscana valutandone l'incidenza percentuale su 30 giorni per 6 mesi (giugno-dicembre). L'analisi dei dati è stata legata all'incremento delle donazioni (rispetto allo stesso periodo 2016) per evitare di valutare un semplice spostamento di orario senza aumento delle prenotazioni. Considerando le 303 donazioni in più rispetto al 2016 abbiamo ritenuto valido determinare la percentuale di saturazione. La valutazione è stata fatta per sangue e plasma. Il rapporto prenotazioni/donazioni, nel periodo, è stato 88,7%. Le prenotazioni sono state valutate su 30 giorni per rendere valutabili ed omogenee le percentuali.

Risultati. Il dato ottenuto è stato valutato come percentuale di saturazione tramite apposito calcolo statistico. Risultati: L'affluenza nei nuovi orari è andata oltre le più rosee previsioni. Nella fascia oraria delle 7,30 abbiamo avuto (in percentuale): giugno 92,8; luglio 92,8; agosto 96,5; settembre 92,8; ottobre 96,5; novembre 92,8; dicembre 100%. nella fascia oraria delle 7,40: giugno 75,00; luglio 96,55; agosto 92,8; settembre 88,89; ottobre 84,62; novembre 92,8; dicembre 100%. nella fascia delle 7,50: giugno 80,00,8; Luglio 96,5; agosto 88,89; settembre 84,62; ottobre 84,62; novembre 96,5; dicembre 96,5%. Nella fascia oraria delle 8 si è registrato: giugno 84,61; luglio 100; agosto 92,8; settembre 96,55; ottobre 92,8; novembre 100; dicembre 100%.

Conclusioni. L'oscillazione dall' 80% al 100% è una risposta validissima se rapportata all'incremento di 303 donazioni riscontrato nel periodo. L'indice di saturazione sulle prime ore della mattina non ha intaccato le frequenze sulle altre fasce orarie visto che dalle 8 alle 10 e dalle 10 in poi i dati sono rimasti inalterati. È evidente che il sacrificio organizzativo è giustificato dall'importanza dei risultati e merita una continuità d'azione e pubblicizzazione.

ABS069

DETERMINAZIONE DELLE QUANTITÀ DI ANTICOAGULANTE NELLE UNITÀ DI PLASMA RACCOLTE CON AFERESI PRODUTTIVA

Vurro F.⁽¹⁾, Merolle L.⁽¹⁾, Marraccini C.⁽¹⁾, Parisi M.⁽¹⁾, Lasagni D.⁽¹⁾, Santachiara A.⁽²⁾, Bonvicini L.⁽³⁾, Giorgi Rossi P.⁽³⁾, Baricchi R.⁽¹⁾, Pertinhez T.A.⁽⁴⁾

⁽¹⁾Struttura Operativa Complessa di Medicina Trasfusionale, AUSL-IRCCS, Reggio Emilia; ⁽²⁾AVIS Provinciale, Reggio Emilia; ⁽³⁾Servizio di Epidemiologia, AUSL-IRCCS, Reggio Emilia; ⁽⁴⁾Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma

Premessa. Il D.M. 2/11/2015 ha modificato alcune delle norme nell'ambito della donazione di plasma da aferesi. In particolare prevede che il volume minimo di plasma raccolto, al netto della soluzione di anticoagulante, debba essere di 600 mL. In seguito all'introduzione del D.M. si è registrato un aumento degli eventi avversi, sia presso l'AUSL-IRCCS di Reggio Emilia che, nella Regione Emilia Romagna. Fino ad oggi, la quantificazione del volume di anticoagulante (ACD) presente nelle unità di plasma raccolte deriva da un calcolo teorico. Lo scopo di questo lavoro è quello di determinare sperimentalmente il volume di ACD presente in una unità di plasma da aferesi.

Metodi. Sono stati prelevati 400 campioni di plasma da aferesi produttiva effettuate presso due centri di raccolta in provincia di Reggio Emilia. La quantificazione dell'anticoagulante presente nelle unità di plasma è stata ottenuta mediante risonanza magnetica nucleare protonica (¹H-NMR). Il volume totale di ACD misurato con ¹H-NMR è stato confrontato con quello calcolato. Le differenze tra volume stimato e misurato sono state analizzate tramite modelli di regressione lineare per descrivere i principali determinanti degli scostamenti osservati.

Risultati. Il peso finale della sacca di plasma è stato fissato a 720 g in un centro e a 700 g nell'altro. Il volume medio delle sacche di plasma (n=400) era di 682±18 mL. Il volume medio di ACD, nelle sacche, misurato con ¹H-NMR è risultato 93,6±21,3 mL, mentre quello stimato era di 93,0±7,1 mL. Le differenze (ACD stimato-ACD misurato) variano da -49,2 a +102,2 mL. In uno dei centri di raccolta le medie dei volumi di ACD (stimato e misurato) sono simili, mentre nell'altro centro è stato osservato una sottostima del volume di ACD (91,8 vs 96,4 per ACD stimato e 90,0 vs 103,8 per ACD misurato, p-value <0,0001). Il volume di ACD nelle sacche è sovrastimato quando sono processati alti volumi di sangue e, inversamente, per bassi volumi di sangue processato osserviamo una sottostima dell'ACD. Abbiamo trovato una differente correlazione con il dosaggio delle proteine totali del donatore nei due centri. Non sono state trovate altre associazioni rilevanti fra le misure e le caratteristiche ematochimiche o fisiche dei donatori.

Conclusioni. I valori stimati si discostano in modo rilevante da quelli misurati sperimentalmente. Sebbene le popolazioni afferenti ai due centri di raccolta siano simili, in termini di caratteristiche del donatore, la direzione degli scostamenti medi è differente nei due centri, così come l'associazione con le proteine totali. Ulteriori analisi dovranno essere condotte per chiarire se eventuali differenze nella gestione delle donazioni possano, almeno in parte, essere all'origine delle differenze rilevate nei due centri di raccolta.

ABS070

LA SANIFICAZIONE DEI LOCALI PER LA RACCOLTA DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI - GESTIONE, DOCUMENTAZIONE E CRITICITÀRandi V.⁽¹⁾, Calori E.⁽¹⁾, Coretti I.⁽¹⁾, Balboni S.⁽¹⁾, Stefania A.⁽¹⁾, Piccoli R.⁽¹⁾, Billi M.⁽²⁾, Rizzelli A.⁽²⁾⁽¹⁾Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT), Area Metropolitana Di Bologna (A.M.BO.);⁽²⁾Igiene Ambientale e Gestione Rifiuti, AUSL Bologna

Premessa. Il recepimento dei nuovi requisiti "Good Practice Guidelines for blood establishments and hospital blood banks" introdotti dalla Direttiva della Commissione Europea 2016/1214, ha fortemente impattato sull'organizzazione dei Servizi Trasfusionali e dei Punti di Raccolta afferenti. Particolarmente cogenti sono le tematiche inerenti alla qualità e alla sicurezza dei prodotti sia ad uso clinico che farmaceutico, alla sicurezza dei donatori di sangue ed emocomponenti (emc) ed alla tutela degli operatori. Pertanto le condizioni igienico-sanitarie degli ambienti per la raccolta e la lavorazione rappresentano un anello debole della catena e meritano un attento controllo di ogni fase. Al fine di assicurare il controllo delle variabili critiche è stato avviato un progetto, in accordo con il Dipartimento di Igiene Ambientale e Gestione Rifiuti AUSL Bologna, che si è svolto inizialmente presso i locali del settore raccolta sangue ed emc della Casa dei Donatori di Bologna.

Metodi. Dopo aver individuato i punti più critici all'interno della sala donazioni, si è proceduto ad una mappatura a campione di questi mediante un luminometro. Tramite questo semplice, rapido ed affidabile strumento analitico, si riesce a valutare rapidamente la qualità delle procedure di pulizia e a monitorare l'igiene delle superfici. Difatti, mediante una reazione specifica con un reagente a base di luciferina/luciferasi in soluzione tampone, il luminometro permette di quantificare l'ATP (adenosina trifosfato) presente in tutti i residui biologici. La luce emessa (bioluminescenza) a seguito di questa reazione viene rilevata dal luminometro. Questi controlli di qualità permettono di condurre un'indagine sulle potenziali cause di contaminazione e di individuare comportamenti e/o modalità operative di pulizia errate sia da parte del personale addetto alle pulizie che degli infermieri/OSS. La peculiarità di un simile approccio è caratterizzata dalla rapidità nella disponibilità del risultato e quindi nel poter rapidamente intervenire con eventuali misure correttive. I valori standard sono i seguenti:

- valore atteso VA (da 0 a 200);
- valore critico VC (da 201 a 500);
- fuori standard FS (da 501 a oltre).

I valori FS possono essere determinati da diversi fattori: mancata pulizia, utilizzo prodotti non idonei, utilizzo di procedura non corretta.

Risultati. Le prove eseguite hanno dato evidenziato notevole VC rispetto ai punti rilevati (PR):

- 11 VC/35 PR,
- 12 FS/35 PR.

I risultati più critici provengono dall'analisi delle superfici dei computer, dei contenitori porta provette e base appoggio poltrona e carrello plasmateresi.

Conclusioni. È stata avviata un'azione di miglioramento che prevede: incontri di sensibilizzazione con il personale addetto alle pulizie e gli operatori AUSL, un maggior coinvolgimento degli stessi in percorsi formativi di gestione del rischio biologico, pianificazione di un calendario di monitoraggio dei PC. Tale esperienza sarà applicata, nel corso dell'anno, ad altri settori del SIMT AUSL BO e replicata nei SIMT A.M. BO.

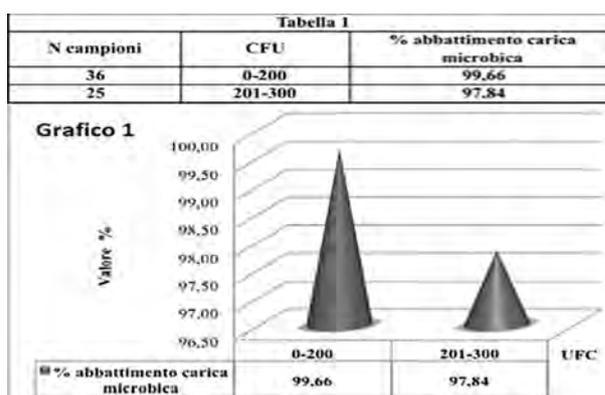
ABS071

GESTIONE DELLA CONTAMINAZIONE BATTERICA DEGLI EMOCOMPONENTIFerro F.⁽¹⁾, Schiavo V.⁽¹⁾, Bainsi D.⁽¹⁾, Scuvera I.T.D.⁽¹⁾⁽¹⁾Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Ospedale Cardinal Massaia-ASL AT, Asti

Premessa. Nonostante la standardizzazione delle procedure, la contaminazione microbica rappresenta uno dei rischi più temibili soprattutto in considerazione della probabile immunocompromissione dei pazienti trasfusi. Le principali cause di contaminazione batterica degli emocomponenti comprendono l'inadeguata o contaminata preparazione del sito di venipuntura e l'inquinamento di locali e apparecchiature. Per ridurre al minimo le contaminazioni applichiamo una serie di misure preventive: accurata selezione del donatore, diversione del primo flusso ematico, addestramento del personale, puntuale manutenzione e pulizia/sanificazione delle apparecchiature e monitoraggio attraverso adeguati controlli di qualità.

Metodi. Nel 2017 sono stati eseguiti 72 controlli di sterilità sulle superfici e attrezzature della sala produzione emocomponenti utilizzando per il campionamento tamponi ovattati monouso sterili e 61 controlli pre e post disinfezione della cute del sito di venipuntura con tamponi COPAN Eswab 480CE.A/491CE. I tamponi sono stati seminati su piastre COS Biomerieux incubate per 48h a 37 °C e 24 h a t.a. Sui 349 pool piastrinici prodotti nel 2017, sono stati condotti 103 (29,51%) controlli di sterilità con metodica BD BACTEC™ FX blood culture system.

Risultati. L'efficacia del metodo di disinfezione della cute del donatore è stata testata su tutti i prelevatori del Centro. I 61 controlli sulla cute hanno evidenziato un abbattimento medio della carica microbica pari al 98,9% (Tabella I). Si evidenzia (grafico1) una maggiore efficacia della disinfezione con una minore concentrazione di carica microbica (sotto le 300 UFC). I 103 pool piastrinici testati per la sterilità sono risultati negativi, come i 72 controlli ambientali.



Conclusioni. L'analisi dei risultati dei controlli di qualità dimostra come azioni preventive quali l'accurata disinfezione della cute al momento della venipuntura abbinata alla detersione eseguita dal donatore prima del prelievo possano ridurre drasticamente la possibilità di inquinamento delle unità. La dimostrazione di questo dato è la negatività delle sterilità di tutti i pool piastrinici analizzati che risultano essere, per caratteristiche biologiche e modalità di conservazione, il miglior indice di feed-back positivo di sterilità del processo.