

Standard per i Laboratori di Immunoematologia di Riferimento (LIR) e di Biologia Molecolare (LBM)

1^a Edizione - 2021

Gruppo di redazione

Nicoletta Revelli, Cinzia Paccapelo, Roberta Parisi, Gabriella Spaltro, Luisa Stea e Francesca Truglio

Banca di Emocomponenti di Gruppi Rari della Regione Lombardia

Laboratorio di Immunoematologia

Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia

Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Serelina Coluzzi

Unità Operativa Semplice Immunoematologia Speciale

Unità Operativa Complessa Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Ospedale Umberto I Policlinico

Roma

Donatella Londero

Laboratorio di Immunoematologia e Distribuzione emocomponenti

Dipartimento di Medicina Trasfusionale Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

Presidio Ospedaliero Universitario S. Maria della Misericordia

Udine

Anna Quaglietta e Mariagrazia Amelia Sciarrotta

Unità Operativa Semplice Diagnostica Ematologica Integrata

Unità Operativa Complessa Medicina Trasfusionale - Ospedale Santo Spirito

Pescara

Simone Travali

Banca di Emocomponenti di Gruppi Rari della Regione Sicilia Servizio

Immunoematologia e Medicina Trasfusionale – Ragusa

A.S.P. n.7

Ragusa

Gruppo di verifica

Giorgio Gandini

UOC Medicina Trasfusionale – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Antonella Matteocci

Unità Operativa Semplice Produzione Interaziendale Emocomponenti ed Immunoematologia di II livello

Unità Operativa Complessa Medicina Trasfusionale e Cellule Staminali Azienda Ospedaliera San Camillo

Forlanini - Roma

Ivana Menichini

Responsabile del Sistema Qualità - Centro Nazionale Sangue - Roma

Gianluca Ubezio

Dipartimento Diagnostica della patologia e delle Cure ad alta complessità tecnologica - Medicina

Trasfusionale Ospedale Policlinico San Martino - Genova

Approvazione

Vincenzo De Angelis, Simonetta Pupella

Centro Nazionale Sangue (CNS) - Roma

Francesco Fiorin

Società Italiana di Medicina Trasfusionale e

Immunoematologia (SIMTI) - Roma

Prefazione

La disponibilità di sangue compatibile per pazienti che hanno sviluppato anticorpi verso antigeni eritrocitari ad alta incidenza o per pazienti con allo-immunizzazione complessa costituisce una vera sfida per il Sistema Trasfusionale.

La richiesta di sangue raro, soprattutto se a carattere di urgenza, costituisce il trigger per mettere in moto una serie di azioni, che non coinvolgono solo il servizio trasfusionale interessato ma si estendono ad altre organizzazioni nazionali, a volte internazionali, per rispondere al fabbisogno assistenziale spesso urgente ed assicurare al paziente la necessaria ed appropriata terapia trasfusionale.

Per facilitare il pronto reperimento di sangue raro, si sono costituiti nel tempo network nazionali e internazionali con la finalità di rendere operativi programmi per la creazione di panel di donatori di sangue con fenotipo raro per antigeni ad alta frequenza o per combinazione di antigeni, e per la istituzione di banche di unità congelate di concentrati eritrocitari con fenotipo.

Il consistente progressivo cambiamento della composizione etnica della popolazione italiana, determinato dalla globalizzazione e dall'aumento dei flussi migratori, ci pone di fronte alla necessità di costruire, anche nel nostro paese, un network nazionale di laboratori, inseriti nei servizi trasfusionali, che operi in modo omogeneo e basato su standard internazionali per l'effettuazione delle indagini immunoematologiche propedeutiche alla erogazione della terapia trasfusionale per pazienti con allo-immunizzazioni complesse.

Il Centro nazionale sangue, auspicando fortemente la costituzione del suddetto network, accoglie con favore la pubblicazione del presente documento, per l'essenziale ruolo propedeutico dello stesso ai fini dell'allineamento e della armonizzazione dei criteri, delle procedure e dei metodi diagnostici necessari per le attività di tipizzazione estesa dei donatori di sangue e per la risoluzione di casi immunoematologici complessi.

Vincenzo De Angelis

Direttore

Centro Nazionale Sangue (CNS)

La Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia è da sempre punto di riferimento in ambito nazionale per quanto riguarda gli standard applicabili all'organizzazione e alle attività che si svolgono all'interno dei Servizi trasfusionali. I presenti Standard vogliono essere un riferimento per le autorità competenti nel disegno, nell'ambito del territorio del nostro paese, di una rete di laboratori di riferimento di immunoematologia che garantiscano una diagnosi accurata e scientificamente valida in campo immunoematologico. Questo non vuol dire che all'interno dei Servizi trasfusionali non debba essere svolta una diagnosi di primo e secondo livello accurata che sia di guida nell'attività clinica, anzi, questo aspetto della Medicina Trasfusionale deve essere sempre di più consolidato all'interno dei nostri laboratori di immunoematologia. I Laboratori di riferimento di Immunoematologia e di Biologia Molecolare applicata all'Immunoematologia devono invece essere Laboratori specializzati nella diagnosi di casi particolarmente complessi che necessitano di tecniche particolari, di strumentazioni e di competenze che non sempre sono alla portata di tutti. Questi Standard dettano requisiti minimi di alto livello professionale per questo tipo di laboratori al di sotto dei quali difficilmente potrà essere riconosciuto un adeguato livello di competenza sia in ambito nazionale che internazionale. È e sarà sempre compito della Società Scientifica promuovere la cultura immunoematologica nelle strutture trasfusionali per mantenere alto il livello di competenza dei professionisti che vi lavorano.

Francesco Fiorin

Presidente

Società Italiana di Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia (SIMTI)

SOMMARIO

Prefazione	3
INTRODUZIONE	6
DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	6
STANDARD	10
1. ORGANIZZAZIONE	10
2. SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ.....	10
2.1 Documentabilità del Sistema di gestione per la qualità.....	11
2.2 Gestione dei documenti	11
2.2.1 Criteri generali.....	11
2.2.2 Gestione delle procedure gestionali/operative, delle specifiche e della modulistica	12
2.2.3 Gestione dei documenti di origine esterna.....	13
2.2.4 Gestione delle registrazioni	13
2.3 Risk management	13
2.4 Attività di qualificazione, convalida e change control.....	14
3. GESTIONE DELLE RISORSE.....	14
3.1 Risorse umane	14
3.1.1 Qualificazione del personale	14
3.1.2 Mantenimento e sviluppo delle competenze.....	15
3.2 Ambiente di lavoro	15
3.2.1 Caratteristiche degli ambienti	15
3.2.2 Gestione dei locali	15
3.2.3 Sicurezza dell'ambiente di lavoro.....	15
3.3 Apparecchiature	16
3.3.1 Criteri di scelta delle apparecchiature.....	16
3.3.2 Qualificazione delle apparecchiature	16
3.3.3 Gestione delle apparecchiature.....	17
3.3.4 Apparecchiature per la conservazione dei campioni biologici e dei materiali/reagenti	17
3.4 Sistemi gestionali informatizzati	18
3.5 Materiali	19
3.5.1 Criteri generali.....	19
3.5.2 Cellule rare, antisieri e reagenti da utilizzare per la risoluzione dei casi di immunizzazione complessa.....	19
3.6 Risorse scientifiche	19
4. APPROVVIGIONAMENTO E CONTROLLO DI BENI E SERVIZI	20
5. REPERTORIO DELLE PRESTAZIONI DIAGNOSTICHE DI LABORATORIO E INFORMAZIONE AGLI UTENTI.....	20
6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO	20
6.1 Indagini di immunoematologia	20
6.1.1 Numero di prestazioni effettuate	20
6.1.2 Procedure	21
6.1.3 Gestione delle discrepanze	21

6.1.4	Indagini di immunoematologia complessa	21
6.1.5	Identificazioni anticorpali	22
6.2	Indagini molecolari	22
6.2.1	Numero di prestazioni effettuate	22
6.2.2	Procedure	23
6.3	Metodi diagnostici	23
6.4	Controlli di qualità	23
6.4.1	Controlli di qualità interni	23
6.4.2	Valutazione esterna della qualità	24
6.5	Gestione delle emergenze	24
7.	IDENTIFICAZIONE E TRACCIABILITÀ	24
8.	MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ	24
8.1	Non conformità	25
8.2	Segnalazioni e reclami	25
8.3	Indicatori di controllo	25
8.4	Audit della qualità	25
8.5	Riesame del Sistema qualità	26
8.6	Azioni correttive e preventive	26
	BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUZIONE

I laboratori di immunoematologia di riferimento (LIR) sono laboratori ad elevata specializzazione, che eseguono indagini di immunoematologia nei casi di complessa immunizzazione eritrocitaria e piastrinica al fine di eseguire una corretta identificazione anticorpale e fornire consulenza in ambito trasfusionale e ostetrico.

I LIR possono svolgere anche la funzione di laboratori di riferimento per i test di biologia molecolare (LBM) in immunoematologia, ove previsto dalla organizzazione locale.

I suddetti laboratori sono presenti all'interno di Servizi Trasfusionali (ST) autorizzati e accreditati secondo quanto previsto dalla normativa nazionale vigente.

I LIR/LBM:

- forniscono consulenza in merito alle scelte trasfusionali nei pazienti con immunizzazione complessa (autoimmunizzazione, alloimmunizzazione multipla, associazione di autoimmunizzazione e alloimmunizzazione, immunizzazione verso antigeni ad elevata frequenza);
- effettuano indagini per la malattia emolitica fetoneonatale, reazioni trasfusionali emolitiche, interferenze da agenti terapeutici e conservanti, varianti antigeniche, deboli espressioni antigeniche e auto/alloimmunizzazione piastrinica.

I LIR/LBM operano a supporto dei ST per la soluzione di quadri discrepanti che non possono essere risolti in sierologia quali, ad esempio, l'identificazione delle varianti di antigeni debolmente espressi, la definizione degli antigeni gruppo-ematici per cui non vi è disponibilità dei relativi antisieri, la tipizzazione eritrocitaria e piastrinica su larga scala con lo scopo di identificare donatori a fenotipo raro.

DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

AC	Azione correttiva
AP	Azione preventiva
Audit della qualità	Esame sistematico indipendente e documentato finalizzato a stabilire se le attività svolte per la qualità ed i risultati ottenuti sono in accordo con quanto pianificato e se quanto predisposto viene attuato efficacemente e risulta idoneo al conseguimento degli obiettivi.
Azione correttiva	Azione finalizzata a prevenire il ripetersi di una situazione di non conformità rispetto ad uno standard specificato, mediante la rimozione della relativa causa.
Azione preventiva	Azione finalizzata a prevenire il verificarsi di una potenziale situazione di non conformità rispetto ad uno standard specificato o comunque di una situazione critica, mediante la rimozione della relativa causa.
Back-up	Operazione tesa a duplicare su differenti supporti le informazioni (siano esse dati o programmi) presenti nelle memorie di una stazione di lavoro o sui server di produzione, normalmente svolta con una periodicità stabilita.
Campionamento	Attività di prelievo o di costituzione di un campione.
Campionamento statistico	Modalità attraverso la quale viene selezionato un certo numero di output di un processo sui quali verificare alcune caratteristiche per verificare la adeguatezza del processo stesso.

Campione di riferimento per la taratura	Campione riconosciuto da un accordo internazionale inteso a definire, realizzare, conservare o riprodurre una unità, ovvero uno o più valori noti di una grandezza per trasmetterli per confronto ad altri strumenti di misurazione.
CSE	Cellule staminali emopoietiche
Controllo di processo	Attività di verifica delle variabili di un processo considerate critiche ai fini del corretto svolgimento delle attività e dunque della qualità degli output del processo stesso.
Convalida	Attestazione formale, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un processo / una procedura / un sistema / un metodo analitico, condotto/a entro determinati parametri, di fornire in modo riproducibile risultati rispondenti a requisiti specificati a priori.
Controllo Qualità interno	Insieme di attività finalizzate a minimizzare gli errori analitici e a promuovere l'attendibilità dei dati forniti da un laboratorio. Insieme delle procedure adottate da un laboratorio per stabilire in modo continuo se i risultati ottenuti in una serie di analisi siano sufficientemente affidabili da essere ritenuti validi e se vi siano tendenze associate con una certa variazione che possano essere rilevate prima che siano oltrepassati i limiti di qualità prefissati.
CQi	Controllo Qualità interno
Corresponsabilità	Responsabilità vincolante su una parte della attività.
Deviazione	Scostamento di una caratteristica rispetto a uno standard specificato.
DIR	Persona Responsabile del Servizio Trasfusionale
Documento prescrittivo	Regola o standard di riferimento da applicare nell'ambito di un'organizzazione, disponibile su supporto cartaceo, magnetico, elettronico o disco ottico, fotografico o campione <i>master</i> .
Emergenza organizzativa, emergenza tecnologica	Situazione "critica" imprevista, di tipo organizzativo o tecnologico, a cui l'organizzazione deve far fronte attivando risposte e soluzioni pronte ed efficaci al fine di garantire la sicurezza degli utenti e degli operatori, nonché la continuità del servizio secondo i livelli qualitativi definiti.
Gestione controllata dei cambiamenti (o change control)	Sistema documentato di riesame dei cambiamenti che potrebbero influenzare il livello di qualità delle prestazioni, o delle performance di sistemi, apparecchiature o processi, nonché di implementazione delle misure atte a garantire il contenimento dei rischi.
Incidente	Evento inatteso, correlato al processo trasfusionale, che può comportare un danno al donatore/paziente, non intenzionale e indesiderabile.
Indicatore di controllo	Strumento per la misurazione delle caratteristiche di un processo o di un prodotto/servizio.
LBM	Laboratorio di riferimento per i test di biologia molecolare
LIR	Laboratorio di immunoematologia di riferimento

Modulo, modulistica	Format standardizzato (su supporto cartaceo o elettronico) destinato a contenere dati o a registrare attività, adottato al fine di garantire omogeneità nella compilazione da parte del personale interessato.
NC	Non conformità
Non conformità	Scostamento di una caratteristica rispetto a uno standard specificato.
Pest control	Insieme delle operazioni finalizzate al controllo e alla limitazione degli insetti e dei danni che essi potrebbero causare in ambiente civile e industriale, partendo dal semplice utilizzo di prodotti pronto uso fino alla implementazione di piani di monitoraggio e lotta mirata all'infestante.
Procedura	Documento che definisce la sequenza di attività, le responsabilità e le modalità necessarie a regolamentare un processo o una attività a fronte di obiettivi prefissati. L'estensione ed il livello di dettaglio delle procedure possono differire in funzione del grado di complessità/articolazione dei processi/attività da esse regolamentate e dal livello di competenza del personale preposto alla loro applicazione.
Processo	Successione strutturata di attività finalizzate a produrre un risultato che ha valore per il cliente (interno o esterno) finale.
Proficiency test	Prove interlaboratorio, effettuate secondo programmi predeterminati ed utilizzate come strumento per l'assicurazione di qualità dei laboratori, al fine di documentare la riferibilità delle misurazioni, validare i metodi di prova, certificare i materiali di riferimento, valutare la competenza tecnica dei laboratori.
Qualificazione	Attestazione formale della capacità di una componente di un processo identificata come "critica" (in relazione alla qualità delle prestazioni, della sicurezza dei donatori/pazienti, della tutela dell'ambiente e degli operatori) di fornire prestazioni rispondenti a requisiti specificati.
Registrazione	Dato o informazione, riportato/a su supporto cartaceo, elettronico o magnetico, necessario/a a fornire evidenza del sistematico svolgimento delle attività previste e/o del soddisfacimento degli standard gestionali e operativi definiti da una organizzazione.
R-LIR/LBM	Responsabile del LIR/LBM
RQ	Responsabile della qualità
SGI	Sistema gestionale informatizzato
SGQ	Sistema di gestione per la qualità
Sistema di gestione per la qualità	Sistema di gestione per guidare e tenere sotto controllo un'organizzazione con riferimento alla qualità.
Sistema di monitoraggio della qualità	Griglia di valutazione degli aspetti rilevanti di un prodotto, di un servizio e dei processi, costituita da una rete di indicatori di misurazione finalizzata a fornire elementi utili a tenere sotto controllo le attività ed i risultati conseguiti e dunque ad identificare aree di criticità e ad attivare percorsi di miglioramento.

Sistema documentato	Insieme di documenti prescrittivi e registrazioni previsti dall'organizzazione al fine di comprovare le modalità di svolgimento di determinate attività in riferimento alla normativa vigente e agli standard applicabili.
Software	Applicazione informatica, cioè programma o serie di programmi, installata in un computer con lo scopo di rendere possibile una o più funzionalità.
Specifiche	Documento che descrive i criteri da rispettare per conformarsi alla norma di qualità prescritta.
ST	Servizio Trasfusionale
Taratura	L'insieme delle operazioni che stabiliscono, sotto condizioni specificate, le relazioni esistenti tra i valori indicati da una apparecchiatura o da un sistema di misurazione e quello determinato da uno standard di riferimento.
VEQ	Valutazione esterna della qualità

STANDARD

1. ORGANIZZAZIONE

- La Persona Responsabile del Servizio Trasfusionale (DIR) a cui LIR/LBM afferisce è responsabile:
 - della definizione degli indirizzi strategici, degli obiettivi e delle politiche da perseguire nell'ambito del laboratorio e della loro condivisione con tutto il personale operante nella Struttura;
 - della definizione della struttura organizzativa del laboratorio e delle responsabilità e dei livelli di autorità assegnati alle figure chiave;
 - della pianificazione dei processi che caratterizzano il laboratorio, compresi quelle inerenti alla gestione delle risorse umane e tecnologiche in essi impiegate;
 - della conformità dell'organizzazione del laboratorio ai requisiti definiti dalla normativa vigente e dagli standard di riferimento applicabili alle attività svolte dal LIR/LBM.
- La Responsabilità dei LIR/LBM è formalmente assegnata dal DIR ad un dirigente qualificato per tale ruolo in relazione alla formazione e all'esperienza pregressa acquisita. Il Responsabile del LIR possiede almeno cinque anni di esperienza documentata in immunoematologia. Qualora il LIR svolga anche la funzione di laboratorio di riferimento per i test di biologia molecolare, il suddetto Responsabile possiede inoltre un'esperienza documentata di almeno due anni in immunoematologia molecolare.
- Il Responsabile del LIR/LBM (R-LIR/LBM) è responsabile degli aspetti tecnici correlati ai processi analitici ed assicura che vengano sistematicamente applicati gli standard di qualità definiti e che vengano soddisfatte le aspettative degli utenti del laboratorio. Al R-LIR/LBM possono essere delegate specifiche attività inerenti ai processi del laboratorio, quali l'elaborazione delle procedure e la gestione delle risorse impiegate.
- Sono definiti, all'interno dei documenti che descrivono la struttura organizzativa del ST:
 - le responsabilità ed i livelli di autorità assegnati alle figure chiave del laboratorio e ai loro sostituti;
 - gli incarichi assegnati a ciascun soggetto operante nel laboratorio, sottoscritti dagli interessati, con particolare riferimento ad attività critiche quali:
 - l'effettuazione di indagini sierologiche nei casi di complessa immunizzazione;
 - l'effettuazione di indagini di biologia molecolare sui pazienti e sui donatori;
 - l'interpretazione dei risultati analitici e la gestione di anomalie/discrepanze dei risultati analitici rispetto ai valori di riferimento;
 - la refertazione;
 - la consulenza immunoematologica.
- È disponibile un registro contenente il deposito delle firme e delle sigle degli operatori impiegati presso il laboratorio.

2. SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ

- Presso il LIR/LBM è attuato un Sistema di gestione per la qualità (SGQ) appropriato rispetto alle finalità e al contesto dell'organizzazione, finalizzato a perseguire gli standard di qualità stabiliti per le prestazioni erogate e per le attività ad esse correlate.
- Il SGQ è conforme ai requisiti previsti dalla normativa vigente e agli standard organizzativi e professionali di riferimento disponibili e coinvolge tutto il personale operante nel LIR/LBM.
- Il LIR/LBM attiva meccanismi atti ad assicurare la corretta gestione ed il costante miglioramento nel tempo del SGQ.
- Il SGQ è attuato sotto la supervisione di un Responsabile della qualità (RQ) identificato dal DIR. Il RQ riferisce al DIR in merito alle prestazioni del sistema e alle opportunità di miglioramento.

2.1 Documentabilità del Sistema di gestione per la qualità

- Il SGQ è documentato. La documentazione include almeno:
 - la politica per la qualità e gli obiettivi definiti per il LIR/LBM;
 - i documenti che definiscono la struttura organizzativa del LIR/LBM;
 - il repertorio delle prestazioni del laboratorio ed i documenti informativi disponibili per l'utenza;
 - le procedure gestionali ed operative applicabili e la modulistica da impiegare;
 - la documentazione relativa alle analisi dei rischi effettuate, alle attività di qualificazione e di convalida, al controllo dei processi e alla gestione dei cambiamenti;
 - le registrazioni delle attività svolte, secondo quanto stabilito dalle procedure in vigore presso il laboratorio.
- I processi che influiscono sulla qualità delle prestazioni del LIR/LBM sono pianificati in conformità alla normativa vigente e attraverso procedure documentate, definite a fronte di adeguate analisi e valutazioni dei rischi e aggiornate nel tempo secondo quanto necessario.
- Le registrazioni che attestano il sistematico svolgimento delle attività previste e il soddisfacimento degli standard gestionali ed operativi definiti sono prodotte e mantenute in accordo con quanto stabilito dalla normativa vigente e dalle procedure definite dal ST. Le registrazioni:
 - consentono la rintracciabilità delle indagini immunoematologiche eseguite sui donatori e sui pazienti;
 - comprendono sempre le evidenze:
 - dello svolgimento di attività identificate come critiche in relazione alla qualità delle prestazioni del laboratorio;
 - dello svolgimento di attività di verifica/controllo/monitoraggio, analisi e valutazione della qualità del servizio erogato e dei processi/attività correlati;
 - delle decisioni assunte dal personale designato in merito ad elementi critici relativi alla qualità del servizio (ad esempio: validazione delle sedute analitiche, convalida dei metodi diagnostici, qualificazione delle componenti critiche dei processi, trattamento delle non conformità rilevate, avvio di azioni preventive o correttive).

2.2 Gestione dei documenti

2.2.1 Criteri generali

- La documentazione può essere prodotta dal LIR/LBM indifferentemente su supporti cartacei o digitali. A prescindere dal tipo di supporto utilizzato, sono rispettati i criteri stabiliti dalla normativa vigente riguardo alla identificazione, emissione, revisione e diffusione dei documenti.
- Tutti i documenti sono gestiti secondo procedure scritte, sotto la responsabilità del RQ.
- I documenti sono mantenuti in luoghi e/o tramite sistemi atti a garantire la loro corretta conservazione nel tempo e l'agevole accesso al solo personale autorizzato.
- I dati sensibili sono gestiti in modo da garantire la loro integrità, la riservatezza e il diritto all'oblio, nel rispetto di quanto previsto dalla normativa vigente.
- Il personale del LIR/LBM coinvolto nei diversi processi dispone delle credenziali di accesso al sistema documentale e delle istruzioni per l'utilizzo e la consultazione dei documenti.

2.2.2 Gestione delle procedure gestionali/operative, delle specifiche e della modulistica

- Presso LIR/LBM sono disponibili per tutto il personale coinvolto nei processi/attività:
 - le procedure che descrivono le attività previste nell'ambito dei processi operativi e gestionali;
 - le specifiche che definiscono gli standard di riferimento per lo svolgimento delle attività;
 - la modulistica da impiegare.
- Le procedure, le specifiche e gli altri documenti di riferimento in vigore presso il laboratorio, nonché i moduli da impiegare, sono riportati in appositi elenchi, mantenuti aggiornati dal RQ.
- Per ogni passaggio critico dei processi, le procedure definiscono in modo chiaro le responsabilità, le modalità operative da adottare, le attività di controllo previste e le registrazioni da produrre.
- Le procedure, le specifiche ed i moduli vengono elaborati, verificati ed approvati da personale competente ed autorizzato, incaricato dal R-LIR/LBM o dal DIR, in conformità a quanto previsto dal SGQ dell'organizzazione.
- Ogni procedura/specifica/modulo è identificata/o in maniera univoca attraverso un codice.
- Ogni procedura è caratterizzata da una struttura comprendente almeno i seguenti campi:
 - dati identificativi del documento (Struttura emittente, titolo, codice univoco);
 - soggetti coinvolti nell'iter di emissione (elaborazione, verifica, approvazione) del documento;
 - revisione e data di approvazione;
 - scopo e campo di applicazione;
 - definizioni/acronimi;
 - attività previste nell'ambito del processo regolamentato e relative responsabilità;
 - elenco dei documenti collegati alla procedura;
 - riferimenti normativi e/o bibliografici;
 - eventuali parole chiave.
- Ogni procedura è chiaramente correlabile ad una preliminare analisi e valutazione dei rischi effettuata da personale competente ed autorizzato, incaricato dal R-LIR/LBM o dal DIR.
- La revisione di una procedura/specifica può essere determinata da una modifica delle condizioni di lavoro (cambiamenti di natura normativa, tecnologica, organizzativa o operativa), a seguito dell'effettuazione di appropriate analisi tecnico-scientifiche e/o organizzative. Data e responsabilità della revisione sono documentate. Le parti modificate di una procedura/specifica sono messe in evidenza.
- Per ogni procedura/specifica/modulo è formalmente definita la data di entrata in vigore.
- Sono documentati l'informazione/l'addestramento del personale a fronte dell'introduzione di nuove procedure/specifiche o della revisione di quelle esistenti.
- I documenti vengono verificati almeno ogni 2 anni al fine di accertarne l'adeguatezza e di valutare la necessità di una loro revisione. La verifica e le azioni conseguenti sono documentate.
- Eventuali copie delle procedure/specifiche stampate dai singoli operatori, e dunque "non controllate", vengono rimosse dai luoghi di lavoro in caso di revisione dei documenti, sotto la responsabilità del RQ.
- I documenti non validi e/o superati vengono eliminati o, qualora sia necessario conservarli, sono opportunamente identificati con la dicitura "superato", al fine di prevenirne l'utilizzo involontario.

2.2.3 Gestione dei documenti di origine esterna

- Il LIR/LBM adotta sistemi atti ad assicurare il costante reperimento dei documenti di origine esterna necessari per lo svolgimento delle attività, nonché la loro diffusione al personale interessato.
- Le schede tecniche dei materiali/reagenti sono conservate per un periodo non inferiore a quello di utilizzo degli stessi.
- Il RQ rende disponibile al personale di laboratorio le schede di sicurezza delle sostanze pericolose (es. reagenti).
- I manuali per l'uso e la manutenzione ricevuti dalle ditte fornitrici a corredo delle apparecchiature impiegate dal laboratorio sono conservati fino alla dismissione delle stesse e sono facilmente accessibili al personale.

2.2.4 Gestione delle registrazioni

- Ogni registrazione prodotta dal LIR/LBM:
 - garantisce la tracciabilità dello svolgimento di ogni fase di lavoro critica e consente l'identificazione dell'operatore che ha svolto le attività;
 - è prodotta, in tutti i casi in cui sia possibile, contestualmente alle attività svolte;
 - è univocamente identificabile, leggibile e accessibile ai soggetti interessati;
 - se prodotta manualmente, è redatta in modo chiaro e con mezzi indelebili e, in caso di correzioni, consente la tracciabilità della registrazione originale, l'identificazione del soggetto che ha apportato la modifica e la data della modifica, nonché la documentazione, ove applicabile, del motivo della correzione;
 - è protetta da accessi accidentali o non autorizzati;
 - è messa a disposizione dell'utente o di enti esterni aventi diritto, ove richiesta;
 - se prodotta attraverso un modulo, prevede la barratura degli eventuali spazi non compilati dello stesso.
- Il LIR/LBM adotta meccanismi atti a garantire la preservazione dell'integrità delle registrazioni critiche per tutto il periodo di conservazione previsto dalla normativa vigente, anche attraverso attività di regolare back-up tramite mezzi fisici ed elettronici che escludono l'impiego di supporti rimovibili.
- I dati anagrafici, clinici e di laboratorio relativi ai pazienti e ai donatori sono registrati, aggiornati e gestiti nel rispetto delle misure di sicurezza previste dalla normativa vigente, a cura di personale incaricato del trattamento dei dati personali e adeguatamente formato in materia di protezione degli stessi.
- Le registrazioni che il LIR/LBM si impegna a produrre e a conservare per periodi di tempo stabiliti sono riportate in appositi elenchi, predisposti e aggiornati dal RQ, che ne indicano il periodo di conservazione previsto, il luogo di archiviazione e la funzione responsabile della conservazione.

2.3 Risk management

- Il LIR/LBM, in accordo con le procedure definite dal ST a cui esso afferisce, adotta un programma di gestione del rischio ed applica metodologie sistematiche atte a consentire la corretta identificazione, analisi e valutazione dei rischi associati ad ogni processo.
- Le attività di analisi e valutazione dei rischi sono svolte da personale competente e adeguatamente formato sulle metodologie e tecniche da applicare.
- In relazione ai risultati delle analisi e valutazioni, sono identificate e documentate le azioni da svolgere.

2.4 Attività di qualificazione, convalida e change control

In accordo con quanto definito dalle procedure definite dal ST a cui il LIR/LBM afferisce:

- Vengono svolte le attività di convalida e di qualificazione previste dalla normativa vigente al fine di garantire che i processi, i metodi diagnostici ed i sistemi gestionali informatizzati (SGI) che hanno influenza sulla qualità delle prestazioni analitiche e delle attività correlate, nonché le componenti critiche che li caratterizzano (ambienti, impianti, apparecchiature), siano valutati, preliminarmente e a fronte di modifiche, al fine di accertarne la adeguatezza.
- È adottato un sistema documentato per la gestione controllata dei cambiamenti (“change control”) da introdurre nei processi/attività e nei SGI che li supportano, che possono significativamente influenzare il livello di qualità delle prestazioni analitiche erogate, nonché la disponibilità, integrità e tracciabilità dei relativi dati. L’impatto di tali cambiamenti viene preliminarmente valutato, sulla base di appropriate analisi dei rischi e di evidenze tecnico-scientifiche, e sono definite le attività da svolgere prima della loro implementazione.
- Le attività di qualificazione, convalida e change control sono svolte da personale competente e adeguatamente formato sulle metodologie e tecniche da applicare.

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.1 Risorse umane

- Il R-LIR/LBM è responsabile:
 - della identificazione del numero di operatori necessari allo svolgimento delle attività del laboratorio, in relazione alla tipologia e ai volumi delle prestazioni erogate, nonché della elaborazione della relativa proposta al DIR;
 - della definizione dei requisiti e delle specifiche competenze tecniche e gestionali necessarie per ogni figura professionale operante nel laboratorio;
 - della acquisizione, dell’aggiornamento e della verifica delle competenze di ogni operatore impiegato nel laboratorio;
 - dello sviluppo della consapevolezza in ogni operatore dell’importanza del proprio contributo ai fini del perseguimento degli obiettivi definiti dal DIR e delle implicazioni derivanti dalla non sistematica/puntuale applicazione delle procedure in vigore.

3.1.1 Qualificazione del personale

In accordo con quanto stabilito dalle procedure definite dal ST:

- Ogni operatore in dotazione al LIR/LBM è qualificato per grado di istruzione, formazione e/o esperienza, in relazione ai ruoli attribuiti e alle attività assegnate.
- È adottato un sistema documentato per l’inserimento del personale di nuova acquisizione, o per il quale sia previsto un cambio di ruolo nell’ambito del LIR/LBM o un reinserimento dopo una assenza prolungata, al fine di garantire un addestramento adeguato prima dell’avvio alla attività lavorativa in maniera autonoma.
- Sono documentate le attività di addestramento svolte ai fini dell’inserimento e la verifica della loro efficacia.

3.1.2 Mantenimento e sviluppo delle competenze

In accordo con quanto stabilito dalle procedure definite dal ST:

- È adottato un sistema documentato per la valutazione periodica del mantenimento delle competenze necessarie per il personale che svolge attività che influiscono sulla qualità delle prestazioni erogate dal LIR/LBM, in relazione ai ruoli attribuiti e alle attività assegnate.
- Le competenze professionali di ciascun operatore sono valutate almeno una volta all'anno tramite la partecipazione ad almeno un esercizio di VEQ o altra metodologia di verifica stabilita dal R-LIR/LBM.
- Sono identificati sistematicamente i bisogni formativi del personale impiegato presso il LIR/LBM e sono pianificati interventi di formazione atti a garantire il mantenimento ed il costante aggiornamento e sviluppo delle competenze.
- Le attività di formazione svolte per ogni operatore, compresa la verifica della loro efficacia, sono documentate.

3.2 Ambiente di lavoro

3.2.1 Caratteristiche degli ambienti

- Il LIR/LBM utilizza locali idonei all'uso previsto, atti a consentire lo svolgimento sicuro ed agevole delle diverse attività.
- Le aree destinate alle attività di laboratorio sono commisurate alle tipologie e ai volumi delle prestazioni erogate, sono chiaramente identificabili in relazione alla loro destinazione d'uso e sono accessibili solo a personale autorizzato.
- Sono individuati spazi adeguati per la conservazione dei campioni biologici e dei materiali/reagenti.
- Sono adottati accorgimenti atti a proteggere eventuali strumenti sensibili da vibrazioni, interferenze elettriche, estremi termici o umidità.
- Le aree destinate alle attività di laboratorio e gli impianti che influiscono sulla qualità delle prestazioni e sulla sicurezza degli operatori e dell'ambiente sono qualificati prima dell'uso e a fronte di modifiche rilevanti, in relazione allo specifico uso previsto, e sono verificati ad intervalli regolari al fine di valutare il mantenimento del loro stato di qualificazione.

3.2.2 Gestione dei locali

In accordo con quanto stabilito dalle procedure definite dal ST, è attuato un sistema documentato per la gestione delle aree destinate alle attività di laboratorio, basato su adeguate analisi e valutazioni dei rischi e volto a definire le misure da adottare per le attività di controllo, manutenzione, pulizia/sanificazione e controllo degli agenti infestanti (pest control).

3.2.3 Sicurezza dell'ambiente di lavoro

In accordo con quanto previsto dai livelli organizzativi sovraordinati e dalla normativa vigente applicabile in materia, il LIR/LBM:

- Attua sistemi atti ad assicurare lo svolgimento delle attività in condizioni ambientali sicure.
- Dispone di regolamenti volti a garantire la tutela della salute di operatori e visitatori.
- Attua un monitoraggio sistematico della conformità degli ambienti alla normativa vigente e agli standard definiti in relazione alla sicurezza biologica e chimica.
- Applica procedure atte a garantire che materiale biologico venga maneggiato e smaltito in modo tale da ridurre al minimo il rischio di esposizione umana ad agenti infettivi.

3.3 Apparecchiature

3.3.1 Criteri di scelta delle apparecchiature

- Le apparecchiature da acquisire vengono selezionate in relazione a criteri definiti, con particolare riferimento:
 - alla conformità alla normativa vigente;
 - alla specificità d'uso;
 - alla presenza di caratteristiche che assicurino la qualità delle prestazioni e il massimo grado di sicurezza per gli operatori;
 - al grado di innovazione;
 - alla adeguatezza rispetto al sito di utilizzo previsto e al sistema delle utenze di supporto disponibile;
 - alla produttività.

3.3.2 Qualificazione delle apparecchiature

- Le apparecchiature impiegate nel LIR/LBM, qualora identificate come critiche in relazione al conseguimento dei risultati attesi per i processi analitici, sono preventivamente qualificate, allo scopo di comprovare la loro capacità di fornire prestazioni conformi agli standard prestabiliti. Le apparecchiature da qualificare comprendono almeno:
 - centrifughe;
 - pipette automatiche;
 - lavatori per micropiastre;
 - lettori OD;
 - analizzatori automatici;
 - frigoriferi;
 - congelatori;
 - termostati a secco;
 - bagno termostato.
- L'iter di qualificazione delle apparecchiature prevede le fasi stabilite dalla normativa vigente e dalle linee guida disponibili ed è documentato.
- La qualificazione delle apparecchiature è svolta dai soggetti incaricati dal R-LIR/LBM, con il supporto dell'installatore o di tecnici aziendali o esterni qualificati.
- Il rilascio per l'uso delle apparecchiature, a cura di soggetti autorizzati, è documentato e avviene solo a seguito delle attività di qualificazione svolte.
- Le apparecchiature che subiscono riparazioni o aggiornamenti sono oggetto di controlli finalizzati ad accertare la rispondenza, a seguito degli interventi, ai requisiti specificati in sede di qualificazione.

3.3.3 Gestione delle apparecchiature

- In accordo con quanto stabilito dalle procedure definite dal ST, il LIR/LBM adotta un sistema documentato per la gestione controllata delle apparecchiature, che comprende:
 - i criteri per l'identificazione univoca e l'inserimento in appositi inventari tecnici;
 - le attività programmate di verifica previste dalla normativa vigente e dalle procedure aziendali;
 - le attività periodiche di controllo dello stato di taratura, ove applicabili, atte a garantire che i risultati delle indagini immunoematologiche siano precisi e affidabili e da svolgere attraverso attrezzature e materiali riferiti a standard metrologici certificati;
 - le attività di manutenzione ordinaria (compresa la pulizia/sanificazione), da svolgere a cura del personale del laboratorio in riferimento a specifici piani che definiscono modalità e tempi in base alle schede tecniche a corredo delle apparecchiature;
 - la sorveglianza sulle attività periodiche di controllo svolte da soggetti esterni al laboratorio;
 - le soluzioni adottate al fine di rendere riconoscibile lo stato di controllo e di utilizzabilità delle apparecchiature;
 - le attività da svolgere in caso di guasti o malfunzionamenti, compreso il controllo finale della rispondenza ai requisiti specificati in sede di qualificazione, e le relative modalità di registrazione;
 - le responsabilità e le modalità per il rilascio per l'uso, a seguito delle attività di manutenzione e controllo effettuate, a cura di personale autorizzato.
- I piani di controllo definiscono sempre la frequenza dei controlli, i metodi adottati, i criteri di accettazione e le azioni da intraprendere in caso di risultati non soddisfacenti.
- Per ogni apparecchiatura, sono disponibili manuali e/o istruzioni per l'uso.
- È disponibile la documentazione atta a ricostruire la storia di ogni apparecchiatura in dotazione al LIR/LBM, dal momento della messa in uso fino alla dismissione, in conformità alla normativa vigente.

3.3.4 Apparecchiature per la conservazione dei campioni biologici e dei materiali/reagenti

- Le apparecchiature (frigoriferi, congelatori) impiegate per la conservazione dei campioni biologici e dei materiali/reagenti sono preventivamente qualificate e gestite come le altre apparecchiature in uso presso il LIR/LBM.
- Le apparecchiature sono dotate di un sistema di controllo e di registrazione della temperatura di esercizio, nonché di allarme visivo e acustico per la segnalazione di escursioni anomale rispetto ai range definiti, remotizzato qualora esse siano ubicate in locali o zone non presidiate da personale del laboratorio. Gli allarmi sono impostati in modo tale da attivarsi consentendo un tempo sufficiente per intraprendere azioni adeguate prima che campioni biologici e/o materiali/reagenti raggiungano condizioni inaccettabili per il loro utilizzo. La corretta funzionalità degli allarmi è regolarmente verificata. La attivazione di un allarme prevede un'indagine immediata e una azione correttiva appropriata.
- È disponibile un piano di emergenza per lo spostamento dei campioni e dei materiali/reagenti in caso di apparecchiature malfunzionanti.

3.4 Sistemi gestionali informatizzati

- I software dei SGI impiegati dal LIR/LBM:
 - sono conformi ai requisiti previsti dalla normativa vigente;
 - consentono la visualizzazione e la verifica dei dati prima della loro conferma;
 - garantiscono funzioni di alert e di blocco in caso di esiti discrepanti rispetto ai dati storici relativi ai donatori/pazienti;
 - sono convalidati, a seguito di preliminare analisi e valutazione dei rischi, a fronte di requisiti specificati in riferimento a procedure conformi alla normativa vigente, prima di essere introdotti e a seguito di modifiche rilevanti;
 - sono sottoposti a controlli regolari di affidabilità e ad interventi di manutenzione periodica al fine di garantire il mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti.
- Le infrastrutture informatiche che permettono il funzionamento dei software dei SGI (ad es. server che eseguono le applicazioni, apparecchiature di memorizzazione che custodiscono dati e database, sistemi di back-up e/o di archiviazione dei dati, stampanti) sono qualificate prima dell'uso a fronte di requisiti specificati e sono sottoposte ad attività di manutenzione periodica e a controlli regolari di affidabilità finalizzati ad accertarne la adeguatezza ed il corretto funzionamento.
- Qualsiasi modifica introdotta al software e alle infrastrutture informatiche che li supportano è gestita in base a procedure di change control e prevede l'adeguamento delle procedure operative per l'uso del sistema. La responsabilità della decisione in merito alla necessità di una riconvalida del software a seguito di una modifica spetta al DIR, previa consultazione del R-LIR/LBM e del RQ.
- Sono disponibili per gli operatori manuali per l'uso e la manutenzione dei SGI impiegati.
- Sono adottati meccanismi atti a prevenire l'uso non autorizzato dei SGI, attraverso una specifica gerarchia di accesso alle funzioni definita in relazione ai ruoli e alle responsabilità assegnate al personale. Le credenziali di accesso sono modificate a cadenze predefinite.
- I dati critici inseriti manualmente nei SGI sono sottoposti a specifici controlli di accuratezza, attraverso modalità elettroniche o verifiche a cura di un secondo operatore. Tali controlli sono pianificati a fronte di una analisi e valutazione dei rischi associati ad eventuali errori di inserimento dei dati e sono tracciati.
- I SGI garantiscono la tracciabilità degli operatori che inseriscono o modificano i dati.
- Il LIR/LBM garantisce la preservazione dell'integrità dei dati critici per tutto il periodo di conservazione previsto dalla normativa vigente e la possibilità di ottenere copie stampate dei dati memorizzati elettronicamente.
- Tutti gli incidenti occorsi durante l'utilizzo dei SGI sono documentati, analizzati e verificati da personale autorizzato.
- Il rapporto con eventuali terzi che forniscono software o infrastrutture informatiche, o che erogano servizi correlati (installazione, configurazione, manutenzione, modifica, elaborazione/conservazione di dati, etc.), è regolato da specifici accordi formalizzati che definiscono in modo chiaro le responsabilità ed i reciproci impegni.
- É adottato un sistema documentato per lo svolgimento delle attività qualora i SGI non siano utilizzabili.

3.5 Materiali

3.5.1 Criteri generali

In accordo con quanto stabilito dalle procedure definite dal ST:

- Il LIR/LBM garantisce l'utilizzo di materiali e reagenti conformi alla normativa vigente e dedicati allo specifico impiego.
- Per tali materiali e reagenti sono disponibili documenti che ne definiscono le specifiche qualitative, approvati da personale autorizzato.
- È adottato un sistema documentato per il controllo dei materiali/reagenti, comprese le relative attività di campionamento, e per il loro rilascio per l'uso a cura di personale autorizzato. Le attività di controllo, il relativo esito e la gestione di eventuali non conformità sono documentati.
- Il numero di lotto e la scadenza dei materiali e dei reagenti sono registrati.
- Il LIR/LBM adotta un sistema documentato per lo stoccaggio dei materiali e dei reagenti impiegati, atto a garantire la conservazione in condizioni controllate e la rotazione delle scorte.
- I materiali ed i reagenti difettosi, scaduti o comunque non utilizzabili sono segregati in aree dedicate.
- Lo stato dei materiali (in quarantena, rilasciati per l'uso, scartati) è chiaramente identificabile.
- Ove applicabile, la data di apertura e/o di preparazione e la data di scadenza dei materiali e dei reagenti sono indicate sulla confezione.

3.5.2 Cellule rare, antisieri e reagenti da utilizzare per la risoluzione dei casi di immunizzazione complessa

- Il LIR dispone di più pannelli eritrocitari in fase liquida e/o di cellule a fenotipo raro (in fase liquida o congelata) per l'esecuzione di pannelli mirati con cellule selezionate nei casi di complessa immunizzazione.
- Il LIR dispone di antisieri tipizzanti, commerciali (di diversi fabbricanti) o non commerciali, per antigeni comuni e rari per l'esecuzione delle tipizzazioni eritrocitarie sui pazienti e per la conferma di quelle sui donatori a fenotipo raro.
- Il LIR dispone di tecnologie, reagenti e kit commerciali o "home-made" per la risoluzione di casi di complessa immunizzazione, quali:
 - tecnologie a diverse sensibilità (gel/microcolonna e fase solida) per incrementare la reattività anticorpale;
 - additivi a bassa forza ionica (PEG, LISS, etc.) per aumentare la reazione antigene-anticorpo;
 - enzimi per il trattamento delle emazie testo (ficina, papaina, tripsina, alfa-chimotripsina, pronase, ecc.) per incrementare la reattività degli anticorpi dei sistemi RH, P, I, JK, LEWIS e annullare o indebolire quella di altri anticorpi, in particolare quelli dei sistemi FY ed MNS;
 - reagenti tiolici come DTT, ZZAP e cloroquina per denaturare alcuni sistemi antigenici;
 - kit commerciali per l'eluizione di anticorpi dagli eritrociti;
 - kit commerciali per l'eluizione di anticorpi dagli eritrociti senza provocare alterazioni antigeniche significative della membrana eritrocitaria;
 - sostanze gruppospecifiche commerciali (Lewis e P) e pool di urina/plasma di donatori per l'inibizione e la neutralizzazione degli anticorpi dei sistemi Lewis, P, CH/RG e Sda;
 - DTT (0,2 M), o altra metodica validata, per eliminare l'interferenza causata dalla terapia con Daratumumab (DARA).

3.6 Risorse scientifiche

- Il LIR/LBM fornisce libero accesso alle pubblicazioni, ai libri di testo e alle riviste del settore.

4. APPROVVIGIONAMENTO E CONTROLLO DI BENI E SERVIZI

- È adottato un sistema documentato per la qualificazione dei fornitori e per l'acquisto delle apparecchiature, dei materiali/reagenti e dei servizi che influiscono sulla qualità delle prestazioni, conforme alla normativa vigente e raccordato con le procedure delle competenti Strutture sovraordinate (aziendali, regionali, etc.).
- Tale sistema definisce il livello di coinvolgimento del LIR/LBM in relazione alle seguenti attività:
 - definizione dei requisiti specifici da soddisfare per i prodotti/servizi nell'ambito della definizione dei capitolati di gara e della successiva stipula dei contratti con i fornitori e del relativo rinnovo;
 - valutazione della capacità dei potenziali fornitori di soddisfare i requisiti definiti;
 - monitoraggio continuo, nel corso del rapporto di fornitura, della qualità dei prodotti/servizi acquistati;
 - rapporti con i fornitori per la risoluzione dei problemi.
- Il LIR/LBM applica procedure documentate per l'accertamento della conformità dei prodotti/servizi acquistati ai requisiti stabiliti in sede contrattuale, per il rilascio per l'uso dei prodotti e per la gestione delle eventuali non conformità riscontrate.

5. REPERTORIO DELLE PRESTAZIONI DIAGNOSTICHE DI LABORATORIO E INFORMAZIONE AGLI UTENTI

- Sono definiti e resi disponibili per l'utenza il pannello dei test effettuati e le informazioni relative a:
 - modalità di accesso alle prestazioni;
 - tipologia e quantità di provette/contenitori da utilizzare e modalità di raccolta, etichettatura, conservazione e trasporto dei campioni biologici;
 - criteri di accettabilità dei campioni;
 - informazioni utili su aspetti che possono avere impatto sui risultati dei test;
 - tempi di refertazione.
- È documentata la motivazione e la comunicazione all'utenza in merito ai campioni ritenuti non conformi ai fini dell'esecuzione dei test e pertanto non utilizzati.

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.1 Indagini di immunoematologia

6.1.1 Numero di prestazioni effettuate

- Il LIR esegue almeno 100 indagini immunoematologiche complesse / anno (V. parr. 6.1.3 e 6.1.4).

6.1.2 Procedure

- Il LIR applica procedure documentate per lo svolgimento delle seguenti attività:
 - tipizzazione eritrocitaria estesa;
 - identificazione anticorpale semplice e complessa;
 - eluizione;
 - auto/alloassorbimento;
 - trattamento enzimatico dei globuli rossi;
 - utilizzo di agenti riducenti;
 - trattamento per la rimozione delle immunoglobuline dai globuli rossi per la tipizzazione eritrocitaria;
 - test di immunoaderenza in fase solida per il cross-match piastrinico;
 - test in ELISA o test immunometrico per l'identificazione di anticorpi anti-piastrine, anti-HLA di classe I ed eparina/PF4.
- Il LIR opera attraverso il coinvolgimento di esperti di diagnostica di medicina trasfusionale e di clinici, al fine di assicurare un miglioramento della diagnosi ed un trattamento accurato e tempestivo dei pazienti, coordinandosi, ove necessario, con le banche dei fenotipi rari.

6.1.3 Gestione delle discrepanze

- Il LIR è in grado di gestire in modo controllato le seguenti situazioni (ricorrendo, ove necessario, ad indagini di biologia molecolare, eseguite in proprio o in appoggio presso un LBM):
 - risoluzione di eventuali discrepanze ABO/RhD;
 - risoluzione/giustificazione di reattività anticorpali inaspettate o assenti;
 - tipizzazione dei globuli rossi con risultato debole o a campo misto (mixed-field), indagata e giustificata sulla base della storia trasfusionale del paziente o tramite indagini specifiche.

6.1.4 Indagini di immunoematologia complessa

- In relazione al tipo di organizzazione e al contesto in cui opera, il LIR/LBM è in grado di gestire le indagini non effettuabili con le procedure di routine, offrendo, se richiesto, il proprio supporto ad altre organizzazioni nei casi complessi di:
 - associazioni anticorpali;
 - autoanticorpi eritrocitari;
 - anticorpi farmaco dipendenti;
 - malattia emolitica del feto e del neonato;
 - reazione trasfusionale emolitica;
 - anticorpi rivolti verso antigeni ad alta o bassa frequenza;
 - discrepanze nella tipizzazione dei globuli rossi, inclusi i sottogruppi del sistema ABO e altre espressioni antigeniche deboli o discrepanti;
 - casi di interferenze da anticorpi diretti contro sostanze presenti nella soluzione usata per la conservazione delle emazie testo oppure diretti contro alcuni additivi;
 - interferenze dovute ad agenti terapeutici;
 - trombocitopenia neonatale alloimmune;
 - refrattarietà piastrinica;
 - identificazione di anticorpi anti-piastrine, anti-HLA di classe I ed eparina/PF4.

6.1.5 Identificazioni anticorpali

- Il LIR è in grado di gestire in modo controllato le seguenti attività:
 - valutazione della storia clinica del paziente e della sua storia trasfusionale (anamnesi);
 - conferma ed esclusione di alloanticorpi eritrocitari clinicamente significativi, anche tramite l'utilizzo di diverse metodiche sierologiche, per gestire la trasfusione in sicurezza;
 - attribuzione di una specificità anticorpale qualora il siero fornisca un risultato positivo con almeno 2 cellule che esprimono l'antigene (possibilmente allo stato omozigote) e un risultato negativo con almeno 2 cellule che non lo esprimono.

6.2 Indagini molecolari

- Il LBM è in grado di gestire la tipizzazione in biologia molecolare degli antigeni eritrocitari e piastrinici dei donatori, indicata nei seguenti casi:
 - risoluzione di quadri sierologici discrepanti o inconclusivi;
 - determinazione di un antigene debolmente reattivo;
 - conferma di tipizzazione sierologica di un antigene per cui non sia disponibile l'antisiero (es. sistema Dombrock, antigeni rari ad alta frequenza);
 - determinazioni varianti alleliche RHD/CE/ABO;
 - identificazione dei donatori con fenotipo raro mediante metodica ad alta produttività.
- Il LBM è in grado di gestire la tipizzazione in biologia molecolare dei sistemi gruppo-ematici e piastrinici, che può trovare indicazione in ambito trasfusionale e ostetrico/prenatale nei seguenti casi:
 - discrepanze sierologiche per la caratterizzazione di antigeni deboli o varianti dei sistemi ABO, RH, KEL, JK, FY, MNS, LU (caratterizzazione delle varianti RhD nelle donne in gravidanza o con potenziale gravidico);
 - conferma di fenotipi rari (se antisieri non disponibili);
 - interferenza sulla tipizzazione eritrocitaria sierologica, in pazienti recentemente trasfusi, in pazienti con test all'antiglobulina diretto positivo (TAD) e anemia emolitica autoimmune, in pazienti in terapia farmacologica con anticorpi monoclonali diretti verso antigeni presenti sui globuli rossi;
 - immunizzazione complessa;
 - trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE) con incompatibilità donatore-ricevente;
 - alloimmunizzazione piastrinica;
 - tipizzazione genomica RH/KEL/HPA fetale con metodi invasivi o da plasma materno per la definizione del rischio di MEFN o di trombocitopenia alloimmune neonatale o per la gestione antenatale dell'IP.

6.2.1 Numero di prestazioni effettuate

- Il LBM effettua almeno 500 tipizzazioni molecolari/anno complessive in pazienti e/o donatori.

6.2.2 Procedure

- Il LBM dispone di due metodiche differenti di analisi molecolare per i principali sistemi antigenici eritrocitari e piastrinici.
- Il LIR/LBM:
 - definisce algoritmi diagnostici per la tipizzazione molecolare in ambito trasfusionale e ostetrico/prenatale;
 - conferma il dato molecolare su un secondo campione biologico, utilizzando metodiche in sierologia o, in alternativa, una diversa metodica molecolare qualora non esistano antisieri specifici;
 - inserisce le tipizzazioni molecolari nel sistema informatico trasfusionale, integrando i risultati coi test sierologici (genotipo, fenotipo predetto);
 - registra come rari i donatori negativi per un antigene ad alta frequenza (<1:1.000) o per la combinazione di più antigeni (<1:100) nella popolazione generale;
 - mantiene un differente approccio nella gestione del risultato qualora si considerino test eseguiti su campioni di pazienti o di donatori / unità di sangue.

6.3 Metodi diagnostici

- I metodi diagnostici impiegati dal LIR/LBM sono convalidati, a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotti e a seguito di modifiche rilevanti, al fine di garantire la precisione e l'accuratezza dei risultati analitici. La convalida dei metodi è documentata.
- Le prove di convalida valutano la precisione del metodo in termini di ripetibilità e riproducibilità, nonché la sua accuratezza in termini di sensibilità e specificità, mediante la verifica della concordanza coi risultati di un altro metodo di riferimento (anche di un altro laboratorio).
- Le metodiche impiegate dal LIR/LBM sono dettagliate all'interno di specifiche procedure operative.
- Le non conformità riscontrate nel corso delle sedute analitiche sono sistematicamente documentate e gestite da soggetti autorizzati.
- È adottato un sistema documentato per il costante monitoraggio, anche attraverso appropriate tecniche statistiche, e la valutazione periodica dei metodi diagnostici, al fine di accertare il mantenimento del loro stato di convalida.

6.4 Controlli di qualità

6.4.1 Controlli di qualità interni

- Il LIR/LBM stabilisce un piano di controlli di qualità interni (CQi) finalizzati a valutare e ad attestare la precisione e la accuratezza dei sistemi diagnostici impiegati.
- L'esecuzione dei CQi è pianificata formalmente in termini di:
 - tipologia di controllo;
 - modalità e frequenza di esecuzione;
 - criteri di accettabilità dei risultati;
 - responsabilità della verifica;
 - registrazioni da produrre;
 - responsabilità e modalità di avvio di azioni correttive a seguito di scostamenti significativi rispetto ai risultati attesi.
- I risultati dei CQi sono sistematicamente analizzati e valutati dal R-LIR/LBM.
- Eventuali azioni correttive avviate in relazione ai risultati dei CQi sono approvate dal DIR.

6.4.2 Valutazione esterna della qualità

- La qualità analitica offerta dal LIR/LBM viene valutata periodicamente mediante la regolare partecipazione a programmi di proficiency testing (almeno due esercizi all'anno).
- La partecipazione ai programmi di valutazione esterna della qualità (VEQ) è pianificata formalmente in termini di:
 - test e sistemi diagnostici interessati;
 - tipologie di programmi e relativa frequenza di esecuzione;
 - criteri e modalità di valutazione dei risultati;
 - responsabilità della verifica;
 - registrazioni da produrre;
 - responsabilità e modalità di avvio di azioni correttive a seguito di scostamenti significativi rispetto ai risultati attesi.
- I campioni inviati dai soggetti che gestiscono i programmi di VEQ sono testati nelle stesse condizioni in cui vengono testati i campioni di routine.
- I risultati delle VEQ sono sistematicamente analizzati e valutati dal R-LIR/LBM.
- Eventuali azioni correttive avviate in relazione ai risultati delle VEQ sono approvate dal DIR.

6.5 Gestione delle emergenze

- Il LIR/LBM, nell'ambito del ST di afferenza, è dotato di un piano da attivare per garantire la continuità del servizio in caso di emergenza organizzativa o tecnologica. Il piano è formalizzato e contiene la chiara descrizione delle attività necessarie per affrontare l'emergenza e delle relative responsabilità. Esso prevede le fasi di:
 - a) riconoscimento dell'emergenza;
 - b) contenimento dell'emergenza;
 - c) risposta all'emergenza;
 - d) ripristino della normale attività.
- Il piano per le emergenze prevede le modalità di comunicazione al personale interessato, che è preventivamente addestrato sulle modalità di reperimento delle informazioni e di coinvolgimento dei soggetti previsti.

7. IDENTIFICAZIONE E TRACCIABILITÀ

- Il LIR/LBM assicura che tutti i campioni biologici, i materiali ed i reagenti siano identificati in modo univoco e tracciabili.
- Ogni campione è accompagnato da una richiesta, su supporto cartaceo o elettronico, contenente le informazioni necessarie ad identificare in maniera inequivocabile l'individuo/il campione biologico per il quale l'indagine di laboratorio viene richiesta.

8. MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ

Il LIR/LBM adotta, nell'ambito del SGQ del ST a cui esso afferisce, un sistema documentato di monitoraggio e analisi della qualità dei processi, delle prestazioni effettuate e del servizio erogato, atto ad identificare e a correggere eventuali situazioni di criticità, nonché ad individuare la necessità di miglioramento degli standard qualitativi e ad implementare i cambiamenti organizzativi e tecnico-professionali conseguenti.

8.1 Non conformità

- Il LIR/LBM adotta un sistema documentato per la gestione delle non conformità (NC) rilevate nel corso delle attività svolte. Tale sistema documenta:
 - le modalità di identificazione/segregazione dei campioni biologici, dei materiali/reagenti e delle apparecchiature non conformi, allo scopo di prevenirne l'uso involontario;
 - le modalità di registrazione delle NC;
 - le responsabilità decisionali inerenti alla risoluzione delle NC e le relative modalità di registrazione;
 - la comunicazione all'interno e all'esterno del laboratorio in caso di NC riscontrate;
 - le responsabilità di avvio delle azioni correttive necessarie ad evitare il ripetersi delle NC riscontrate.
- I dati relativi alle NC sono sistematicamente analizzati e valutati dal R-LIR/LBM.

8.2 Segnalazioni e reclami

- Il LIR/LBM adotta un sistema documentato per la gestione delle segnalazioni e dei reclami pervenuti dagli utenti del laboratorio.
- I dati relativi alle segnalazioni e ai reclami sono sistematicamente analizzati e valutati dal R-LIR/LBM.

8.3 Indicatori di controllo

- Il LIR/LBM svolge una attività sistematica di monitoraggio e di analisi dei dati relativi ai processi diagnostici e alle attività correlate, attraverso indicatori di controllo appropriati, al fine di individuare eventuali criticità.
- Per ogni indicatore di controllo sono definiti:
 - le caratteristiche monitorate per le prestazioni, per il servizio e per i processi;
 - gli standard di riferimento (valori attesi), ove applicabili;
 - i dati necessari per il monitoraggio e le relative fonti;
 - la responsabilità della rilevazione dei dati;
 - le modalità e gli strumenti da impiegare per la rilevazione dei dati;
 - la responsabilità e la periodicità di elaborazione dei dati;
 - la responsabilità di analisi degli indici elaborati e della attivazione di eventuali interventi correttivi.
- I risultati del monitoraggio effettuato attraverso gli indicatori di controllo sono documentati e sono sistematicamente analizzati e valutati dal R-LIR/LBM.

8.4 Audit della qualità

- I processi/attività svolti dal LIR/LBM sono oggetto di periodici audit interni della qualità, finalizzati a verificare il sistematico rispetto delle procedure/specifiche applicabili.
- I programmi di audit, elaborati sulla base del livello di criticità dei processi/attività, degli eventuali cambiamenti del contesto interno/esterno del LIR/LBM e delle risultanze degli audit precedenti, stabiliscono:
 - l'estensione degli audit;
 - gli obiettivi della valutazione (sistematica applicazione delle prescrizioni del SGQ, adeguatezza dei processi/attività rispetto agli scopi prefissati, verifica della risoluzione di situazioni di NC rilevate durante audit precedenti, etc.);

- i criteri di audit (obiettivi / documentazione prescrittiva utilizzata come riferimento per valutare la adeguatezza/conformità dei processi/attività auditati);
- i tempi di effettuazione dei singoli audit;
- i team di verifica da coinvolgere.
- Gli audit interni della qualità sono effettuati da soggetti qualificati e competenti, indipendenti rispetto ai processi/attività da verificare.
- Gli esiti degli audit interni e le misure correttive adottate a fronte delle eventuali NC riscontrate sono documentati e sono portati all'attenzione del DIR.

8.5 Riesame del Sistema qualità

- Il DIR, con il coinvolgimento del R-LIR/LBM e delle altre figure chiave del laboratorio, effettua, almeno su base annuale, un riesame del SGQ attuato nel LIR/LBM, al fine assicurare che esso mantenga i requisiti richiesti dalla normativa vigente e dagli standard organizzativi e professionali di riferimento ed assicuri che i processi conseguano gli obiettivi definiti. Tale riesame include la valutazione almeno dei seguenti aspetti:
 - livello di qualità delle prestazioni analitiche;
 - risultati dei controlli critici di processo;
 - stato di convalida dei metodi diagnostici;
 - stato di convalida dei software dei SGI e stato di qualificazione delle infrastrutture informatiche che ne permettono il funzionamento;
 - stato di qualificazione delle apparecchiature, degli impianti e dei locali/aree;
 - dati relativi alle non conformità delle prestazioni e dei processi di particolare rilevanza e ai reclami e segnalazioni pervenuti da utenti esterni;
 - situazioni di non conformità emerse nel corso di audit interni/esterni;
 - eventuali azioni preventive e correttive avviate;
 - modifiche introdotte nei processi/attività e cambiamenti intervenuti nel contesto esterno;
 - contratti/accordi con terzi.
- Il riesame e le conseguenti azioni correttive, preventive e di miglioramento sono documentati.

8.6 Azioni correttive e preventive

- Il LIR/LBM, nell'ambito del ST a cui afferisce, adotta un sistema documentato per l'avvio di azioni correttive (AC) e azioni preventive (AP) in caso di:
 - NC rilevate nei campioni biologici, nei materiali/reagenti impiegati, nei servizi acquistati, nei risultati delle prestazioni erogate o nel corso dello svolgimento dei processi/attività;
 - reclami e segnalazioni di NC pervenuti da utenti esterni;
 - situazioni non conformi rilevate nel corso di audit interni/esterni;
 - situazioni critiche o tendenze sfavorevoli rilevate nel corso delle attività di monitoraggio.
- Per ogni AC/AP, sono documentati:
 - l'evento che ha reso necessario l'avvio della azione;
 - le cause delle carenze rilevate, identificate anche a seguito di opportune analisi;
 - le misure da intraprendere, definite previa analisi e valutazione dei potenziali rischi associati;
 - la verifica dell'efficacia delle misure intraprese.

BIBLIOGRAFIA

- Conferenza Stato-Regioni. Accordo 29/CSR del 25 marzo 2021 “Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 (rep. atti n. 2421CSR) sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica”. (<http://www.statoregioni.it/it/conferenza-stato-regioni/sedute-2021/seduta-del-25032021/atti/repertorio-atto-n-29-csr/>).
- Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti . 2ª edizione. Roma: Centro Nazionale Sangue; 2021.
- Legge 11 settembre 2020, n. 120. “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 16 luglio 2020, n. 76, recante misure urgenti per la semplificazione e l’innovazione digitale.” G.U. 228 del 14/09/2020.
- AABB - Standards for Immunohematology Reference Laboratories- 11th edition. Bethesda, MD: AABB; 2020.
- AABB - Standards for Molecular Testing for Red Cell, Platelet, and Neutrophil Antigen. 5th edition. Bethesda, MD: AABB; 2020.
- American Association of Blood Banks. *Technical Manual*. Bethesda, MD: AABB; 2020.
- European Committee on Blood Transfusion (CD-P-TS). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Appendix to Recommendation No. R (95). 20th Edition. Strasbourg: EDQM; 2020.
- Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv* 2020; **4**: 327-55.
- Delaney M, Apolseth TO, Bonet Bub C, et al. Red-blood-cell alloimmunization and prophylactic antigen matching for transfusion in patients with warm autoantibodies. *Vox Sang* 2020; **115**: 515-24.
- Thornton NM, Grimsley SP. Clinical significance of antibodies to antigens in the ABO, MNS, P1PK, Rh, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego, Yt, and Xg blood group systems. *Immunohematology* 2019; **35**: 95-101.
- Coluzzi S, Londero D, Manfroi S, et al. Raccomandazioni per l’impiego delle metodiche molecolari in immunoematologia. Milano: Edizioni SIMTI, 2018.
- Compennolle V, Chou ST, Tanael S, et al. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. *Transfusion* 2018; **58**: 1555-66.
- Matteocci A, Coluzzi S, Manfroi S; Gruppo di lavoro SIMTI sulla Immunoematologia avanzata. Raccomandazioni SIMT (2016) per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento con Daratumumab. Roma: SIMTI; 2017.
- Decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19 “Attuazione della direttiva (UE) 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.
- Regolamento Generale per la Protezione dei Dati Personali 2016/679 (DPGR).
- 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.
- Decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50 “Attuazione delle direttive 2014/23/UE, 2014/24/UE e 2014/25/UE sull’aggiudicazione dei contratti di concessione, sugli appalti pubblici e sulle procedure d’appalto degli enti erogatori nei settori dell’acqua, dell’energia, dei trasporti e dei servizi postali, nonché per il riordino della disciplina vigente in materia di contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture.” G.U. 91 del 19 aprile 2016.
- Hendrickson JE, Delaney M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations. *Transfus Med Rev* 2016; **30**: 159-64.

- Hendrickson JE, Tormey CA. Red Blood Cell Antibodies in Hematology/Oncology Patients: Interpretation of Immunohematologic Tests and Clinical Significance of Detected Antibodies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; **30**: 635-51.
- UNI EN ISO 9001:2015 “Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti”. Milano: UNI; 2015.
- Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion* 2015; **55**:1555-1562.
- Matteocci A, Pierelli L. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease and in thalassaemia. *Vox Sang.* 2014; **106**: 197-208.
- Daniels G. *Human Blood Groups*. 3rd ed. London, UK: John Wiley & Sons; 2013.
- British Committee for Standards in Haematology, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Medicine* 2013; **23**: 3-35.
- Reid M, Lomas-Francis C, Olsson ML. *The Blood Group Antigen FactsBook*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.
- Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients. *Transfusion* 2012; **52**: 2220-4
- Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease. *Transfusion* 2011; **51**: 1732-9.
- Revelli N, Villa MA, Paccapelo C, et al. The ImmunoHaematology Reference Laboratory: the experience of the Policlinico Maggiore Hospital, Mangiagalli and Regina Elena Foundation, Milan. *Blood Transfus* 2009; **7**: 94-99.
- Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 73-9.
- Judd WJ, Johnson ST, Storry J. *Judd's Methods in Immunohematology*. Bethesda, MD: AABB Press; 2008.
- Decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208 “Attuazione della Direttiva 2005/62/CE che applica la DE 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative a un sistema qualità dei servizi trasfusionali”. G.U. 261 del 9 novembre 2007.
- Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfus Med Rev* 2007; **21**: 58-71.
- Poole J. Problem-solving in antibody identification. *Vox Sang* 2004; **87** (Suppl 1): s67-9.
- Seltsam A, Wagner FF, Salama A, Flegel WA. Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: an observational study. *Transfusion* 2003; **43**: 1563-6.
- Daniels G, Poole J, de Silva M, et al. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfus Med* 2002; **12**: 287-95.
- Legge 21 ottobre 2005, n. 219 “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati”. G.U. 251 del 27 ottobre 2005.