

<p>Ministero della Salute Istituto Superiore di Sanità <i>Centro Nazionale Sangue</i></p>	<p><b>Linee Guida per l'adozione di ulteriori misure per la sicurezza del sangue e degli emocomponenti</b></p>	<p>LG CNS 04 Rev. 0 20 giugno 2014</p>
---	--	--

## IL CENTRO NAZIONALE SANGUE

**Vista** la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante: “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati” ed in particolare l’articolo 15 riguardante la produzione nazionale di emoderivati e successive modificazioni ed integrazioni;

**Visto** il decreto del Ministro della Salute 3 marzo 2005, recante “Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 aprile 2005, n. 85;

**Visto** il decreto del Ministro della salute 3 marzo 2005, recante: “Protocolli per l’accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 aprile 2005, n. 85;

**Visto** decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante: “Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE, che stabilisce norme di qualità e sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti”;

**Visto** il decreto legislativo 9 novembre 2007 n. 207, recante “Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi”

**Visto** il decreto legislativo 9 novembre 2007 n. 208, recante “Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali”;

**Visto** l’Accordo tra il Governo e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano il 16 dicembre 2010 (Rep. atti n. 242/CSR), adottato in attuazione dell’art. 19 della legge 21 ottobre 2005, n. 219;

**Visto** l’Accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente “Linee Guida per l’accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti”, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 25 luglio 2012 (rep. Atti n. 149/CRS);

**Vista** la Linea Guida CNS 02 Rev. 0 del 7 luglio 2008 “Linee guida per la prevenzione della contaminazione batterica del sangue intero e degli emocomponenti”;

**Vista** la Linea Guida CNS 01 Rev. 01 del 22 dicembre 2008 “Linee guida per l’adozione di misure di sicurezza nella gestione dei processi produttivi e diagnostici nei servizi trasfusionali”;

**Vista** la Linea Guida CNS 03 Rev. 0 del 15 dicembre 2010 “Linee guida per la prevenzione della TRALI - *Transfusion Related Acute Lung Injury*, Danno polmonare acuto associato alla trasfusione”;

**Considerato** che, dal 2000 al 2014, nell’ambito dei processi di cessione del plasma all’industria, l’Azienda farmaceutica convenzionata con le Regioni e Province Autonome italiane ha rilevato vari casi di positività confermate ai marcatori virali previsti per legge in pool composti con unità di plasma prodotte dai Servizi Trasfusionali nazionali, che hanno comportato la distruzione di quantità considerevoli di plasma;

<p>Ministero della Salute  <i>Istituto Superiore di Sanità</i>  <i>Centro Nazionale Sangue</i></p>	<p><b>Linee Guida per l'adozione di ulteriori  misure per la sicurezza del sangue e degli  emocomponenti</b></p>	<p><b>LG CNS 04</b>  Rev. 0  20 giugno 2014</p>
--	--	---

**Considerati** la conseguente mancata disponibilità di medicinali plasmaderivati prodotti da plasma nazionale, nonché la perdita economica ed i risvolti etici associati alla parziale o totale vanificazione di un alto numero di donazioni;

**Dato atto** che la catena dei controlli prevista dalle norme vigenti ha comunque sempre consentito di bloccare la produzione di medicinali plasmaderivati a partire dai suddetti plasma pool, a tutela della salute pubblica;

**Dato atto**, altresì, che detti controlli hanno evidenziato che le positività ai marcatori virali rilevate erano da imputarsi ai Servizi Trasfusionali operanti nelle Regioni interessate in quanto, per ogni plasma pool rilevato positivo, almeno una unità di plasma positiva per un marcatore virale - certificata come negativa - era confluita nel medesimo pool;

**Rilevato** che solo in una parte dei casi suddetti è stato possibile identificare le circostanze che hanno indotto l'ingresso nei plasma pool di unità sfuggite ai necessari controlli, fermo restando che è stato sistematicamente verificato il rispetto delle disposizioni inerenti alla tracciabilità previste della normativa vigente in materia di sangue ed emocomponenti;

**Considerato** che otto dei succitati casi si sono verificati nel periodo 2008-2014 e, in particolare, cinque di questi si sono verificati nel periodo giugno 2013 - maggio 2014 e sono stati oggetto di audit da parte del Centro Nazionale Sangue, di concerto con i responsabili delle Strutture regionali di coordinamento interessate e con l'Azienda farmaceutica convenzionata, nonché, per quanto di competenza, con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco;

**Ritenuto** indispensabile, in ragione della numerosità dei casi persistentemente occorsi, ai fini della tutela della salute pubblica, che siano predisposte ed applicate specifiche e dettagliate procedure per la gestione delle unità risultate positive ai test di qualificazione biologica, volte a assicurarne la pronta segregazione ed eliminazione, per evitare che le stesse in nessun caso possano essere assegnate o distribuite;

**Ritenuto** necessario fornire standard aggiuntivi concernenti i periodi di raccolta del plasma da inviare alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati;

**Ritenuto** indispensabile introdurre misure atte a consentire l'estensione del testing effettuato prima della composizione dei plasma-pool industriali, da parte dell'Azienda farmaceutica convenzionata, in modo che i medicinali plasmaderivati prodotti da plasma nazionale risultino completamente equivalenti a quelli del circuito commerciale europeo in termini di test di screening. Ai fini del predetto testing, si ritiene necessario che ogni unità di plasma sia accompagnata da una provetta campione da testare in mini-pool di dimensioni adeguate con algoritmi atti a risalire, in caso di positività del mini-pool, all'unità contaminante e quindi eliminarla, lasciando utilizzabili le rimanenti unità di plasma. Ciò non esclude, come richiesto dalle norme e standard volontari, l'esecuzione delle indagini sul primo plasma pool omogeneo;

**Ritenuto** necessario fornire indicazioni atte ad rendere uniforme su tutto il territorio nazionale la codifica delle etichette generate dalle Strutture trasfusionali in fase di raccolta del sangue e degli emocomponenti;

**Considerata** la necessità di confermare tutte le prescrizioni e raccomandazioni di cui alla Linea Guida CNS 01 Rev.1 del 22 dicembre 2008;

**Visto** l'articolo 12, comma 4, lettera d), della Legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati", che prevede che il Centro Nazionale Sangue possa emanare linee guida relative alla qualità ed alla sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie;

<p>Ministero della Salute Istituto Superiore di Sanità Centro Nazionale Sangue</p>	<p><b>Linee Guida per l'adozione di ulteriori misure per la sicurezza del sangue e degli emocomponenti</b></p>	<p>LG CNS 04 Rev. 0 20 giugno 2014</p>
--	--	--

Acquisito il parere del Comitato Direttivo del Centro Nazionale Sangue nelle sedute del 28 maggio e 19 giugno 2014;

Acquisito il parere della Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale nella seduta del 20 giugno 2014;

## EMANA LE SEGUENTI LINEE GUIDA

1. Per la gestione degli emocomponenti prodotti e dei test di screening sierologici per HBV, HCV, HIV e Lue e dei test molecolari per HBV, HCV e HIV, di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, svolta sotto la diretta responsabilità di un dirigente medico o biologo, in aggiunta alle prescrizioni previste dalla normativa vigente, sono fornite le indicazioni e procedure di seguito riportate, da applicare puntualmente su tutto il territorio nazionale.

1.1 Il laboratorio di qualificazione biologica che rileva una iniziale reattività di un test di screening è tenuto ad informare tempestivamente il Servizio trasfusionale e, ove applicabile, il Servizio centralizzato di lavorazione emocomponenti interessato, con un mezzo di comunicazione tracciabile (ad esempio: sistema in rete, e-mail). Ove l'esecuzione della ripetizione del test di screening in duplice replicato avvenga nell'ambito dello stesso Servizio trasfusionale, la comunicazione può essere omessa.

1.2 Il Servizio trasfusionale o il Servizio centralizzato di lavorazione emocomponenti interessato provvede immediatamente a segregare in siti separati e appositamente identificati tutti gli emocomponenti coinvolti, cellulari e plasmatici, fornendo la garanzia assoluta che ne sia prevenuta la circolazione.

1.3 A seguito della ripetizione in duplice replicato del test di screening inizialmente reattivo (*IR*), il laboratorio di qualificazione biologica trasmette i risultati al Servizio trasfusionale e, ove applicabile, al Servizio centralizzato di lavorazione emocomponenti interessato, con un mezzo di comunicazione tracciabile (ad esempio: sistema in rete, e-mail).

1.4 A fronte di un duplice replicato non reattivo del test di screening, eseguito in osservanza alle norme vigenti, il Servizio trasfusionale responsabile della gestione del donatore, è tenuto a tracciare l'iniziale reattività nella storia del donatore implicato, ove la stessa possa assumere un significato clinico e/o associato alla sicurezza della donazione (ad esempio, reattività per HBV DNA).

1.5 A fronte di un risultato dei test di screening ripetutamente reattivo (*RR*), le relative unità di emocomponenti cellulari devono essere eliminate immediatamente nel rispetto delle norme e procedure di legge previste per i rifiuti ospedalieri speciali, garantendo la documentazione permanente e tracciabile:

- a) del dirigente sanitario responsabile della eliminazione,
- b) dei codici dei singoli emocomponenti eliminati,
- c) della data e ora in cui è stata effettuata l'eliminazione,
- d) della causa della eliminazione.

1.6 Le unità di plasma (da frazionamento del sangue intero o da aferesi) associate alle donazioni rilevate come *RR* ai test di screening devono essere conferite allo stato congelato al laboratorio di qualificazione biologica che ha eseguito i test di screening stessi, nel più breve tempo possibile e comunque entro 48 ore. Detta operazione deve essere documentata, garantendo la registrazione tracciabile:

- a) del dirigente responsabile,

- b) dei codici delle unità conferite al laboratorio,
- c) del laboratorio a cui sono conferite le unità,
- c) della data e ora in cui è stato effettuato il conferimento,
- d) della causa del conferimento.

1.7 Il laboratorio di qualificazione biologica, con la massima consentita tempestività, previa verifica della corrispondenza univoca fra il codice della provetta che ha fornito il risultato *RR* ed il codice dell'unità di plasma corrispondente ricevuta, procede allo scongelamento dell'unità e ripete sul plasma della stessa, mediante 3 repliche, il test di screening risultato *RR*, utilizzando lo stesso metodo e sistema analitico; possono fare eccezione, limitatamente ai test NAT, le unità di plasma trattate con sistemi di inattivazione dei patogeni. Inoltre, il laboratorio preserva allo stato congelato, per un periodo di 12 mesi, 3 aliquote di plasma da 10 mL per eventuali successivi controlli ed elimina la restante unità. Il laboratorio documenta in modo permanente e tracciabile le operazioni effettuate, inclusa la eliminazione dell'unità.

1.8 Il laboratorio di qualificazione biologica, con la massima tempestività, trasmette al Servizio Trasfusionale e, ove applicabile, al Servizio centralizzato di lavorazione emocomponenti interessato, i risultati dei test effettuati, con mezzo di comunicazione tracciabile (ad esempio: sistema in rete, e-mail).

1.9 Il Servizio Trasfusionale e, ove applicabile, il Servizio centralizzato di lavorazione emocomponenti interessato, registra i risultati ricevuti in modo che risultino tracciabili per il tempo previsto dalle norme vigenti.

1.10 Eventuali casi di non concordanza confermata tra il test sulla provetta e quello sull'unità di plasma indicano la necessità di effettuare appropriate verifiche sulle seduta di raccolta implicate.

2. Con riferimento al plasma raccolto a decorrere dal 1° ottobre 2014, la data di raccolta delle unità di plasma costituenti ogni singolo invio all'industria non può essere più di 180 giorni antecedente la data di ritiro/conferimento. L'industria segnala le unità non conformi ai predetti requisiti al Servizio Trasfusionale interessato e alla Struttura regionale di coordinamento per le attività trasfusionali (SRC).

3. Con riferimento al plasma raccolto a decorrere dal 1° ottobre 2014, i Servizi Trasfusionali, contestualmente all'invio del plasma alla lavorazione industriale, inviano una provetta-campione di sangue corrispondente ad ogni unità di plasma conferita all'industria.

3.1 La tipologia di provetta-campione e le procedure di gestione ed invio dei campioni sono stabilite in relazione a specifici accordi assunti dalle SRC con l'azienda convenzionata, con la supervisione del Centro Nazionale Sangue. Tali accordi devono essere formalmente assunti entro il 31 agosto 2014.

3.2 Con riferimento al plasma raccolto a decorrere dal 1° ottobre 2014, l'azienda convenzionata, senza alcun obbligo di preavviso, elimina le unità di plasma non accompagnate dalle relative provette-campione, nonché le unità associate a provette-campione non conformi alle specifiche definite (tipo di provetta, etichettatura, quantità di sangue, etc.), dandone successiva comunicazione al Servizio Trasfusionale interessato e alla SRC competente.

3.3 Le provette-campione ed i mini-pool ottenuti dalle stesse sono conservati dall'azienda convenzionata fino all'ottenimento dei risultati dei test eseguiti sui plasma pool.

4. A decorrere dal 1° gennaio 2015, i sistemi gestionali informatici in uso nelle Strutture trasfusionali generano, in fase di raccolta, per ogni unità di sangue intero e di emocomponenti, etichette con codice identificativo univoco conforme a quanto previsto dalla norma UNI 10529 per l'etichetta definitiva, con l'eccezione della lettera "I" (Italia), quale elemento di diversificazione dell'etichetta di prelievo da quella

<p>Ministero della Salute  <i>Istituto Superiore di Sanità</i>  <b>Centro Nazionale Sangue</b></p>	<p><b>Linee Guida per l'adozione di ulteriori  misure per la sicurezza del sangue e degli  emocomponenti</b></p>	<p><b>LG CNS 04  Rev. 0  20 giugno 2014</b></p>
--	--	---

finale di validazione, da applicare in modo uniforme su tutto il territorio nazionale. Fermo restando che non è consentito sostituire in alcun modo l'etichetta di prelievo originaria, si conferma l'obbligatorietà della sistematica applicazione del controllo informatizzato della corrispondenza univoca fra le due etichette (*barcode check*). I sistemi gestionali informatici garantiscono la tracciabilità di questa operazione e bloccano le unità che non hanno superato tale controllo in qualsiasi fase di processo, con particolare riferimento all'assegnazione, consegna e distribuzione.

5. Le SRC garantiscono la sistematica applicazione delle disposizioni contenute nella presente Linea guida ed il Centro nazionale sangue, attraverso le SRC stesse, ne raccoglie le evidenze essenziali.

6. L'azienda convenzionata raccoglie i dati inerenti alla mancata applicazione delle indicazioni di cui ai punti 2 e 3.2 della presente Linea Guida e fornisce alle SRC e al CNS appositi report trimestrali entro il mese successivo alla scadenza di ciascun trimestre solare, a decorrere dal mese di gennaio 2015.

7. Sono confermate le prescrizioni e raccomandazioni di cui alla Linea Guida CNS 01 Rev.1 del 22 dicembre 2008.

Roma, 20 giugno 2014

Il Direttore del Centro Nazionale Sangue  
Dott. Giuliano Grazzini

