

REPUBBLICA ITALIANA

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REGIONE SICILIANA

PARTE PRIMA

PALERMO - VENERDÌ 21 APRILE 2006 -
N. 21

SI PUBBLICA DI REGOLA IL VENERDÌ

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE: VIA CALTANISSETTA 2/E - 90141 PALERMO
INFORMAZIONI TEL 7074930 - ABBONAMENTI TEL 7074926 INSERZIONI TEL 7074936 - FAX 7074927

AVVERTENZA

Il testo della Gazzetta Ufficiale è riprodotto **solo a scopo informativo** e non se ne assicura la rispondenza al testo della stampa ufficiale, a cui solo è dato valore giuridico. Non si risponde, pertanto, di errori, inesattezze ed incongruenze dei testi qui riportati, nè di differenze rispetto al testo ufficiale, in ogni caso dovuti a possibili errori di trasposizione

Programmi di trasposizione e impostazione grafica di : [Michele Arcadipane](#) - Trasposizione grafica curata da: [Alessandro De Luca](#) - Trasposizioni in PDF realizzate con Ghostscript e con i metodi [qui descritti](#)

DECRETI ASSESSORIALI

ASSESSORATO DELLA SANITA'

DECRETO 4 aprile 2006.
Piano operativo per l'implementazione dei livelli di sicurezza trasfusionale nell'ambito della Regione siciliana.

IL DIRIGENTE GENERALE DELL'ISPettorato REGIONALE SANITARIO

Visto lo Statuto della Regione;

Vista la legge n. 833 del 23 dicembre 1978;

Vista la legge regionale n. 33 del 20 agosto 1994;

Visto il decreto n. 74 del 28 gennaio 2002, con il quale l'Assessore regionale per la sanità ha approvato il "Piano operativo per la validazione di tutte le unità di sangue con tecniche NAT" che estende lo screening oltre che per l'HCV-RNA anche per l'HIV 1, ricorrendo all'utilizzo di tecniche di biologia molecolare ed individuato, quali centri di riferimento NAT, per la Regione siciliana, i servizi trasfusionali delle aziende sanitarie ospedaliere Villa Sofia di Palermo, Ospedali Civili Riuniti di Sciacca, Vittorio Emanuele di Catania e Civile Maria Paternò Arezzo di Ragusa;

Visti i rispettivi decreti autorizzativi dei 4 centri di riferimento NAT nn. 565 del 22 aprile 2002, 919 del 21 giugno 2002, 920 del 21 giugno 2002 e 652 del 6 maggio 2002;

Visto il decreto n. 921 del 21 giugno 2002, recante il "Piano operativo inerente i requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi delle unità di raccolta di sangue umano ed emocomponenti";

Vista la circolare del Ministero della salute, direzione generale della prevenzione, prot. n. DGPV.XIII/CNST.20/ 2721 del 22 ottobre 2003, recante direttive sull'uso del plasma umano per uso trasfusionale;

Visto il decreto n. 4820 del 16 febbraio 2005, con il quale la validazione di tutte le unità di sangue e di emocomponenti con tecnica NAT è stata estesa al triplo screening virale HBV DNA, HCV RNA ed HIV RNA preferibilmente con tecniche automatiche;

Visti i decreti del Ministero della salute ambedue del 3 marzo 2005, recanti "Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti" e "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti";

Visto il decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante "Attuazione della direttiva n. 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti;

Vista la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati", promulgata allo scopo di conseguire, tra le altre, giusta l'art. 1, comma I, le finalità connesse ad una più efficace tutela della salute dei cittadini attraverso il conseguimento dei più alti livelli di sicurezza raggiungibili nell'ambito di tutto il processo finalizzato alla donazione ed alla trasfusione del sangue;

Preso atto che, per il raggiungimento delle citate finalità, la legge n. 219/05, art. 1, comma II, disciplina, tra le altre, le norme per la qualità e la sicurezza del sangue e dei suoi prodotti (emocomponenti ed emoderivati);

Visti gli esiti della riunione tecnica, giusta verbale del 27 marzo 2006, indetta con nota prot. n. DIRS/6/0928 del 23 marzo 2006, finalizzata all'implementazione della sicurezza trasfusionale in Sicilia;

Ritenuto indispensabile assicurare che la qualità e la sicurezza del sangue e dei suoi componenti, a qualunque uso siano destinati, siano analoghi lungo tutto il percorso trasfusionale in tutti gli Stati membri, tenendo in considerazione la libertà di movimento dei cittadini nell'ambito del territorio comunitario;

Visti gli atti d'ufficio;

Decreta:

Art. 1

Per le motivazioni espresse in premessa, è definito il "Piano operativo per l'implementazione dei livelli di sicurezza trasfusionale nell'ambito della Regione siciliana" che costituisce parte integrante del presente decreto.

Art. 2

Il presente decreto verrà pubblicato per esteso nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana.

Palermo, 4 aprile 2006.

CIRIMINNA

Allegato

PIANO OPERATIVO PER L'IMPLEMENTAZIONE DEI LIVELLI DI SICUREZZA TRASFUSIONALE NELL'AMBITO DELLA REGIONE SICILIANA

Introduzione

Al fine di innalzare ulteriormente i livelli di sicurezza trasfusionale in Sicilia, si dispone che, in caso di positività alla prima determinazione del test NAT su provetta, il responsabile del centro di riferimento NAT comunica immediatamente il dato al SIMT cui si riferisce il codice UNI identificativo della provetta oggetto di positività.

Il responsabile del SIMT dovrà sospendere immediatamente, in via cautelativa, l'assegnazione e la distribuzione di tutti gli emocomponenti raccolti in pari data ed inviare al centro NAT la sacca di plasma corrispondente alla provetta positiva.

Ogni unità di plasma da scomposizione o emocomponente da aferesi (plasma, piastrine) inviata al centro di riferimento NAT deve essere accompagnata da un modulo che riporta tutti i dati identificativi del donatore, della sacca, del giorno e della località in cui è stata prelevata, dell'unità di raccolta (fissa o mobile o temporanea) presso cui è avvenuta la donazione.

Il centro di riferimento NAT effettuerà sul campione prelevato direttamente dalla sacca di plasma o dagli emocomponenti da aferesi, i test NAT ed EIA.

Corrispondenza del risultato NAT negativo tra il test su provetta e il test sulla sacca di plasma

In caso di negatività delle due successive ripetizioni sulla medesima provetta e sulla sacca di plasma corrispondente, come previsto dall'algoritmo di validazione, il responsabile del centro di riferimento NAT comunica immediatamente il risultato al responsabile del SIMT, autorizzando il rilascio di tutte le unità precedentemente sospese.

Corrispondenza del risultato NAT positivo tra il test su provetta e il test sulla sacca di plasma

Il centro di riferimento NAT comunica immediatamente il risultato dei test al SIMT e procede alla eliminazione della sacca risultata reattiva al test e delle sacche di plasma di plasma utilizzate per i test supplementari.

Il responsabile del SIMT, acquisito il risultato, elimina la sacca di eritrociti ed eventuale concentrato piastrinico correlati alla sacca di plasma risultata positiva rilasciando quelle sospese ma risultate negative.

Non corrispondenza del risultato tra il test su provetta e il test su sacca di plasma

Il centro di riferimento NAT, qualora evidenzi non corrispondenza tra le indagini effettuate sulla provetta risultata NAT positiva e le indagini sulle sacche di plasma inviate, comunicata la discrepanza, invita il SIMT interessato ad inviare immediatamente tutte le unità di plasma provenienti dalle donazioni effettuate nel medesimo giorno in cui è stata riscontrata la positività al test NAT sulla provetta.

Il centro di riferimento NAT effettuerà, entro 24 ore dal ricevimento delle sacche, le ulteriori indagini sierologiche EIA e NAT e comunicherà immediatamente i risultati al SIMT dando precise disposizioni sulla destinazione finale delle emocomponenti sospese.

Tutto il processo di controllo e validazione dovrà essere espletato dal centro di riferimento NAT entro e non oltre le 72 ore dalla ricezione della prima provetta campione.

Il CRCC, informato degli accertamenti in corso dal centro di riferimento NAT e dal responsabile del SIMT interessato, dovrà attivarsi, attraverso la cooperazione del sistema trasfusionale regionale, per garantire l'approvvigionamento in emocomponenti del SIMT la cui raccolta rimane in attesa di validazione, assicurando la trasfusione in emergenza.

Centro riferimento NAT: procedure di eliminazione emocomponenti infetti

Il responsabile del centro di riferimento NAT elimina gli emocomponenti infetti mediante le procedure previste per i rifiuti speciali, previa stesura di un apposito verbale redatto in quadruplica copia, firmato dal direttore sanitario aziendale sede del centro di riferimento NAT o suo delegato e dal responsabile del centro di riferimento NAT o suo delegato: agli stessi è fatto carico l'accertamento "de visu" della eliminazione degli emocomponenti infetti assicurandosi della irreversibile chiusura dei contenitori utilizzati.

Una copia del verbale rimane agli atti del centro di riferimento NAT, una viene inviata al responsabile del SIMT di pertinenza, una a questo dipartimento IRS, servizio 6 URT ed una al CRCC.

Centro di riferimento NAT: istituzione del registro di eliminazione degli emocomponenti infetti provenienti dai SIMT

Il responsabile di ogni centro di riferimento NAT deve istituire un "registro di eliminazione" dedicato esclusivamente alla elencazione degli emocomponenti infetti provenienti dai SIMT. Il registro di eliminazione degli emocomponenti infetti deve riportare:

- SIMT da cui sono pervenuti gli emocomponenti;
- identificazione della sacca (sangue intero o emocomponente), data e località in cui è avvenuta la raccolta;
- unità di raccolta (URF o URM o URT) che ha prelevato la donazione, specificando se gestita dall'associazione o dal SIMT;
- nominativo del medico responsabile della raccolta;
- date di riscontro della positività NAT e di conferma della positività NAT/EIA;
- percorso di qualità espletato per la distruzione degli emocomponenti infetti.

Il responsabile del centro di riferimento NAT comunica immediatamente a questo dipartimento IRS, servizio 6 - URT ed al CRCC ogni singola positività NAT ed EIA riportando i dati di cui sopra. Permane l'obbligo della relazione a cadenza trimestrale prevista dal DIG n. 652/02, art. 4.

Eliminazione unità infette presso il SIMT

Il responsabile del SIMT che riscontra una positività ai test sierologici EIA (sierodiagnosi per la lue, HIV Ab 1-2, HBs Ag, HCV Ab) con positività e/o negatività ai test NAT, elimina l'unità di sangue e/o gli emocomponenti infetti mediante le procedure previste per i rifiuti speciali, previa stesura di un apposito verbale redatto in quadruplica copia, firmato dal direttore sanitario aziendale o suo delegato e dal responsabile del SIMT o suo delegato; agli stessi è fatto carico l'accertamento "de visu" della eliminazione degli emocomponenti infetti assicurandosi della irreversibile chiusura dei contenitori utilizzati.

Una copia rimane agli atti del SIMT, una viene inviata a questo dipartimento IRS, servizio 6 URT, una al CRCC ed una al centro di riferimento NAT.

SIMT: istituzione del registro di eliminazione delle unità di sangue e degli emocomponenti infetti

Il responsabile di ogni SIMT deve istituire un "registro di eliminazione" dedicato esclusivamente alla elencazione delle sacche di sangue e/o di emocomponenti riscontrati positivi agli esami sierologici EIA e/o NAT.

Parimenti per gli emocomponenti riscontrati NAT positivi, limitatamente alle relative unità rimaste presso il SIMT.

Il registro di eliminazione delle unità di sangue ed emocomponenti infetti deve riportare:

- identificazione della sacca (sangue intero o emocomponente), data e località in cui è avvenuta la raccolta;
- unità di raccolta (URF o URM o URT) che ha prelevato la donazione, specificando se gestita dall'associazione o dal SIMT;
- dati identificativi del donatore;
- nominativo del medico responsabile della raccolta;
- date di riscontro della positività alle indagini EIA (interne) e negatività NAT;
- percorso di qualità espletato per la eliminazione delle sacche infette;
- per le unità rimaste presso il SIMT, positive ai test NAT, si deve allegare la copia del verbale di eliminazione degli emocomponenti redatta dal centro di riferimento NAT.

Candidato donatore e prima donazione: disposizioni al medico prelevatore

Il medico responsabile della raccolta di unità di sangue e/o di emocomponenti non può effettuare il prelievo al cittadino che si propone (candidato donatore) per la donazione volontaria per la prima volta, senza che allo stesso siano state effettuate tutte le indagini preliminari prescritte come da allegato 7 del decreto 3 marzo 2005 lettera B e l'indagine ALT esclusi i test NAT.

Nell'ambito della Regione siciliana la prima donazione è, pertanto, rinviata all'esito favorevole degli esami attestanti almeno la negatività per i test LUE, HIV Ab 1-2, HBs Ag,

HCV Ab ed ALT e l'unità donata dovrà comunque essere sottoposta a tutti gli esami obbligatori previsti dalla normativa vigente nazionale e regionale ivi compresi i test NAT. I risultati degli accertamenti degli aspiranti donatori idonei verranno consegnati solo all'atto della donazione.

Tracciabilità delle donazioni di sangue e/o di emocomponenti

Ai fini della implementazione della sicurezza trasfusionale, le raccolte di unità di sangue e/o di emocomponenti esterne al SIMT devono essere effettuate garantendo la loro tracciabilità totale, mediante l'utilizzo dello stesso sistema gestionale informatico adottato dalla Regione Siciliana per tutti i SIMT.

Tale sistema deve essere in grado di:

- generare, all'atto della donazione, presso l'unità di raccolta - URF o URM o URT - il CDM (codice mondiale della donazione) definitivo;
- trasferire tutti i dati anagrafici e sanitari al gestionale del SIMT e/o collegarsi on line con il server dell'azienda sanitaria sede del SIMT;

A tal fine, i direttori generali delle aziende sanitarie - entro il 30 giugno 2006 - devono dotare i propri SIMT di licenze d'uso di software gestionali in uso presso il SIMT in numero sufficiente per gestire le unità di raccolte fisse e mobili ad essi collegate, sulla base degli ambiti territoriali, anche se gestite dalle associazioni donatori volontari di sangue.

L'onere della manutenzione ed aggiornamento del software, la formazione del personale addetto è totalmente a carico delle aziende sanitarie sedi di SIMT.

Si raccomanda ai direttori generali delle aziende sanitarie di ottemperare nei tempi stabiliti del 30 giugno 2006, al fine di consentire l'attivazione univoca della tracciabilità delle unità di sangue e di emocomponenti, nel suo percorso trasfusionale, sin dal momento della donazione, su tutte le unità di raccolta (URF, URM, URT e URO) collegate al proprio SIMT per il 31 dicembre 2006.

Decorso infruttuosamente il termine, le aziende sanitarie che non avranno attivato la tracciabilità su tutte le unità di sangue afferenti ai propri SIMT dovranno acquistare le unità di sangue informatizzate dalle aziende sanitarie regionali e, in mancanza, extraregionali.

Sicurezza trasfusionale nell'utilizzo clinico del plasma

Nell'ambito della Regione siciliana, ogni azienda sanitaria, attraverso i comitati per il buon uso del sangue, adotta procedure per l'utilizzo clinico del plasma, sulla base delle linee guida di seguito riportate, allo scopo di garantirne l'uso appropriato.

Ai fini dell'implementazione della sicurezza trasfusionale, i SIMT devono assegnare, per uso clinico, unità di plasma fresco congelato esclusivamente prelevate a donatori periodici o unità di plasma fresco congelato quarantenate o unità sottoposte a procedure di inattivazione virale.

I livelli di sicurezza ai fini della prevenzione delle malattie trasmissibili con il sangue risultano migliorati attraverso l'uso di:

- plasma sottoposto ad inattivazione virale;
- plasma quarantenate;
- plasma fresco congelato da donatore periodico attivo.

Non vi è evidenza scientifica certa che identifichi uno dei succitati emocomponenti come il più sicuro da destinare a tutti i pazienti.

Vi è invece evidenza scientifica che definisce la sicurezza del plasma da donatore occasionale decisamente inferiore a quella garantita dal plasma di donatore volontario periodico.

Le caratteristiche di ciascuna tipologia di plasma vengono descritte nelle linee guida allegate che mettono in evidenza pro e contro di ciascun emocomponente in linea con quanto dichiarato dal documento ministeriale del 22 ottobre 2003, prot. n. DGPV.XIII/CNST.20/2721.

Ai fini della prevenzione della TRALI è auspicabile che i SIMT delle aziende sanitarie della

Regione siciliana utilizzino PFC da donatore periodico mai trasfuso e di donatrice mai trasfusa e nullipara e quando possibile sottoposto a quarantena o a trattamento con blu di metilene o inattivato con tecnica S/D.

Linee guida regionali sull'utilizzo clinico del plasma

Introduzione

L'uso clinico del plasma, pur potendo risultare più sicuro grazie alle diverse metodiche di incremento della sicurezza del plasma (quarantena e inattivazione), mantiene comunque delle indicazioni molto limitate. Il miglioramento della pratica clinica rimane legato all'uso appropriato del plasma ed in tale ambito linee guida e raccomandazioni costituiscono un utile strumento per gli operatori trasfusionali al fine di sviluppare, a livello locale e dei singoli ospedali, azioni di periodica revisione ed auditing.

Il presente documento riporta le valutazioni desunte dalla revisione della letteratura più recente (vedi bibliografia) sull'uso clinico del plasma e valutazioni scaturite dai primi 4 anni di NAT BLOOD screening in Sicilia e si propone di fornire un aggiornamento:

- l'analisi critica della letteratura suggerisce che il plasma da aferesi e quello derivato da donazione di sangue intero siano equivalenti sia in termini di requisiti che di effetti terapeutici e collaterali purché prelevati a donatori volontari periodici attivi;
- nella Regione Sicilia dal 2002 ad oggi i test NAT positivi sono associati quasi esclusivamente a test sierologici positivi e rilevati prevalentemente in donatori alla prima donazione e/o in donatori occasionali. Le rare sieroconversioni su donatori periodici rilevate dalla NAT si riferiscono in genere all'HBV.
- numerose sono state le tecnologie valutate per l'inattivazione dei patogeni negli emocomponenti labili ma in questo documento si farà riferimento ai prodotti plasmatici derivati dalle metodiche attualmente validate: quarantena, solvente-detergente, blu di metilene e luce. Ai temi dell'uso clinico del plasma nel neonato ed alla Transfusion related acute lung injury (TRALI) vengono dedicati capitoli a parte.

Plasma fresco congelato (PFC)

Definizione

Si tratta di un emocomponente ottenuto dal frazionamento del sangue intero o da una specifica raccolta di plasma tramite aferesi (plasmaferesi), congelato entro 6 ore dalla raccolta con un'apparecchiatura che determini il completo congelamento entro un'ora, e conservato a temperature tali da preservare adeguatamente i fattori labili della coagulazione.

Proprietà

Questa preparazione contiene normali livelli plasmatici di albumina, dei fattori della coagulazione e delle immunoglobuline. Deve contenere almeno il 70% dell'originale Fattore VIII, degli altri fattori labili e degli inibitori "naturali" della coagulazione. Il plasma fresco congelato ad uso clinico non deve contenere anticorpi irregolari clinicamente significativi. Il plasma deve essere usato solamente per la gestione di manifestazioni emorragiche e/o per la preparazione o trattamento chirurgico di pazienti in alcune situazioni ben definite, dove la carenza dei fattori coagulativi è documentata:

Standard di qualità del PFC secondo la R(95) 15

- | | |
|-----------------------------------|------------------------|
| - Leucociti residui | < 0.1 x10 ⁹ |
| - Conta piastrinica residua | < 50 x10 ⁹ |
| - Conta eritrociti residui | < 6 x10 ⁹ |
| - Attività del fattore VIII | > 70% |
| - Assenza di precipitati visibili | |

- Sterilità.

Indicazioni

1. *Definite:*

- deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione, in presenza di emorragia, quando non è disponibile un concentrato di fattore singolo o combinato (PT = 1.4 rapporto paziente/controllo);
- fase acuta della coagulazione intravascolare disseminata (CID);
- trattamento della porpora trombotica trombocitopenica (PTT) o sindrome di Moschowitz;
- correzione immediata e/o sospensione dell'azione degli anticoagulanti orali in presenza di manifestazioni emorragiche, quando non disponibili concentrati di complesso protrombinico.

2. *Condizionate* (solo in presenza di sanguinamento o di turbe coagulative):

- trasfusione massiva (PT = 1.5 paziente/controllo);
- malattia epatica grave (PT = 1.6-1.8 paziente/controllo);
- chirurgia con by-pass cardio-polmonare o trapianti di fegato;
- indicazioni pediatriche particolari (es. sepsi gravi con o senza CID).

3. *Impiego non giustificato*:

- ipovolemia (cristalloidi, colloidi sintetici, albumina al 5% sono più sicuri, più economici e più facilmente disponibili);
- procedure di plasma exchange (esclusa la PTT);
- supporto nutrizionale;
- trattamento di stati di immunodeficienza;
- uso secondo formule prefissate, es. 1 unità di plasma ogni 5 unità di EC in corso di trasfusione massiva.

Controindicazioni

A. *Assoluta*:

- deficit di IgA con presenza documentata di anticorpi anti-IgA.

B. *Controindicazioni relative*:

- deficit di IgA;
- allergia alle proteine plasmatiche;
- precedenti reazioni alla somministrazione di PFC;
- scompenso cardiaco latente o manifesto;
- edema polmonare.

Dosi

Il dosaggio dipende dalla situazione clinica individuale e dalle patologie di base, ma una dose iniziale di 10-15 ml di plasma pro kilo di peso corporeo (per un incremento del fattore carente di circa il 25%) rappresenta una dose generalmente accettata anche se non supportata da forti evidenze.

E' importante monitorare la risposta, sia dal punto di vista clinico, sia mediante misurazioni del tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale (PTT) INR e/o il dosaggio di specifici fattori della coagulazione.

Effetti collaterali specifici

Reazioni allergiche acute lievi (orticaria, febbre, brividi, nausea, vomito, dolore addominale o dorso-lombare) per ipersensibilità alle proteine infuse. [Comuni]

Reazioni allergiche acute gravi (anafilattiche o anafilattoidi, caratterizzate da arrossamento cutaneo, ipertensione, dolore sottosternale, bronco spasma, dispnea e collasso cardio-respiratorio) dovute ad ipersensibilità alle proteine infuse o ad anticorpi anti-IgA. [Rare]

Tossicità da citrato: velocità di infusione elevate possono causare effetti cardiovascolari come risultato della tossicità da citrato (caduta del livello plasmatico del calcio ionizzato) specialmente in pazienti con disordini della funzione epatica.

Incompatibilità ABO: poiché l'incompatibilità tra anticorpi presenti nel PFC e antigeni eritrocitari del ricevente può dare raramente delle reazioni emolitiche trasfusionali di tipo immediato o ritardato la somministrazione di PFC deve essere basata sulla compatibilità di gruppo ABO.

TRALI: Raramente possono essere presenti anticorpi anti-leucociti ad elevata attività i quali, a seguito dell'aggregazione leucocitaria nei vasi polmonari, possono provocare un danno polmonare acuto, una sindrome nota come TRALI (Transfusion related acute lung injury) caratterizzata da brividi, febbre, tosse non produttiva e dispnea.

Porpora post trasfusionale: raramente possono essere presenti specifici anticorpi anti-piastrine ad elevata attività che possono indurre una porpora post trasfusionale (PTP) caratterizzata da dispnea, rash, febbre, porpora generalizzata e trombocitopenia marcata.

Plasma quarantenate

Definizione

Il PFF-DR (Fresh Frozen Plasma-Donor Retested) è un plasma ottenuto dal frazionamento di sangue intero o da aferesi che viene validato solo in occasione di una successiva/successive conferma della negatività dei test di screening virologici di quel donatore. E' un metodo in grado di ridurre il rischio residuo di infezione virale ed aumentare così la sicurezza trasfusionale. L'unità di plasma rapidamente congelata entro 6 ore dalla donazione deve essere conservata a temperatura idonea, inferiore ai -30°, per un periodo (non meno di 112 giorni) sufficiente a coprire l'eventuale sierconversione (periodo finestra) dei virus testati.

Caratteristiche

Sono quelle del plasma fresco congelato.

Efficacia: non sembrano sussistere differenze sostanziali tra PFF-DR, PFF S/D (le linee guida dell'AFSS non operano alcuna distinzione).

Sicurezza infettivologica: La quarantena sembra ridurre il rischio residuo di trasmettere HIV, HCV e HBV di un fattore 10. Questo metodo non offre garanzie verso altre infezioni virali, come i sottotipi HIV e HCV, virus emergenti e non testati e verso i prioni.

Qualità: la quarantena non modifica la qualità del plasma in quanto, se correttamente conservato, il plasma mantiene tutte le proprietà del PFC.

Limiti metodica

La quarantena non elimina completamente il rischio di infezioni virali (da virus non tipizzati o da virus emergenti) ma ha il vantaggio di non avere effetti indesiderati sulla qualità del plasma.

La quarantena aveva sicuramente maggiore importanza quando i test di validazione erano solo sierologici e ha perso interesse dal momento in cui è stata introdotta la NAT (per evidente riduzione del periodo finestra). Attualmente, nell'era dei test di biologia molecolare, la quarantena potrebbe richiedere tempi più ridotti di stoccaggio per i virus HIV e HCV. La riduzione della zona finestra è invece limitata per il virus HBV.

La quarantena presuppone inoltre una accurata organizzazione del lavoro sia per quanto riguarda gli aspetti logistici che informatici anche per limitare l'eccesso di unità indisponibili per uso clinico.

Indicazioni, controindicazioni, effetti collaterali e dosi

Le stesse del PFC.

Vantaggi e svantaggi

Vantaggi: è un prodotto ampiamente sperimentato, con rischi e reazioni ben definiti, che ha una buona sicurezza virale che aumenta con la leucodeplezione prestorage, un margine terapeutico efficace, nessuna manipolazione industriale, è prodotto da singolo donatore, ha un volume fra i 220 ml. e i 600 ml. e un costo/ml. relativamente basso.

Svantaggi: richiede una buona organizzazione, sia logistica che informatica; il rischio residuo per virus emergenti o non testati permane; il prodotto non è standard e permangono i rischi immunologici propri del PFC.

Plasma trattato con solvente/detergente (plasma S/D)

Definizione, caratteristiche e limiti metodica

Il plasma trattato con solvente/detergente ha il vantaggio di essere cell free e di essere un

prodotto farmaceuticamente standardizzato.

Il trattamento con S/D prevede lo scongelamento delle singole unità che sono quindi sottoposte a filtrazione per rimuovere elementi e frammenti cellulari, la successiva costituzione di pool ed il trattamento con Tri(n-butyl)fosfato (TNBP) e Triton X-100. Successivamente il solvente ed il detergente sono rimossi con estrazione con olio, cromatografia idrofobica e filtrazione sterile. La dimensione dei pool varia per i diversi produttori.

La tecnologia S/D OCTAPLAS (Europa) o Plasmasafe (Italia) prevede pool di 380 litri, quella VITEX (USA) prevede pool molto più grossi, di 1.500 litri, mentre in Francia sono usati pool di 40 litri.

I diversi procedimenti industriali danno luogo a prodotti con caratteristiche simili, ma non identiche.

La metodica è efficace (riduzione 4-6 log) nei riguardi dei virus dotati di envelope (fra i quali HCV, HBV, HIV, WNV), ma non verso quelli non dotati di envelope. I lotti prodotti in Europa sono testati per la contaminazione con HAV e Parvovirus B19.

La metodica non è attiva verso i prioni. La metodica provoca una riduzione dei fattori (riduzione fino al 28% del FVIII) e degli inibitori della coagulazione, rilevante in particolar modo per quanto riguarda Proteina S, Inibitore della plasmina e¹ antitripsina.

La proteina clivante il VWF è presente in dosi fisiologiche.

Con la metodica di produzione VITEX (USA) la riduzione di PS è molto marcata.

In alcuni lotti prodotti in Italia con la metodica Octaplas il dosaggio della PS libera è risultata superiore a 0.50 UI/ml.

I multimeri ad alto peso del VWF sono ridotti.

Il contenuto dei fattori della coagulazione è costante nei diversi lotti e non c'è variabilità tra le singole unità.

La produzione in pool è potenzialmente in grado di ridurre la concentrazione di eventuali allergeni e di eventuali anticorpi, inclusi quelli antileucocitari, presenti in singole donazioni e ridurre la frequenza e/o gravità di reazioni allergiche e di TRALI.

La produzione in pool è potenzialmente in grado di moltiplicare l'infettività di agenti non inattivabili (prioni, virus non dotati di envelope) presenti in singole donazioni.

E' possibile la produzione di pool di plasma S/D composti di donazioni opportunamente miscelate per essere trasfuse senza la necessità di rispettare la compatibilità AB0 (Uniplas).

Indicazioni

Le indicazioni del plasma S/D sono le stesse del plasma fresco congelato. Le modalità di somministrazione riportate sulla scheda tecnica del prodotto limitano la trasfondibilità dello stesso a non più di un'ora dallo scongelamento. Uno studio recente, che ha valutato l'effetto della conservazione a +4°C di plasma S/D, conclude che può essere conservato per più giorni senza una significativa riduzione dell'attività dei fattori della coagulazione.

Controindicazioni

Le controindicazioni sono le stesse del plasma fresco congelato. L'uso del plasma S/D (metodica americana, non in commercio in Italia) è stato controindicato dalla FDA nei casi di trapianto epatico e nei pazienti coagulopatici con malattia epatica severa. Non è indicato per la correzione dell'iperfibrinolisi causata da deficit dell'inibitore della plasmina. Anche con la metodica europea l'uso del plasma S/D quando sia necessario trasfondere grandi quantità di plasma (trapianti epatici, regimi di plasma-exchange intensivi) va valutato attentamente caso per caso ed è necessario un monitoraggio mirato dell'equilibrio coagulativo (vedi effetti indesiderati).

Dosi

La posologia è la stessa del plasma fresco congelato corretta in base al decremento dei fattori della coagulazione (28%).

Effetti indesiderati

Oltre agli effetti descritti per il plasma fresco congelato, sono stati descritti casi di emorragia e/o trombosi venose profonde in soggetti epatopatici in corso di trapianto epatico e affetti da microangiopatia trombotica sottoposti a plasma-exchange.

Questi effetti sono stati attribuiti alla carenza di inibitori della coagulazione (Proteina S, inibitore della plasmina e ?1 antitripsina). La riduzione di tali fattori è minore con la metodica europea, ma sono segnalati anche in casistiche che utilizzavano il plasma S/D europeo.

Plasma S/D trattato con la metodica francese ha provocato iperfosfatemia durante il trattamento e tale metodica è stata recentemente modificata per ridurre tale rischio.

Plasma trattato con blu di metilene e fotoinattivazione (MB plasma)

Definizione, caratteristiche e limiti metodica

Il processo di fotoinattivazione virale del plasma con blu di metilene si applica a unità singole di plasma fresco congelato da sangue intero o aferesi, ed è efficace (fattore di riduzione Log10 compreso fra 4 e 6) nell'inattivazione dei virus dotati di envelope (fra i quali HCV, HBV, HIV, WNV) e anche di alcuni virus non dotati di envelope, mentre in altri casi (quali HAV e Parvovirus B19) è inefficace. Il metodo non è efficace verso i prioni. Il processo consiste nell'introduzione in condizioni sterili di dosi micromolari di blu di metilene nella sacca originale, in una fase di incubazione e nella successiva esposizione a luce visibile bianca in condizioni controllate relativamente a durata, temperatura e dose di irradiazione.

Il processo può essere effettuato industrialmente (dopo scongelamento in condizioni controllate della sacca originale), o presso le strutture trasfusionali. Il metodo provoca una riduzione dei fattori e degli inibitori della coagulazione in proporzioni diverse: da circa il 30% di riduzione del fibrinogeno e del FVIII, al 25% del FXI e a circa il 3% dell'antitrombina III.

Il decremento osservato abitualmente non è tale da scendere al di sotto del limite minimo del range terapeutico efficace del prodotto finito.

Della riduzione va tuttavia tenuto conto nel determinare la dose del trattamento (vedi oltre).

Il blu di metilene residuo, avendo affinità molto bassa con le proteine plasmatiche, può eventualmente essere rimosso al 90% circa con un apposito filtro, che non riduce ulteriormente i fattori e gli inibitori della coagulazione.

Indicazioni

Le indicazioni e le modalità di somministrazione del MB plasma sono le stesse del plasma fresco congelato. Uno studio prospettico policentrico su pazienti con TTP trattati con plasmaexchange, riporta un aumento del rischio di progressione della malattia nel braccio trattato con plasma MB.

Controindicazioni

Nei casi sottoindicati l'utilizzo è attualmente controindicato o va effettuato utilizzando l'apposito filtro: donne in gravidanza ed in allattamento; prematuri, neonati e trasfusioni intrauterine; pazienti con grave insufficienza renale; pazienti con metaemoglobinemia associata a carenza di G6PD; pazienti con carenza congenita di G6PD.

Dosi

La posologia è la stessa del plasma fresco congelato corretta del 20-25% per tener conto del decremento dei fattori e degli inibitori della coagulazione.

Effetti indesiderati

Oltre agli effetti descritti per il plasma fresco congelato, il MB plasma alle dosi utilizzate nella pratica clinica corrente non presenta abitualmente effetti indesiderati legati al contenuto di blu di metilene.

In trattamenti subcronici in animali di laboratorio con MB ad alte dosi per via orale si è osservato unicamente un incremento dose-dipendente della metaemoglobina.

Inoltre, non può essere escluso un danno genetico in considerazione della natura di

mutageno del MB. Tali effetti indesiderati, sebbene poco probabili alle dosi abitualmente usate, sono teoricamente osservabili anche con il trattamento con MB plasma; possono essere minimizzati dall'utilizzo del filtro, ma neppure in questo caso possono essere totalmente esclusi.

Uso clinico del plasma nel neonato

Le indicazioni all'uso clinico del plasma sono le stesse di quelle dell'adulto anche se occorre tener presente che:

- il neonato è un paziente con una lunga aspettativa di vita e quindi eventuali effetti collaterali acquistano un peso maggiore. Pertanto indicazioni e controindicazioni all'uso del plasma sono subordinate all'attenta valutazione di ogni caso clinico;
- l'emostasi neonatale presenta caratteristiche diverse rispetto a quella dell'adulto. La valutazione dei test coagulativi deve pertanto essere definita in base allo scostamento da valori normali specificatamente calcolati sulla popolazione neonatale;
- nella letteratura e linee guida valutate, nei casi in cui il plasma è indicato, viene raccomandato in prima istanza l'uso di quello inattivato o quarantato, a meno che non sia prontamente disponibile e l'attesa di tale prodotto possa compromettere la risoluzione clinica del caso. Fa eccezione la precisa scelta del Regno Unito di utilizzare plasma MB per i nati dopo il 1996 (soggetti verosimilmente non esposti al rischio di BSE da catena alimentare).

Requisiti dell'emocomponente

Immunoematologiche: gruppo AB o compatibile con gli antigeni ABO del neonato.

Dose plasma: 10-20 ml/kg (vedi dosi PFC).

Dose crioprecipitato: 5 ml/kg.

Indicazioni

In presenza di riconosciuti deficit di fattori della coagulazione o PT e/o aPTT 1.5 v.n e in previsione di procedure invasive o rischio emorragico (pregressa emorragia periventricolare, paziente intubato);

CID: quando, pur essendo in corso la terapia della patologia scatenante la CID, vi è un sanguinamento acuto e PT o a PTT > 2 volte v. n., Crioprecipitato (se Fibrinogeno < 0.8-1.0 gr/l);

Insufficienza epatica acuta: Crioprecipitato (se Fibrinogeno < 0.8-1.0 gr/l) e Plasma fino al recupero della funzionalità epatica o al trapianto.

Coagulopatie congenite:

- in caso di non disponibilità del concentrato specifico (deficit di FV e FXI);
- in caso di sospetta coagulopatia congenita e la presenza di emorragia acuta non permette di attendere l'esito dei tests diagnostici;
- se il trattamento non può essere ritardato dall'attesa del concentrato specifico.

Cardiochirurgia: in presenza di alterati valori della coagulazione (PT o aPTT > 2 volte i v.n) dopo correzione del trattamento eparinico.

Deficit vit K: in corso di sanguinamento e insieme alla vit K e.v.

Nota: i tempi di coagulazione nel neonato sono più lunghi rispetto all'adulto, e quelli del neonato pretermine possono essere maggiormente allungati anche in assenza di patologie concomitanti.

Il campione di sangue per la misurazione dei tempi di coagulazione deve essere raccolto con materiale senza eparina (heparin-free) per assicurare che i valori di laboratorio siano attendibili.

Di seguito sono riassunte le indicazioni alla trasfusione di PFC con livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C.

CID con sanguinamento in atto.

Neonati con coagulopatia significativa e con le seguenti condizioni:

- rischio di sanguinamento (pretermine con EG 28 settimane e/o intubati con pregressa IVH di 48/72 ore);

- sottoposti a procedura invasiva.

Sanguinamento o procedura invasiva in concomitanza a deficit coagulativo vitamina K dipendente, o assenza di fattore specifico.

Deficit congeniti dei fattori della coagulazione in assenza di fattore specifico.

Controindicazioni

Per ripristino dei liquidi: l'uso di plasma come profilassi nei neonati pretermine non ne riduce la mortalità (34).

Come profilassi delle emorragie periventricolari (34).

Come profilassi in previsione di procedure invasive ed in assenza di riconosciuti deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione o PT e/o a PTT 1.5 v.n.

Profilassi di interventi cardiocirurgia in assenza di alterati parametri coagulativi.

PFC non deve essere utilizzato nel trattamento della policitemia, a meno che non sia presente una concomitante coagulopatia. Non è stato provato che il PFC arrechi benefici clinici se somministrato in pazienti con sepsi allo scopo di migliorare le funzioni immunitarie.

TRALI

Definizione e quadro clinico

Grave complicazione della trasfusione, potenzialmente fatale e che richiede supporto ventilatorio ed assistenza in reparti di rianimazione, derivante dall'interazione tra anticorpi antileucocitari e leucociti. I pazienti si presentano con dispnea, cianosi, ipossia e segni e sintomi di edema polmonare. Possono essere presenti anche febbre, ipotensione, riduzione della conta dei globuli bianchi e poi leucocitosi e i sintomi insorgono in genere precocemente (1-2 ore) e nella maggior parte dei casi entro le 6 ore.

Emocomponenti coinvolti

Tutti gli emocomponenti possono essere implicati e ci sono segnalazioni anche a carico di emoderivati (Ig). Nella maggior parte dei casi gli anticorpi antileucocitari provengono dal donatore.

Sono dimostrati casi in cui la patologia inizia a partire da lipidi biologicamente attivi che si generano nella conservazione di emocomponenti cellulari.

In molte occasioni, oltre all'interazione anticorpi-leucociti, sono necessarie condizioni predisponenti del paziente (chirurgia recente, cardiocirurgia, malattie ematologiche, altre cause di distress respiratorio concomitante). Gli anticorpi antileucocitari sono sia anti HLA (di classe I e II) sia antineutrofili.

I casi di TRALI sembrano essere tanto più frequenti quanto maggiore è la componente plasmatica dell'emocomponente trasfuso.

E' stato provato che più frequentemente questi anticorpi si trovano in donatori politrasfusi e nelle donne pluripare: all'atto pratico quest'ultima categoria sembra essere il serbatoio maggiore di anticorpi antileucocitari tra i donatori di sangue.

Prevenzione

Non esistono test di screening utilmente impiegabili. Per i componenti cellulari sono utilizzabili le tecniche per allontanare o ridurre il plasma dall'emocomponente.

Queste tecniche sono più facilmente utilizzabili quando incorporabili in uno step precoce di lavorazione (plts vs emazie).

Per la trasfusione di plasma sono possibili strategie basate sulla selezione dei donatori o sull'uso di prodotti diversi dal PFC. In Inghilterra, sulla base dei dati provenienti dal sistema di emovigilanza SHOT, si è ritenuto di iniziare una strategia di riduzione del rischio di TRALI escludendo dall'uso clinico il PFC proveniente da donatrici femmine.

E' possibile limitare questa esclusione anche alle sole donatrici pluripare ed ai donatori/trici politrasfusi.

E' possibile riservare l'uso di PFC "selezionato" ai pazienti con fattori di rischio.

Nessuna di queste strategie è stata ritenuta obbligatoria dagli esperti di una Consensus

Conference sulla TRALI svoltasi recentemente in Canada.

Prodotti derivanti da pool (plasma trattato con S/D) potrebbero essere teoricamente in grado di diluire eventuali anticorpi del singolo donatore/trice fino ad un titolo non pericoloso. Attualmente non sono disponibili dati che possano supportare in modo certo tale ipotesi che richiede comunque una qualche forma di verifica sul materiale da trattare o sul prodotto finito.

Considerazioni finali

Alla luce della letteratura e delle linee guida disponibili e di quanto sopra riportato, tenuto conto inoltre dei contenuti della raccomandazione del Consiglio d'Europa n. 11/2003 "Introduction of pathogen inactivation procedures for blood components" e della 11^a edizione della raccomandazione n. R (95) 15 del Comitato dei Ministri agli Stati membri "Preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti", si esprimono le seguenti considerazioni finali:

- l'uso clinico del plasma è basato su consolidate pratiche non sempre supportate da evidenze altrettanto solide
- la R (95) 15 11^a edizione, nel capitolo "Precauzioni d'uso", afferma che il plasma non deve essere utilizzato se sono disponibili prodotti alternativi sottoposti ad inattivazione virale;
- la raccomandazione del Consiglio d'Europa n. 11/2003 "Introduction of pathogen inactivation procedures for blood components" tuttavia riporta che:
 - gli standard attuali di sicurezza del plasma fresco congelato sono elevati;
 - il costo beneficio dei metodi di quarantena e/o inattivazione dei patogeni sull'incremento in termini di salute dei pazienti trasfusi non è stato ancora definito;
 - i metodi di inattivazione attualmente disponibili possono avere un impatto negativo sulla qualità degli emocomponenti trattati;
 - ciascuna metodica di incremento della sicurezza del plasma (quarantena e inattivazione) comporta specifici vantaggi e svantaggi derivanti da ipotesi da verificare nella realtà o da segnalazioni episodiche, tali da non poter considerare attualmente nessuna metodica preferibile ad un'altra. Il costo delle procedure di quarantena e/o inattivazione è elevato rispetto all'aumento di sicurezza ottenuto;
 - gli emocomponenti inattivati possono comportare imprevedibili eventi avversi a lungo termine;
 - la quarantena può comportare un impatto negativo sull'effettiva disponibilità degli emocomponenti e provocare un eccesso di unità indisponibili per uso clinico ed inoltre non influire sulla sicurezza relativa a malattie trasmissibili attualmente sconosciute o ritenute non influenti.
- Nell'adottare o meno determinati provvedimenti, gli elementi determinanti sono, più che le conoscenze disponibili ed evidenti, considerazioni di ordine economico, sociale, legale e di gestione del rischio.

(2006.14.1168)

102*

MICHELE ARCADIPANE, *direttore responsabile*

FRANCESCO CATALANO, *condirettore*

MELANIA LA COGNATA, *redattore*

Ufficio legislativo e legale della Regione Siciliana
Gazzetta Ufficiale della Regione