



Dipartimento
Scienze Giuridiche ed Economiche

UnitelmaSapienza

Università degli Studi di Roma

Corso di Laurea Magistrale
Management delle Organizzazioni
Pubbliche e Sanitarie

Tesi di Laurea in Management delle Organizzazioni Pubbliche
e Sanitarie
Insegnamento: Organizzazione delle Aziende Sanitarie

La medicina trasfusionale tra sistema di gestione per qualità e appropriatezza clinica: attualità processive in materia di emocomponenti

Relatore
Prof. Giuseppe Melone

Candidato
Nunzio Toffano

A.A. 2020/2021



Indice

Introduzione	4
--------------	---

Capitolo primo Evoluzione del sistema trasfusionale

1. Il sistema trasfusionale in Italia	9
2. La legge 21 ottobre 2005 n. 219	11
3. Il sistema trasfusionale nella Regione Veneto	14

Capitolo Secondo Il sistema gestione qualità

1. Il sistema qualità	16
2. La gestione della qualità nelle Aziende Sanitarie	17
2.1. L'accreditamento istituzionale	18
2.2. L'accreditamento di eccellenza	20
2.3. La certificazione	22
2.4. Gli standard	23
3. Il sistema qualità in medicina trasfusionale	25
3.1. Responsabilità organizzative e gestionali	28
3.2. La documentazione del sistema qualità	31
3.3. Il personale	34
3.4. Sicurezza e benessere	35
3.5. Attrezzature e dispositivi	36



Capitolo Terzo

La medicina basata sull'evidenza

1. Appropriatelyzza delle prestazioni sanitarie	39
1.1. Appropriatelyzza clinica	40
1.2. Appropriatelyzza organizzativa	42
2. Patient Blood Management	43
2.1. Gli obiettivi del PBM	44
2.2. I tre pilastri del PBM	45

Capitolo Quarto

La qualificazione degli elementi del sistema

1. I componenti del processo	49
2. Qualificazione dei locali/aree	50
3. Qualificazione dei materiali	51
4. Qualificazione delle apparecchiature	52
5. Qualificazione del personale	53

Capitolo quinto

La convalida dei processi

1. Descrizione ed analisi di un processo	58
2. Piano di convalida di un processo	61
3. Analisi del rischio	64
4. Risultati attesi	71
5. Prove di convalida	72
6. Prove di worst case	73
7. Gestione controllata dei cambiamenti del processo (change control)	74



Capitolo sesto

Un caso di studio: la convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti nella UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto

1. La convalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti	76
2. Scopo e campo di applicazione	77
3. Responsabilità	79
4. Descrizione del processo	80
5. Analisi del rischio	83
6. Definizione dei risultati attesi	86
7. Definizione dei componenti da qualificare	88
7.1. Locali	89
7.2. Materiali	91
7.3. Apparecchiature	93
8. Protocollo di convalida e verifica delle prestazioni	96
9. Prove di worst case	99
10. Risultati	100

Conclusioni	109
-------------	-----

Bibliografia	112
--------------	-----



Introduzione

Il progresso scientifico della medicina e l'introduzione di nuovi modelli organizzativi nel Servizio Sanitario Nazionale, ha coinvolto anche la branca della medicina trasfusionale, da sempre impegnata nel garantire qualità e sicurezza degli emocomponenti.

Il complesso modello organizzativo del sistema trasfusionale italiano è regolamentato dalla legge 219 del 21 ottobre 2015, tra i suoi obiettivi spicca il raggiungimento della sicurezza della trasfusione¹.

Come vedremo nella stesura del lavoro, siamo in presenza di una fiorente normativa finalizzata alla tutela del paziente candidato alla trasfusione, poiché un errore trasfusionale può portare ad un esito infausto.

L'applicazione di un adeguato sistema di qualità riduce sensibilmente il rischio trasfusionale che per sua natura non può essere totalmente eliminato e come affermava spesso il mio primo direttore, la trasfusione sicura è quella che sei riuscito ad evitare. Affermazione che ha trovato riscontro con l'affermarsi della medicina basata sull'evidenza dove la corretta valutazione dell'appropriatezza clinica, seguita allo sviluppo di programmi di Patient Blood Management hanno portato ad una diminuzione delle unità trasfuse con conseguente riduzione del rischio.

Gli standard europei di buone pratiche di fabbricazione e di buone prassi, recentemente recepiti dalla nostra nazione, seguiti dalla pubblicazione dei nuovi requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei Servizi trasfusionali, hanno sottolineato l'importanza delle attività di convalida e qualificazione dei processi trasfusionali. Tematiche che fanno parte della pratica ordinaria nell'industria farmaceutica, ma poco padroneggiate nella medicina trasfusionale.

La convinzione che un sano sistema di gestione della qualità possa portare ad un miglioramento degli outcome clinici, unito al desiderio di approfondire tali tematiche e far conoscere l'affascinante mondo della medicina trasfusionale, mi hanno indotto a scrivere questa tesi.

Lo scopo di questo lavoro sarà quello di dimostrare come la sinergia tra il sistema qualità e la medicina basata sull'evidenza siano in grado di assicurare prestazioni qualitativamente elevate e un contenimento dei costi, poiché l'applicazione dei programmi di Patient Blood Management e la convalida dei processi sono rispettivamente in grado di ridurre sensibilmente le unità di emocomponenti trasfusi e al tempo stesso garantire la qualità dei prodotti e la sicurezza della trasfusione.

Nello sviluppo del lavoro analizzeremo l'evoluzione del sistema trasfusionale italiano, vedremo come le associazioni di volontariato rivestano un importante ruolo nell'approvvigionamento della risorsa sangue in ottemperanza al principio di sussidiarietà stabilito dalla nostra Costituzione.

Nel secondo capitolo verrà trattata l'evoluzione del sistema qualità nelle sue varie forme con un approfondimento specifico per la medicina trasfusionale. In seguito, focalizzeremo l'attenzione sui concetti di appropriatezza clinica ed organizzativa e vedremo la loro applicazione in medicina trasfusionale.

Durante lo svolgimento del lavoro saranno trattate alcune caratteristiche che sono diventate peculiari nella medicina trasfusionale, quali la qualificazione degli elementi che possono influire sulle prestazioni erogate dalle strutture trasfusionali. Ci soffermeremo in particolare sulla qualificazione dei locali, delle attrezzature e del personale. Tutti gli elementi devono possedere

¹ Legge n. 219, 21 ottobre 2005 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati", in Gazzetta Ufficiale n. 251 del 27 ottobre 2005.



una serie di caratteristiche, tali da soddisfare standard predefiniti che devono essere preliminarmente accertati prima di essere introdotti in un processo trasfusionale.

Sulla scorta delle recenti linee guida emanate dal Centro Nazionale Sangue, vedremo come viene sviluppato un piano di convalida di un processo e ci focalizzeremo su un aspetto determinante dello stesso ovvero l'analisi del rischio.

Infine, verrà presa in esame la convalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti della struttura trasfusionale dell'Azienda ULSS2 Marca Trevigiana della Regione Veneto svoltasi nell'estate del 2021, in seguito all'introduzione di nuovi standard normativi che saranno esaminati nel corso del lavoro.

La presentazione del caso studio è stata permessa dal responsabile della struttura a cui va un doveroso ringraziamento.



Capitolo primo

Evoluzione del sistema trasfusionale

Il sangue ha sempre rappresentato un mistero per l'essere umano, era considerato un fluido vitale e in sua carenza si poteva andare incontro alla morte.

La scoperta dei gruppi sanguigni da parte del patologo Karl Landsteiner rivoluzionò la medicina. Con i suoi studi dimostrò che ogni individuo si caratterizzava per un particolare tipo di sangue, identificando 4 gruppi sanguigni denominati O, A, B e AB permettendo le prime trasfusioni sicure dal punto di vista immunologico.

Durante la Prima guerra mondiale si svilupparono i primi studi sugli anticoagulanti che permisero il trasporto del sangue dal luogo del prelievo agli accampamenti. Come spesso accade, il dramma bellico portò a pensare all'esigenza di realizzare un servizio trasfusionale che consentisse di praticare la trasfusione.

Tra il 1920 e il 1930 nascono i primi centri trasfusionali mutuati dall'esperienza americana delle blood bank, le cosiddette banche del sangue. Un sistema che ne permetteva il prelievo e la sua conservazione. Sempre in quegli anni nasce anche l'Associazione Volontari Italiani del Sangue, precisamente nel 1927.

Solo dopo la Seconda guerra mondiale i Servizi trasfusionali iniziano a diffondersi a livello internazionale. In quegli anni assistiamo in Italia alla creazione del primo centro trasfusionale; infatti, nel 1948 grazie alla generosità degli italiani di Filadelfia e dell'opera congiunta del prof. Strumia, piemontese trapiantato negli U.S.A. trasfusionista ed immunoematologo in Filadelfia, del prof. A. M. Dogliotti e del suo assistente dott. Franco Peyretti, venne inaugurato nell'Ospedale S. Giovanni Battista della Città di Torino.²

Negli Anni Cinquanta, a livello europeo, inizia una timida regolamentazione dell'uso del sangue e dei suoi derivati. Nel 1958 viene formalizzato un accordo europeo per lo scambio delle sostanze terapeutiche di origine umana, che stabilisce sostegno immediato e reciproco, in caso di eventi catastrofici nei paesi firmatari. Nell'accordo le parti contraenti si impegnano a garantire disponibilità di sangue umano e derivati, senza remunerazione, escluse le spese per la raccolta, il trasporto ed il loro utilizzo per soli fini medici.

Negli anni Settanta sono stipulati gli accordi per lo scambio dei reagenti per la determinazione dei gruppi sanguigni, sono definite le caratteristiche dei reattivi, la loro concentrazione e le modalità di conservazione. Viene inoltre introdotto l'obbligo della ricerca dell'antigene Australia al fine di prevenire la trasmissione dell'epatite B per mezzo della trasfusione a garanzia di una maggiore sicurezza in ambito trasfusionale.

Gli anni Ottanta sono caratterizzati dalla prevenzione della trasmissione del virus HIV (Human Immunodeficiency Virus) responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita, meglio conosciuta come AIDS.

² RODINO D. La trasfusione del sangue, la nascita dei Centri Trasfusionali Italiani dall'immediato dopoguerra al loro inserimento nelle Unità Operative Ospedaliere, Torino 2013.



La raccomandazione R (88) n. 4 fornisce una prima definizione di trasfusione intesa come l'insieme delle attività connesse con la promozione del dono del sangue, con il prelievo, con la preparazione, conservazione e distribuzione del sangue, così come la sua somministrazione³.

All'articolo 1 viene raccomandato che la donazione del sangue non sia retribuita per tutelare la salute sia dei pazienti che dei donatori. Il successivo articolo tratta dell'organizzazione trasfusionale dei paesi membri che dovranno stabilire programmi di preparazione e distribuzione del sangue tali da soddisfare il fabbisogno della loro popolazione.

Successivamente viene raccomandato alle Aziende Sanitarie l'adozione di programmi diretti ad assicurare qualità ed efficacia dei Servizi trasfusionali attraverso valutazioni periodiche, ponendo le basi per i futuri sistemi di qualità in medicina trasfusionale. Viene, inoltre, raccomandata la costituzione di un sistema di regolamentazione che garantisca un adeguato reclutamento dei donatori di sangue e una stretta collaborazione tra il personale dei centri trasfusionali e i reparti ospedalieri.

Si afferma, infine, che la trasfusione è un atto medico e dovrà essere disciplinata da una specifica normativa in materia di responsabilità.

Viene così delineato un chiaro schema e rigoroso modello a cui si dovranno adeguare le autorità sanitarie degli stati membri.

La successiva direttiva del Consiglio d'Europa n. 89/381/CEE che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali e che fissa disposizioni speciali per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani,⁴ focalizza l'attenzione degli stati membri sulla prevenzione della trasmissione delle malattie infettive, oltre a prevedere che siano chiaramente identificabili i donatori e i centri trasfusionali, da cui proviene il sangue. Viene sottolineato che devono essere presi i necessari provvedimenti per la convalida dei processi di fabbricazione degli emoderivati, ovvero i farmaci prodotti dalla lavorazione del plasma e del sangue umano. A tal fine le aziende farmaceutiche devono comunicare alle autorità competenti i metodi adottati per eliminare i virus in grado di essere trasmessi con tali prodotti. Infine, viene posto nuovamente l'accento sulla volontarietà e la gratuità della donazione.

La sopracitata norma introduce il concetto di autosufficienza europea del sangue e del plasma. Proprio in questi anni, per soddisfare l'aumento della richiesta di componenti del sangue, vengono sviluppate e introdotte nuove attrezzature che permettono di raccogliere dal donatore solo gli emocomponenti necessari ottimizzandone la loro produzione.

La forte crisi economica degli anni Novanta investe anche la medicina trasfusionale, i Servizi trasfusionali rispondono con una maggiore efficienza organizzativa. Grazie all'ausilio della tecnologia si iniziano ad automatizzare i processi, lo sviluppo dell'informatica consente di gestire al meglio l'enorme mole di dati prodotta.

Sotto la spinta della Raccomandazione Europea R (95) n. 15⁵ assistiamo alla nascita dei primi sistemi di qualità in ambito trasfusionale. Le linee guida allegate definiscono rigorosi protocolli finalizzati a garantire la qualità degli emocomponenti, i requisiti degli ambienti e delle attrezzature utilizzate per la preparazione e la conservazione degli emocomponenti. Tale

³ Consiglio d'Europa, Comitato dei ministri sulle responsabilità delle autorità sanitarie in tema di trasfusione del sangue, raccomandazione R (88) n. 4 del 7 marzo 1988.

⁴ Consiglio delle Comunità Europee, che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali e che fissa disposizioni speciali per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, direttiva n. 89/381/CEE in GU L 181 del 28 giugno 1989.

⁵ Consiglio d'Europa, Comitato dei ministri, sulla preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti raccomandazione R (95) n. 15 del 12 ottobre 1995



supporto tecnico viene aggiornato ogni anno dall'European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).

L'obiettivo della raccomandazione era diretto a fornire indicazioni agli stati membri per armonizzare a livello europeo tutti i processi finalizzati alla produzione di emocomponenti ed emoderivati. Viene inoltre posto in evidenza l'importanza degli emocomponenti nella medicina moderna, la necessità di assicurare qualità ed efficacia unitamente al massimo contenimento dei rischi.

Negli anni Duemila l'attenzione del sistema trasfusionale si focalizza sulla gestione dei processi trasfusionali secondo i criteri del sistema qualità, anche per meglio governare la sempre crescente complessità; infatti, passano in capo alla medicina trasfusionale anche la manipolazione e la conservazione delle cellule staminali, l'organizzazione di banche per tessuti e il congelamento dei prodotti per trasfusione.

A livello europeo assistiamo ad una florida produzione normativa dovuta all'aumentato utilizzo del sangue umano e dei suoi derivati per scopi terapeutici. Questo ha reso più sicuri i processi trasfusionali ma ha anche creato problemi nella conseguente armonizzazione della norma europea con quella nazionale.

Citiamo la direttiva del Consiglio d'Europa 2001/83/CE che tende a razionalizzare la normativa precedente in materia di produzione, distribuzione ed uso di medicinali, compresi i derivati del plasma⁶. Vengono definite regole ferree per l'autorizzazione e l'immissione in commercio di nuovi farmaci, anche sulla spinta delle problematiche create dai virus dell'epatite e dell'HIV. Inoltre, si afferma per la prima volta che tutti i procedimenti seguiti per le prove chimiche farmaceutiche e biologiche dei medicinali devono essere sottoposte a convalida con presentazione dei relativi risultati.

La successiva direttiva 2002/98/CE definisce i requisiti tecnici che una struttura trasfusionale deve possedere per esercitare le attività di raccolta, lavorazione, conservazione e distribuzione dei componenti destinati alla trasfusione. Tali requisiti, specificati in apposito allegato alla direttiva sono in relazione alla rintracciabilità del percorso trasfusionale, alle informazioni da fornire ai donatori, ai criteri di esclusione dei donatori, alla conservazione, il trasporto e la distribuzione degli emocomponenti e alla sua sicurezza e qualità⁷.

La norma definisce in maniera univoca l'intero percorso trasfusionale rispondendo all'esigenza di protezione della salute pubblica.

La successiva direttiva 2004/33/CE in attuazione alla 2002/98/CE⁸ focalizza l'attenzione sul donatore di sangue prevedendo la sua identificazione univoca, le informazioni da fornire al candidato donatore, nonché la compilazione di un questionario firmato che consenta l'eventuale esclusione del donatore per comportamenti suscettibili di trasmissione di malattie con la trasfusione di sangue.

Sempre negli anni Duemila anche in medicina trasfusionale sono istituiti modelli dipartimentali per la gestione integrata di processi quali la raccolta e la produzione degli emocomponenti. Tali modelli garantiscono un'alta flessibilità organizzativa una ottimizzazione delle risorse umane e tecnologiche e un adattamento all'evoluzione delle necessità e delle conoscenze scientifiche.

⁶ Consiglio d'Europa, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, direttiva 2001/83/CE in GU L del 28 novembre 2001.

⁷ Consiglio d'Europa, recante 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 e che modifica la direttiva 2001/83/CE, in GU L 033 del 8 febbraio 2003.

⁸ Commissione delle Comunità Europee, recante applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti, in GU L 91 del 30 marzo 2004.



Terminando la disamina sull'evoluzione del sistema trasfusionale arriviamo ai giorni nostri quando la medicina trasfusionale fa proprio il concetto di clinical governance, sono sviluppati potenti software per garantire l'affidabilità dei dati trasfusionali; si assiste alla responsabilizzazione nell'utilizzo delle risorse, oltre alla politica per la qualità e al risk management sono implementati solidi programmi formativi; le conoscenze del personale operante nelle strutture trasfusionali sono soggette a periodico aggiornamento; la medicina basata sull'evidenza si afferma con il Patient Blood Management, una strategia metodica e scrupolosa finalizzata a garantire l'appropriatezza della gestione organizzativa e clinica della risorsa sangue.

1. Il sistema trasfusionale in Italia

Nel nostro paese dobbiamo attendere il 1971, con l'emanazione del Decreto-ministeriale contenente le Direttive tecniche, per la determinazione dei requisiti del sangue umano e dei suoi derivati, dei sieri reattivi emodiagnostici e per le apparecchiature per la trasfusione⁹, per una prima regolamentazione tecnica del sangue e del plasma proveniente dalla donazione e la sua successiva trasfusione.

Il decreto definisce le indagini sierologiche e immunologiche da effettuare prima della trasfusione, nonché le caratteristiche dei sieri impiegati nelle prove analitiche, senza entrare nel merito dell'organizzazione delle strutture trasfusionali.

Possiamo affermare che il sistema trasfusionale in Italia, nasce sostanzialmente in seguito alla Raccomandazione del Consiglio d'Europa R (88) N° 4, in quanto fino ad allora si verificò uno sviluppo non coordinato dei Servizi trasfusionali che vedevano l'impiego di vari enti, come fondazioni private create e gestite da associazioni no profit, ma anche servizi gestiti dalla Croce Rossa, oltre alla presenza di servizi collegati agli ospedali e alle USL di riferimento.

La raccomandazione ha indotto il nostro Paese, in qualità di stato membro, a delineare uno schema diverso per l'organizzazione dei Servizi trasfusionali basato sul consenso informato dei donatori, escludendo qualsiasi forma di remunerazione della donazione di sangue, garantendo la disponibilità della risorsa sangue a tutti i cittadini anche in ottemperanza all'art. 32 della Costituzione.

Con l'introduzione della legge 4 maggio 1990 n. 107, titolata "Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasma derivati" si assiste alla prima vera regolamentazione del sistema trasfusionale nazionale, all'art. 1 comma 4 viene disposto che "Il sangue umano ed i suoi derivati non sono fonte di profitto; la loro distribuzione al ricevente è comunque gratuita ed esclude addebiti accessori ed oneri fiscali"¹⁰.

Da un punto di vista organizzativo la norma regola le attività trasfusionali in tre livelli.

Un livello periferico costituito da unità di raccolta, che possono essere fisse o mobili e deputate alla sola raccolta del sangue intero, o del plasma mediante procedure aferetiche. Centri trasfusionali dove sono effettuate, oltre alla raccolta anche la lavorazione degli emocomponenti e le indagini immunoematologiche e virologiche previste per la validazione delle unità. Servizi di immunoematologia e trasfusione a cui la legge attribuisce funzioni di coordinamento delle unità

⁹ Decreto-ministeriale 18 giugno 1971 recante Direttive tecniche per la determinazione dei requisiti del sangue umano e dei suoi derivati, dei sieri reattivi emodiagnostici e per le apparecchiature per la trasfusione, in Gazzetta Ufficiale n. 176 del 14 luglio 1971.

¹⁰ Legge 4 maggio 1990, n. 107, recante "Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasma derivati", in Gazzetta Ufficiale n. 108 del 11 maggio 1990.



di raccolta e dei centri trasfusionali, di garanzia e di buon uso del sangue, oltre alle normali attività trasfusionali.

A livello regionale viene prevista una attività di coordinamento e compensazione degli emocomponenti attraverso la rilevazione del fabbisogno annuale e l'eventuale invio delle unità eccedenti alle zone carenti. Inoltre, i centri regionali di coordinamento devono provvedere all'invio del plasma all'industria farmaceutica e alla distribuzione a livello regionale degli emoderivati.

A livello centrale, viene istituita la commissione nazionale per il servizio trasfusionale, organo tecnico che esprime pareri al Ministero della Sanità nella formulazione di un programma specifico per le attività trasfusionali da inserire nel Piano Sanitario Nazionale.

La legge 107/90, richiamando l'art. 45 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, riconosce alle associazioni dei donatori una funzione civica e sociale nella promozione della donazione del sangue, obbligandole al contempo alla tenuta di registri dei propri donatori.

In sostanza viene riconosciuta l'importanza del ruolo delle associazioni di volontariato nel contribuire al reperimento della risorsa sangue, definendo i bacini di utenza con l'obiettivo di razionalizzare le risorse disponibili, viene affermato che i Servizi trasfusionali sono strutture ospedaliere. Possiamo asserire che il riconoscimento delle associazioni di volontariato è una applicazione del principio di sussidiarietà, previsto dalla nostra Carta costituzionale.

In applicazione della legge 107/90 sono emanati una serie di decreti attuativi che istituiscono il registro sangue, stabiliscono il prezzo di cessione delle unità di sangue scambiate tra i servizi sanitari, determinandone l'uniformità sul territorio nazionale e definiscono le modalità di importazione del sangue e dei suoi derivati a livello internazionale.

L'emanazione della legge 107/90 e del d.lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 hanno portato alla stesura del primo piano sangue, con Decreto del Presidente della Repubblica recante "Approvazione del piano per la razionalizzazione del sistema trasfusionale italiano per il triennio 1994-1996"¹¹.

Il piano delinea una situazione nazionale disomogenea e disaggregata, con marcate differenze a livello regionale sia in termini di disponibilità di sangue, sia nel numero delle strutture e delle prestazioni erogate.

Viene evidenziata la carenza di un adeguato flusso informativo e una forte dipendenza di plasmaderivati dall'estero.

Sono, quindi, indicate le strategie di intervento volte a realizzare l'autosufficienza nazionale per sangue intero e plasmaderivati, un adeguato piano formativo del personale e la riorganizzazione delle strutture trasfusionali in applicazione della legge 107/90.

Gli interventi da compiere si sostanziano nella costituzione di un sistema informatizzato che consenta una raccolta uniforme e sistematica dei dati, una campagna di promozione e sensibilizzazione del dono del sangue anche attraverso il miglioramento dei servizi di chiamata dei donatori periodici e la istituzione di corsi teorico pratici per l'aggiornamento e la formazione del personale operante nello specifico settore.

Il piano permette l'avvio di sperimentazioni dove vari servizi di immunoematologia e trasfusione sono collegati ai centri trasfusionali secondo un modello dipartimentale. Una nuova visione organizzativa che troverà piena attuazione solo agli inizi degli anni 2000.

Infine, il piano detta alcune indicazioni alla trasfusione, al fine di migliorare il buon uso del sangue come, ad esempio, il valore soglia di emoglobina.

Concludiamo il paragrafo con una breve analisi della legge 25 febbraio 1992, n. 210, recante "Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicazioni di tipo irreversibile a causa di

¹¹ Decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 1994, recante "Approvazione del piano per la razionalizzazione del sistema trasfusionale italiano per il triennio 1994-1996", In Gazzetta Ufficiale n. 93 del 22 aprile 1994.



vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati”.¹² La sopracitata previsione normativa dispone un indennizzo da parte dello Stato a tutti coloro che abbiano subito un danno derivante da trasfusione di sangue o emoderivati, contraendo l'infezione da HIV o un'epatite post trasfusione.

La norma è stata introdotta in seguito alla grave situazione epidemiologica che si era venuta a creare negli anni 90, in quanto nonostante l'introduzione obbligatoria dei test specifici per la ricerca dei virus dell'epatite B e C e dell'HIV, non era garantita la totale sicurezza delle trasfusioni. Il problema era dovuto alla cosiddetta “fase finestra”, periodo in cui un virus non è rilevabile dai test diagnostici ma è in grado ugualmente di essere trasmesso per via parenterale.

Nel 1995, a fronte di nuove esigenze di razionalizzazione della risorsa sangue con il Decreto ministeriale 1° settembre 1995, viene istituito il Comitato per il buon uso del sangue (CoBUS) avente il compito di determinare standard e procedure per l'utilizzo del sangue, andando a determinare il numero massimo di unità richiedibili in relazione alla tipologia di intervento.¹³ Il CoBUS agisce all'interno della struttura ospedaliera coinvolgendo tutte le unità operative nella stesura di programmi per risparmiare emocomponenti ed emoderivati, favorendo l'informatizzazione del sistema trasfusionale, definendo protocolli di sicurezza trasfusionale e valutando la pratica trasfusionale nei singoli reparti di diagnosi e cura.

Inizialmente il CoBUS, costituito dal direttore generale, era composto dal direttore sanitario, dal direttore della struttura trasfusionale, da medici appartenenti ai reparti che praticano la trasfusione fino ad un massimo di cinque, dal direttore della farmacia, da un rappresentante degli infermieri, da un rappresentante delle associazioni dei donatori. L'anno successivo la composizione viene allargata ad un rappresentante delle associazioni dei malati.

Nel decreto sono indicate le modalità di raccolta del consenso informato alla trasfusione di sangue e di emoderivati che deve essere raccolto in forma scritta.

2. La legge 21 ottobre 2005 n. 219

La legge 219/2005 delinea l'attuale modello organizzativo del sistema trasfusionale italiano dettando i principi fondamentali in materia di attività trasfusionali andando a migliorare il precedente assetto disposto dalla legge 107/90.

L'art. 2 recita testualmente: “La presente legge disciplina le attività trasfusionali ovvero le attività riguardanti la promozione del dono del sangue, la raccolta di sangue intero, degli emocomponenti e delle cellule staminali emopoietiche autologhe, omologhe e cordonali; il frazionamento con mezzi fisici semplici; la validazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti, nonché le attività di medicina trasfusionale e la produzione di farmaci emoderivati. Tali attività sono parte integrante del Servizio Sanitario Nazionale e si fondano sulla donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita del sangue umano e dei suoi componenti”¹⁴.

¹² Legge 25 febbraio 1992, n. 210 recante “indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicazioni di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati” in Gazzetta Ufficiale del 6 marzo 1992.

¹³ Decreto ministeriale 1° settembre 1995, recante “Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri”, in Gazzetta Ufficiale n. 240 del 13 ottobre 1995.

¹⁴ Legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati”, in Gazzetta Ufficiale n. 251 del 27 ottobre 2005.



Viene rimarcata la volontarietà della donazione, l'assenza di un compenso, oltre alla garanzia dell'anonimato. Sono introdotti due concetti molto importanti, ossia la periodicità della donazione e la donazione responsabile che hanno come obiettivo quello di migliorare la sicurezza della trasfusione dal punto di vista delle malattie trasmissibili, in quanto un donatore che abbia comportamenti a rischio, rilevati dalla compilazione obbligatoria del questionario anamnestico, è tenuto ad astenersi dalla donazione.

Obbiettivi prioritari che si prefigge la nuova norma sono:

- il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale;
- il raggiungimento di un elevato grado di sicurezza sia della donazione che della trasfusione;
- condizioni uniformi dal punto di vista trasfusionale su tutto il territorio nazionale;
- sviluppo della medicina trasfusionale in ambito ematologico e oncologico;
- un'altra innovazione apportata dalla suddetta norma è l'incentivazione dell'attività di autodonazione al fine di prevenire i rischi derivanti dalla donazione omologa; tuttavia, in seguito all'introduzione di test molecolari che riducono al minimo la fase finestra, tale pratica trova oggi riscontro solo in casi particolari.

Procedendo con la trattazione, l'art. 6 stabilisce la stipula di convenzioni tra Aziende Sanitarie Locali e le associazioni di volontari specificando l'ammontare dei rimborsi delle attività associative. Tale quota, uniforme su tutto il territorio nazionale, è stabilita dall'accordo tra il Governo e le Regioni concernente la revisione e l'aggiornamento dell'accordo Stato-Regioni del 20 marzo 2008 relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, Province autonome e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue, rep. atti 61/CSR del 14 giugno 2016 ed è pari a 22,00 euro per il sangue intero e a 24,75 euro per la donazione di plasma¹⁵.

All'art. 10 sono indicate le competenze del Ministero della Salute in relazione alla programmazione delle attività trasfusionali, tra le quali spiccano la programmazione a livello nazionale, il controllo della produzione e importazione di emoderivati e la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Il successivo art. 11 definisce le funzioni attribuite alle Regioni, tra le quali citiamo la promozione della donazione, lo sviluppo dell'associazionismo a livello locale, l'istituzione di un sistema informativo regionale che operi in sinergia con quello nazionale, la definizione di un programma di autosufficienza a livello regionale, in grado di analizzare i consumi storici e il fabbisogno reale stabilendo le risorse necessarie e il finanziamento del sistema.

L'Art. 12 prevede l'istituzione del Centro Nazionale Sangue (CNS). La nuova struttura di coordinamento nasce con il Decreto del Ministero della Salute del 26 aprile 2007, con funzioni di coordinamento e controllo del sistema trasfusionale nazionale.

Tra i compiti del CNS, troviamo il supporto alla programmazione a livello nazionale delle attività trasfusionali, l'emanazione di linee guida relative alla sicurezza e alla qualità del sangue e dei suoi derivati, nonché delle linee guida concernenti l'accreditamento delle strutture trasfusionali ed il finanziamento delle attività ad esse correlate.

L'art. 15 stabilisce che il plasma raccolto nelle strutture trasfusionali e inviato alla lavorazione industriale per la produzione di farmaci ed emoderivati devono documentare il rispetto delle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practice – GMP).

L'art. 18 istituisce il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA). Il sistema permette lo scambio di informazioni a tutti i livelli, Stato, Regioni e Province Autonome. Attraverso questa interazione è possibile, in tempo quasi reale, effettuare le opportune analisi in relazione al

¹⁵ Accordo tra il governo e le Regioni concernente la revisione e l'aggiornamento dell'accordo Stato-Regioni del 20 marzo 2008 relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, Province autonome e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue rep. atti 61/CSR del 14 giugno 2016.



consumo e alla produzione degli emocomponenti, apportare eventuali correttivi, intensificando le chiamate o rallentando la raccolta. Lo strumento risulta essenziale nella realizzazione del programma annuale di autosufficienza.

Il Decreto-ministeriale 21 dicembre 2007, recante “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati”¹⁶ definisce le caratteristiche tecniche del sistema, le modalità di invio dei dati e la loro condivisione. SISTRA permette anche una valutazione sull’appropriatezza delle prestazioni erogate e consente al CNS la pubblicazione di report trimestrali stratificati per regione, relativi alla raccolta e alla produzione di emocomponenti, rivelandosi un potente strumento utilizzato nella programmazione del fabbisogno trasfusionale. L’art. 21 della legge 219/2005 rinvia ad una successiva intesa tra Stato e Regioni la definizione dei requisiti di qualità e sicurezza che devono essere periodicamente aggiornati in relazione ai progressi scientifici e tecnologici della medicina trasfusionale. Tale articolo demanda alle Regioni l’istituzione di un sistema di emovigilanza e l’istituzione, nonché il mantenimento di sistemi di qualità che garantiscano la pianificazione, il controllo e il miglioramento continuo della qualità delle prestazioni erogate dalle strutture trasfusionali.

Il successivo art. 22 prevede sanzioni per chi effettua attività trasfusionali senza le previste autorizzazioni e per gli individui che cedano il proprio sangue a scopo di lucro, rimarcando ancora una volta la gratuità della donazione di sangue.

È importante sottolineare che in seguito alla riforma del titolo V della Costituzione, la tutela della salute è materia di legislazione concorrente; pertanto, lo Stato detta i principi generali che le Regioni sono tenute ad applicare, disciplinando l’organizzazione e le funzioni loro attribuite. Numerosi sono gli accordi Stato-Regione in ambito trasfusionale, tra i quali il recente “Aggiornamento e revisione dell’Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 (rep. atti n. 242 CSR), 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” del marzo 2021¹⁷, recepito dalla Regione Veneto con Delibera della Giunta Regionale 463, il 13 aprile 2021, pubblicata nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto n. 57 del 27 aprile 2021, la cui trattazione avverrà in specifico paragrafo.

Ricordiamo che l’Accordo Stato-Regioni del dicembre 2017¹⁸ ha modificato il Comitato buon uso del sangue allargandone l’ambito di applicazione alle cellule staminali da sangue cordonale, ampliandone la composizione con l’inserimento di un rappresentante delle professioni infermieristiche e un rappresentante delle professioni ostetriche, favorendo così la massima partecipazione delle figure professionali coinvolte nella gestione della risorsa sangue. L’accordo definisce nel dettaglio i compiti del comitato per la sezione sangue e per la sezione cellule staminali, introducendo, l’importante funzione della prevenzione della trasfusione evitabile attraverso programmi di Patient Blood Management.

¹⁶ Decreto-ministeriale 21 dicembre 2007 recante “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati” in Gazzetta Ufficiale n. 13 del 16 gennaio 2008.

¹⁷ Presidenza del Consiglio dei ministri, Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, recante “Aggiornamento e revisione dell’Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 (rep. atti n. 242/CSR), 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”, repertorio atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021.

¹⁸ Presidenza del Consiglio dei ministri, Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, recante “Accordo ai sensi dell’art. 4 comma 1 del d.lgs. 28 agosto 1997, n. 281, concernente “Revisione e aggiornamento della costituzione e del funzionamento del Comitato buon uso del sangue” Repertorio atti n. 251/CSR del 21 dicembre 2017.



3. Il sistema trasfusionale nella Regione Veneto

La Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 va a modificare il titolo V della nostra Costituzione. Le modifiche apportate all'art. 117 attribuiscono di fatto alle Regioni potestà legislativa come precedentemente affermato.

In realtà il processo di regionalizzazione in ambito sanitario era iniziato attraverso il d.lgs. 502/92, realizzando le premesse per una progressiva differenziazione dei modelli regionali. Tale differenziazione ha ovviamente coinvolto anche la medicina trasfusionale e pertanto in questo paragrafo analizzeremo il modello della Regione Veneto.

La struttura di riferimento è senza dubbio il Coordinamento Regionale delle Attività Trasfusionali (CRAT), nato in seguito alla programmazione regionale esplicitata nel IV piano sangue e plasma regionale.¹⁹

Una delle attività più rilevanti della struttura, attualmente incorporata all'interno di Azienda Zero, è la programmazione annuale della compensazione a livello regionale e nazionale del sangue e dei suoi prodotti. La Regione Veneto, infatti, produce un esubero di circa 4.000 unità di emazie concentrate, la cui collocazione viene programmata annualmente dal Coordinamento Regionale delle Attività Trasfusionali. Il CRAT, di concerto con il Centro Nazionale Sangue, definisce la quantità e la tipologia di plasma da avviare alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati.

Sempre il IV piano sangue e plasma regionale riorganizza la medicina trasfusionale regionale con l'istituzione dei Dipartimenti Interaziendali di Medicina Trasfusionale (DIMIT). I dipartimenti operano perseguendo gli obiettivi definiti dal CRAT, che provvede ad assegnare loro anche le risorse economiche, in base al volume di attività da produrre.

I DIMIT operano secondo il modello strutturale per quanto concerne l'ottimizzazione delle risorse e secondo il modello funzionale per quanto riguarda il perseguimento degli obiettivi.

La costituzione dei DIMIT, secondo quanto previsto dal IV piano sangue e plasma regionale, si basa sui dati storici delle attività tenendo conto di fattori sanitari come il numero di posti letto per acuti, e la presenza di strutture ad alta complessità che richiedono un importante supporto trasfusionale come ad esempio le unità trapiantologiche, ma anche fattori produttivi come la popolazione residente in rapporto all'indice di donazione.

Sulla scorta di tali considerazioni, sono istituiti sette Dipartimenti Interaziendali di Medicina Trasfusionale, praticamente uno per ogni provincia.

Sempre il IV piano sangue definisce i compiti e le funzioni dei neonati dipartimenti che devono garantire le attività di raccolta, lavorazione e qualificazione biologica del sangue, nonché le attività di medicina trasfusionale in base ai Livelli Essenziali di Assistenza definiti dalla programmazione regionale. Tra le altre funzioni assegnate troviamo la garanzia dell'appropriatezza trasfusionale, la collaborazione con le associazioni di volontariato, la standardizzazione delle procedure trasfusionali ed una migliore gestione sotto il profilo amministrativo, con lo specifico obiettivo di garantire efficacia ed efficienza del sistema trasfusionale veneto.

Una delle peculiarità dei Dipartimenti Interaziendali di Medicina Trasfusionale è la presenza della conferenza di dipartimento, alla quale partecipano oltre ai membri appartenenti al comitato di

¹⁹ Delibera Consiliare n. 18 del 25 marzo 2004, relativa a "Quarto Piano Sangue e Plasma Regionale per il triennio 2004-2006, predisposto ai sensi dell'art. 11, comma 2 della Legge 4 maggio 1990, n. 107, concernente la disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati. Approvazione legge n. 107/1990, legge regionale 15 novembre 1994, n. 65, articolo 10, comma 1" in Bollettino Ufficiale Regione Veneto del 4 maggio 2004.



dipartimento anche rappresentanti delle associazioni di volontariato, sottolineando ancora una volta l'importanza dell'associazionismo nel sistema trasfusionale.

Le attività trasfusionali effettuate dai dipartimenti sono finanziate dal Fondo Regionale per le Attività Trasfusionali (FRAT) e assegnate ai dipartimenti in base alla contabilità analitica inviata al CRAT.

Il IV piano sangue pone le basi per un modello trasfusionale hub and spoke, con la finalità di ottimizzare le risorse sia umane che tecnologiche, in presenza di risorse economiche sempre più limitate, ma prenderà piede solo nel 2013, con Delibera della Regione Veneto n. 954 del 18 giugno 2013²⁰. Tale previsione normativa modifica radicalmente l'assetto trasfusionale regionale individuando una massa critica pari a 40.000 unità di sangue/anno per le attività di produzione e stoccaggio degli emocomponenti e una massa critica di 70.000 unità di sangue/anno per le attività di qualificazione biologica garantendo un elevato livello di qualità, sicurezza ed efficienza delle attività di raccolta del sangue, della produzione degli emocomponenti e della loro qualificazione biologica, come previsto dall'accordo n. 149/CSR del 25 luglio 2012 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. La delibera in questione ha portato alla costituzione nella Regione Veneto di 7 poli di produzione e stoccaggio degli emocomponenti e 5 poli di qualificazione biologica, facendo di fatto confluire queste ultime attività, dalla Provincia di Belluno a quella di Treviso. Inoltre, al fine di ottimizzare le attività di aferesi produttiva viene definito il valore di riferimento delle apparecchiature in ragione di 500 procedure per separatore per anno.

Ad integrazione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010, sono definite le linee guida per la formazione del personale medico e infermieristico impegnato nelle attività di raccolta del sangue e degli emocomponenti specificando che tale personale deve essere in possesso della qualificazione Basic Life Support (BLS), le competenze professionali da possedere ed i relativi ambiti, i percorsi formativi da seguire e le competenze da raggiungere attraverso specifici percorsi formativi organizzati a livello regionale, comprensivi di una parte teorica e di una parte pratica raccomandando che per almeno 10 giorni siano eseguite una media di 20 donazioni di sangue intero.

Un impegno formativo certamente gravoso ma necessario per garantire la sicurezza di pazienti e donatori di emocomponenti.

²⁰ Delibera della Giunta Regionale N. 954 del 18 giugno 2013, recante Recepimento Accordo n. 149/CSR del 25 luglio 2012 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente "Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti" ed ulteriori determinazioni, in Bollettino Ufficiale della Regione Veneto del 5 luglio 2013.



Capitolo secondo

Il sistema gestione qualità

Il concetto di qualità si è evoluto nel corso del tempo.

Già nell'antichità troviamo i primi rudimenti assimilabili al concetto di qualità, il codice di Hammurabi, infatti, indicava le modalità di costruzione di una casa e le sanzioni nel caso di una costruzione errata.

Gli egiziani spiegavano in quella che può essere considerata la più antica guida alla qualità come verificare la perpendicolarità di un blocco di pietra.

Nel Medioevo si assiste alla formalizzazione e trascrizione delle regole, i cosiddetti maestri introdussero così il concetto di ripetibilità del manufatto, nozione di importanza fondamentale nell'ambito della qualità. Il marchio apposto dal maestro identificava il costruttore fissandone così anche la responsabilità sul prodotto in termini di bontà e durata.

Un balzo in avanti avviene con la rivoluzione industriale, in quanto la nascita delle prime grandi aziende impone come obiettivo la fabbricazione di grandi quantità di prodotto che dovevano rispondere a specifiche caratteristiche costruttive e il controllo qualitativo si traduceva nell'ispezione finale e nello scarto della merce difettosa.

Nel 1979 il British Standard Institute redige la prima normativa per i sistemi di qualità, considerata la base delle attuali ISO 9000.²¹

Negli anni '80-'90 la sopracitata norma viene armonizzata e pubblicata, nasce così la famiglia delle norme ISO 9000 adottate anche dalla Comunità Economica Europea. La neonata norma pone l'accento sull'efficacia dei processi aziendali e sul loro miglioramento facendo diventare la qualità uno strumento aziendale per acquisire un vantaggio competitivo.

Il successivo sviluppo della ISO 9000 vede il cliente assumere un ruolo centrale, sono introdotti i concetti di qualità percepita e di soddisfazione del cliente.

1. Il sistema qualità

Sulla scorta dell'emanazione delle norme ISO 9000 numerose aziende hanno sviluppato sistemi di qualità più o meno complessi.

Un buon sistema qualità necessita innanzitutto di cultura organizzativa, fondamentale per creare un buon clima interno, indispensabile per affrontare il cambiamento continuo a cui andrà incontro l'azienda.

Il passo seguente sarà definire gli obiettivi, identificando chiaramente le esigenze, nonché le aspettative dei clienti. È necessario effettuare la pianificazione delle attività definendo con precisione le diverse fasi, gli attori coinvolti, le relative responsabilità, le eventuali risorse da reperire sia umane che tecnologiche.

Successivamente dovranno essere descritti i processi documentando chiaramente tutte le fasi operative. In tali documenti è opportuno identificare gli indicatori che dovranno essere monitorati al fine del mantenimento del sistema implementato.

²¹ MANZONI G.C., DE ANGELIS F. Sviluppo e gestione della qualità in azienda Milano 2007



Fondamentale sarà la formazione degli operatori.

Infine, dovrà essere previsto un sistema di rilevazione delle non conformità ed una loro risoluzione pronta ed efficace.

2. La gestione della qualità nelle Aziende Sanitarie

Inizialmente nelle Aziende Sanitarie il sistema qualità improntato sulle norme ISO fa fatica a prendere piede, sia per la difficoltà nel traslare le norme ISO all'interno dei complessi processi che governano le Aziende Sanitarie, sia per la iniziale mancanza di lungimiranza di molti amministratori che lo vedevano come un costo e non come una opportunità di miglioramento dei servizi resi.

Con l'introduzione del d.lgs. 502/92 le Aziende Sanitarie vengono indirizzate a dotarsi di un sistema di qualità e con il successivo d.lgs. 19 giugno 1999, n. 229 ne divengono obbligate.

Il decreto dispone, infatti, che la realizzazione di strutture sanitarie e l'esercizio di attività sanitarie, l'esercizio di attività sanitarie per conto del Servizio Sanitario Nazionale e l'esercizio di attività sanitarie a carico dello stesso sono subordinate, al rilascio di autorizzazioni, al possesso di determinati requisiti minimi, senza i quali non sarà possibile l'erogazione di prestazioni²². Viene inoltre previsto che le regioni rilascino l'accreditamento alle strutture pubbliche, ma anche alle strutture private che ne facciano richiesta, istituendo un meccanismo concepito come una sorta di abilitazione fondata sul possesso di determinati requisiti.

Anche le Aziende Sanitarie iniziano quindi a sviluppare la cultura della qualità, si inizia a parlare sempre più frequentemente di governo clinico sviluppando le sei dimensioni della qualità dell'assistenza individuate da Maxwell già nel 1994.

Tali dimensioni riducono la complessità della qualità dell'assistenza in sanità offrendo la possibilità di formulare giudizi obbiettivi²³.

La prima dimensione, quella dell'efficacia, rappresenta il livello di raggiungimento del risultato, in altre parole misura i benefici ottenuti per la salute degli individui.

La seconda dimensione, ossia l'efficienza, è rappresentata dal rapporto fra i prodotti e le risorse impiegate per ottenerli, ovvero la capacità dell'azienda di raggiungere gli obbiettivi prefissati, senza sprecare risorse.

La terza dimensione, rappresentata dall'accettabilità, individua quanto il paziente apprezza il servizio ricevuto, esprime la corrispondenza del servizio reso dalla struttura che eroga la prestazione in relazione alle aspettative del paziente.

Con la quarta dimensione, quella dell'accessibilità, si misura la capacità dell'azienda di fornire servizi usufruibili dagli utenti che hanno delle particolari necessità quali la facilità di parcheggio, una buona ricettività alberghiera, un servizio di ristorazione adeguato ma anche il talvolta non banale percorso per disabili.

La quinta dimensione, ossia l'equità è una caratteristica fondamentale in tutte le Pubbliche Amministrazioni e a maggior ragione deve essere presente nelle Aziende Sanitarie. In questo caso sarà valutata la capacità di erogare le prestazioni sanitarie senza favoritismi e senza disparità.

L'ultima dimensione, quella della rilevanza, che rappresenta quanto di meglio può essere conseguito dall'offerta sanitaria considerando i bisogni di salute della collettività nel suo insieme.

²² Decreto-legislativo 19 giugno 1999, n. 229 recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria" in Gazzetta Ufficiale n. 165 del 16 luglio 1999.

²³ DAMIANI G., RICCIARDI W., SPECCHIA M.L., Manuale di programmazione e organizzazione sanitaria, Napoli, 3th edizione 2018.



Altri autori hanno arricchito le sei dimensioni di Maxwell inserendo l'appropriatezza, intesa come l'esecuzione della cura giusta nel momento giusto, concetto subito mutuato dalla medicina trasfusionale con l'affermazione di trasfondere l'emocomponente giusto, al paziente giusto, nel momento giusto.

Una ulteriore dimensione che oggi riveste sempre più importanza è la sicurezza che esprime la capacità di controllo degli errori che possono accadere nei processi sanitari, non a caso le aziende ospedaliere sono dotate di apposite unità operative dedicate al risk management. Tali strutture sono focalizzate sulla prevenzione dell'errore attraverso lo studio dei processi e degli errori commessi in precedenza, migliorando in questo modo la qualità delle prestazioni erogate.

Misurare la qualità nelle Aziende Sanitarie non è sicuramente facile, allo scopo sono previsti una serie di indicatori e di standard che saranno trattati in un successivo capitolo.

2.1. L'accreditamento istituzionale

L'accreditamento è un processo attraverso il quale un organismo terzo valuta e riconosce che un processo o un'organizzazione siano conformi a standard predefiniti²⁴.

Fin dal 1900 negli Stati Uniti d'America furono definiti degli standard in ambito sanitario che prevedevano che per tutti i pazienti fosse disponibile una cartella clinica completa di tutti i dati sanitari e facilmente accessibile, i professionisti medici dovevano essere in possesso della laurea in medicina e di specifiche competenze nell'area di riferimento e dotarsi di rigorose regole deontologiche. Era previsto che tali professionisti si costituissero in quelli che oggi sono chiamati gli ordini professionali e che fossero adottate in accordo con la dirigenza le regole di funzionamento della struttura ospedaliera. La struttura, infine, doveva avere a disposizione determinate strutture terapeutiche e diagnostiche.

Tale organizzazione rappresenta un primo approccio verso lo sviluppo di sistemi di miglioramento della qualità dove i professionisti stessi verificano il rispetto di requisiti predefiniti. Questa modalità di verifica volontaria, sviluppatasi negli anni è adottata dai paesi anglosassoni come USA, Canada e Australia.

Diversamente, nel nostro paese come anche in Spagna, gli standard e la successiva verifica sono effettuati dai governi e in questo caso si parla di accreditamento istituzionale.

L'accreditamento istituzionale introdotto dal sopracitato d.lgs. 502/92²⁵ e modificato dal d.lgs. 19 giugno 1999, n. 229 è uno strumento diretto a promuovere il miglioramento della qualità dei servizi e delle prestazioni, ma anche dell'efficacia e dell'appropriatezza nella pratica clinica e dell'uso delle risorse impiegate.

Secondo quanto previsto dalla normativa è uno strumento di selezione di soggetti che possono erogare prestazioni sanitarie sulla base di determinati requisiti di qualità predefiniti. Inizialmente il meccanismo di accreditamento è stato concepito come una sorta di abilitazione fondata sul possesso di precisi requisiti tecnologici e organizzativi. La norma introduce la possibilità ai soggetti privati di erogare prestazioni sanitarie in nome e per conto del Servizio Sanitario Nazionale sulla base del possesso di determinati requisiti creando una sana concorrenza tra i soggetti pubblici e privati, con l'obiettivo di migliorare i livelli qualitativi delle prestazioni erogate.

²⁴ DAMIANI G., RICCIARDI W., SPECCHIA M.L., Manuale di programmazione e organizzazione sanitaria, Napoli, 3th edizione 2018.

²⁵ Decreto-legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421", in Gazzetta Ufficiale n. 305 del 30 dicembre 1992.



È necessario precisare che l'accreditamento istituzionale è subordinato ad una preventiva autorizzazione all'esercizio dove viene verificato il possesso di requisiti minimi; nella fase di accreditamento i valutatori focalizzano la loro attenzione sul possesso di ulteriori requisiti concernenti la programmazione sanitaria che si traducono nella verifica dei risultati raggiunti.

La verifica viene effettuata dalla Regione, sulla scorta di atti di indirizzo e coordinamento emanati a livello centrale avendo però ampia autonomia nella definizione di ulteriori requisiti di qualità, stabilendo quali siano le procedure e le modalità di verifica del possesso dei requisiti, incaricando i professionisti competenti per le verifiche e rilasciando il provvedimento di accreditamento. Le Regioni in buona sostanza predispongono l'elenco dei possibili fornitori del Servizio Sanitario Regionale, siano essi pubblici o privati.

L'intesa Stato-Regioni 20 dicembre 2012 definisce 8 criteri, 28 requisiti essenziali e 123 evidenze comuni a tutti i sistemi regionali. Per ogni requisito viene specificato l'obiettivo da perseguire, la ratio su cui è basato e le evidenze da produrre in sede di verifica al fine di dimostrare la conformità al requisito.

Gli otto criteri toccano le diverse dimensioni della qualità in sanità e prevedono:

- L'attuazione di un sistema di gestione delle strutture sanitarie che fornisca garanzia di qualità dell'assistenza sociosanitaria prevedendo un'organizzazione sanitaria improntata al miglioramento continuo delle attività di cura ed assistenza. Le organizzazioni dovranno fornire evidenze in relazione alla pianificazione e organizzazione delle attività di assistenza, definendo in modo chiaro e preciso le responsabilità, le modalità di gestione delle informazioni, gli strumenti di valutazione della qualità dei servizi e le modalità di prevenzione e gestione di eventuali disservizi.
- La descrizione delle prestazioni e dei servizi erogati dalla struttura sanitaria, la comunicazione con i pazienti ed i cittadini e un sistema di valutazione delle performance. Nell'esplicitazione di tale criterio viene posta molta attenzione alla gestione della documentazione sanitaria e alla sua conservazione al fine di garantire la completa rintracciabilità di tutto il percorso clinico nel rispetto della privacy.
- Gli aspetti strutturali. Secondo quanto previsto dal documento, l'organizzazione deve verificare l'idoneità delle strutture e la conseguente destinazione d'uso, prevedere un piano di gestione e manutenzione delle attrezzature, fornendo evidenza della presenza di un inventario e della comprovata qualifica del personale addetto alla manutenzione che dovrà documentare gli eventuali collaudi e gli interventi di manutenzione sia essa preventiva o correttiva.
- Le competenze del personale. In relazione a questo criterio l'organizzazione dovrà verificare che il personale possieda le competenze necessarie per le specifiche attività da eseguire e che tali competenze siano mantenute nel tempo. L'organizzazione dovrà, inoltre, evidenziare la presenza di piani di inserimento ed addestramento del nuovo personale che definiscano gli standard da raggiungere prima dell'inserimento nelle attività di routine.
- Comunicazione. Tale criterio prevede che sia garantita una buona comunicazione sia tra i professionisti che con i pazienti, fornendo evidenza delle modalità di comunicazione all'interno della struttura anche attraverso l'analisi del contesto organizzativo con indagini sul clima interno.
- Appropriatezza clinica e sicurezza. Al fine di soddisfare tale criterio dovranno essere documentate la presenza di procedure e protocolli che soddisfino i principi della medicina basata sull'evidenza, un programma di gestione del rischio occupazionale che valuti i vari rischi, chimico, fisico e biologico, cui sono sottoposti tutti gli operatori e la gestione del rischio clinico e degli eventi avversi.



- Processi di miglioramento ed innovazione. Per soddisfare tale criterio dovranno essere documentati progetti di miglioramento in aree specifiche come ad esempio l'area di emergenza, l'area oncologica, l'area materno infantile e l'area cardiovascolare. Devono essere previste procedure per l'introduzione di nuove tecnologie che soddisfino processi di Health Technology Assessment sia a livello regionale che nazionale.
- Umanizzazione. Per questo criterio l'organizzazione deve produrre evidenze che contengano programmi diagnostici e terapeutici orientati alla persona, tenendo conto delle diverse esigenze dei pazienti²⁶.

Nel 2015 l'Intesa Stato-Regioni del 19 febbraio ha provveduto a definire i tempi di adeguamento alla norma sopracitata e a definire i criteri per il funzionamento degli Organismi Tecnicamente Accreditanti precedentemente identificati dall'Intesa del 20 dicembre 2012²⁷.

Nel documento viene definito il processo di accreditamento istituzionale con la formalizzazione delle varie fasi. Viene posto in evidenza che gli Organismi Tecnicamente Accreditanti in fase di audit devono fare riferimento alla norma UNI EN ISO 19011 che esplicita le attività di audit definendone la gestione e la loro conduzione. L'Intesa prevede l'istituzione di un elenco nazionale di valutatori, che dovranno essere opportunamente formati.

L'Intesa Stato-Regioni del 19 febbraio si propone anche un confronto tra le diverse strutture in base ai risultati degli audit per omogeneizzare un modello di valutazione sull'intero territorio nazionale resasi necessaria per l'ampia autonomia delle Regioni in materia di sanità.

Le Regioni hanno spesso sfruttato i copiosi spazi di autonomia e i consistenti margini di incompletezza e di ambiguità presenti nella disciplina nazionale per adattare il sistema alle proprie necessità²⁸.

2.2. L'accreditamento di eccellenza

La sempre crescente attenzione dei professionisti sanitari e degli utenti rivolta alla qualità delle prestazioni sanitarie e le modalità con le quali si può dimostrare e certificare il livello di qualità, ha indotto le Aziende Sanitarie ad andare oltre l'accreditamento istituzionale. Questo è dovuto anche alla competizione creata dal nuovo sistema di remunerazione delle prestazioni erogate che finanzia le Aziende Sanitarie secondo i livelli di produzione. Per risultare più attrattive ed efficaci molte aziende hanno implementato sistemi di accreditamento cosiddetti di eccellenza, dove la struttura sanitaria, o parte di essa, si sottopone volontariamente alla valutazione di organismi non governativi. Gli standard di elevata professionalità, che la struttura deve possedere, sono definiti con il coinvolgimento delle associazioni professionali. Le verifiche sono effettuate da enti terzi indipendenti, gli organismi di accreditamento, che in seguito a valutazione positiva riconoscono l'eccellenza della struttura.

Burnet e Plebani, nella loro guida pratica all'accreditamento dei laboratori clinici, sostengono che l'accreditamento di eccellenza è necessario perché è il riconoscimento della competenza della

²⁶ Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome sul documento recante "Disciplina per la revisione della normativa dell'accreditamento", in attuazione dell'articolo 7, comma 1 del nuovo Patto per la salute per anni 2010-2012 (Rep. Atti n. 259/CSR del 20 dicembre 2012).

²⁷ Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano in materia di adempimenti relativi all'accreditamento delle strutture sanitarie. (SALUTE) Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131. (Rep. Atti n. 32/CSR del 19 febbraio 2015).

²⁸ BALDUZZI R., CARPANI G., Manuale di Diritto Sanitario, Bologna, 2013.



struttura, facilita gli scambi tra i vari servizi sia interni che esterni alla struttura, fornisce uno strumento affidabile di gestione e assicura che siano tenuti in considerazione i bisogni e i requisiti di tutti gli utilizzatori sia esterni che interni²⁹.

Vi sono diversi modelli di accreditamento di eccellenza, tra questi si possono annoverare il modello ISO 9000 e il modello Joint Commission on Accreditation for Health Care Organization (JCAHO).

Il modello secondo ISO 9000 definisce norme che hanno validità mondiale ed è ben adattabile alle strutture sanitarie. Le norme specificano i requisiti che un sistema qualità deve possedere e definisce anche le specifiche che devono essere rispettate dal fornitore dell'azienda sanitaria perché solo se la struttura utilizza materiali di qualità potrà a sua volta erogare prodotti eccellenti. Il sistema ISO evidenzia l'importanza dell'identificazione e della gestione dei processi nelle strutture sanitarie, della loro connessione e interdipendenza.

il modello Joint Commission on Accreditation for Health Care Organization, nato negli Stati Uniti d'America con lo scopo di migliorare la qualità degli ospedali americani, attualmente è esteso anche ad altri servizi extraospedalieri come ad esempio le cure domiciliari, i servizi di cure primarie, ma anche i laboratori di analisi.

Questo modello evidenzia l'importanza del coinvolgimento e la responsabilizzazione di tutti i professionisti operanti nel settore e prevede la ciclicità delle seguenti fasi:

- pianificazione strategica della qualità che includa la sicurezza aziendale;
- progettazione di processi clinici e manageriali, guidata da esperti del settore;
- monitoraggio dei processi attraverso appositi indicatori;
- analisi dei dati;
- implementazione e sostegno dei cambiamenti in grado di originare miglioramento, con il contributo di esperti che riferiscono al management aziendale³⁰.

Gli standard sono predisposti e aggiornati periodicamente da esperti internazionali appartenenti alla commissione e sono divisi in due macroaree, l'area centrata sul paziente e l'area centrata sull'organizzazione.

Nella versione più recente sono presenti 12 prerequisiti e 264 standard che l'organizzazione deve soddisfare per ottenere l'accREDITamento. Per ogni standard è specificato il livello di qualità attesa. La conformità dell'organizzazione viene valutata periodicamente da tre ispettori che hanno una formazione interdisciplinare e al termine della visita rilasciano l'attestazione di accREDITamento di durata triennale. In base all'esito della visita, l'organizzazione può essere accREDITata con riserva, o può essere ridotto il periodo della successiva verifica.

Nel nostro paese molte strutture sanitarie hanno intrapreso percorsi di accREDITamento di eccellenza con buoni risultati.

Il regolamento europeo CE n. 765/2008 prevede una serie di norme in materia di accREDITamento che hanno lo scopo di garantire la libera circolazione delle merci compresi i dispositivi medici, attestando il possesso di standard qualitativi predefiniti e prevede all'art. 4 la designazione di un unico organismo nazionale di accREDITamento³¹.

L'Italia, recependo tale regolamento, ha istituito l'Ente di diritto privato senza fini di lucro sotto la vigilanza del Ministero dello Sviluppo Economico, denominato Accredia.

²⁹ BURNET D., PLEBANI M., Guida pratica all'accREDITamento dei laboratori clinici, Milano, 2003.

³⁰ DAMIANI G., RICCIARDI W., SPECCHIA M.L., Manuale di programmazione e organizzazione sanitaria, Napoli, 3th edizione 2018.

³¹ Consiglio d'Europa, recante norme in materia di accREDITamento e vigilanza del mercato per quanto riguarda la commercializzazione dei prodotti e che abroga il regolamento (CEE) n. 339/93 in GU L 13 agosto 2008.



Accredia attesta la competenza, l'indipendenza e l'imparzialità degli organismi di certificazione, ispezione e verifica, e dei laboratori di prova e taratura. Per svolgere le sue funzioni si avvale di 557 ispettori ed esperti ed ha accreditato 200 soggetti³².

I principi a cui fa riferimento l'ente sono l'imparzialità, l'indipendenza, la competenza, la trasparenza, l'integrità, l'attenzione al mercato ed il suo ruolo è quello di valutare la conformità agli standard di qualità internazionali lasciando ad altri soggetti la valutazione delle performance sanitarie.

2.3. La certificazione

La certificazione può essere definita come la procedura attraverso la quale una parte terza concede assicurazione scritta che un prodotto, un processo o un servizio sono conformi a specifici requisiti³³.

Dalla definizione si evince che la differenza tra l'accreditamento di eccellenza e la certificazione è che quest'ultima viene emessa in base ad una norma specifica. Come abbiamo visto nell'accreditamento di eccellenza gli standard sono definiti da esperti.

La differenza in ogni caso è molto sottile perché spesso gli standard coincidono con la norma, in ogni caso i due modelli hanno la finalità comune, ovvero garanzia di qualità.

La certificazione si basa sugli standard definiti dalla norma ISO 9001, pensati per essere applicabili trasversalmente per tutte le attività o servizi.

Inizialmente, nell'ambito sanitario l'applicazione della norma ISO è stata problematica, la sua applicazione letterale ha spesso portato alla emanazione di numerosi protocolli, ritenuti da molti professionisti inutili, di difficile applicazione e poco efficaci. La revisione del 2015, recependo i bisogni degli utilizzatori, ha permesso di superare queste difficoltà modificando la definizione di sistema di gestione per la qualità e permettendo alle organizzazioni sanitarie di definire il percorso più adeguato a soddisfare gli standard richiesti. In altre parole, la norma definisce cosa si deve fare, la struttura sanitarie come si deve fare.

In seguito alla revisione, la norma ISO 9001:2015 prevede sette principi di gestione per la qualità:

- Organizzazione orientata al cliente: l'applicazione di tale principio in ambito sanitario, prevede che la struttura identifichi il cliente e più in generale le parti interessate che possono essere rappresentati da pazienti inviati da specialisti, interni od esterni o medici di medicina generale, altri ospedali, unità operative interne alla struttura, ma anche personale sanitario per i corsi di formazione. Nell'ambito della medicina trasfusionale particolare attenzione dovrà essere posta ai donatori di sangue che possono essere considerati sia clienti che fornitori. Clienti in quanto usufruiscono della struttura trasfusionale e fornitori in quanto con la loro donazione forniscono la materia prima sangue. È di fondamentale importanza capire le esigenze e le aspettative dei pazienti e dei donatori che hanno gioco forza esigenze sostanzialmente diverse.
- Leadership: questo principio prevede l'attivazione di una serie di sezioni che vanno dalla considerazione delle esigenze di tutte le parti interessate, alla definizione di una vision che sia chiara, per finire con la definizione di obiettivi misurabili e stimolanti. Va da sé che l'organizzazione dovrà fornire al personale le risorse e l'addestramento necessario per raggiungere gli obiettivi prefissati. È di fondamentale importanza la direzione che deve

³² www.accredia.it

³³ BURNET D., PLEBANI M., Guida pratica all'accreditamento dei laboratori clinici, Milano, 2003.



effettuare la pianificazione strategica ponendo molta attenzione all'analisi dello scenario che risulta essere uno degli elementi più critici. Conoscere i propri punti di forza, quelli di debolezza, le opportunità e le minacce è sicuramente un buon punto di partenza.

- Coinvolgimento del personale: questo principio sottolinea l'importanza della risorsa umana che deve essere coinvolta enfatizzando l'importanza del ruolo e dei contributi che i professionisti possono apportare all'organizzazione. L'organizzazione deve prevedere un sistema di valutazione delle prestazioni del personale che non deve essere confuso con la valutazione delle competenze, ma deve essere un monitoraggio dei risultati raggiunti in relazione all'obiettivo assegnato. Le situazioni critiche devono essere discusse apertamente e il personale deve essere adeguatamente responsabilizzato.
- Approccio basato sui processi: secondo tale principio i processi devono essere chiaramente definiti, così come le responsabilità per la loro gestione.
- Miglioramento: per soddisfare tale principio l'organizzazione deve incoraggiare la cultura del miglioramento del sistema organizzativo, con l'applicazione del modello di Deming, "Plan, Do, Check, Act". Questo modello prevede l'applicazione di cicli che prevedono le fasi di pianificazione (Plan), realizzazione (Do), verifica, misurazione e conferma del risultato desiderato (Check), azione in seguito a verifica positiva con conseguente standardizzazione (Act).
- Decisioni basate sulle evidenze: questo principio afferma che le organizzazioni devono verificare l'affidabilità e l'accuratezza dei dati e delle informazioni raccolte per prendere decisioni.
- Gestione delle relazioni: questo principio sottolinea l'importanza del rapporto di reciproco beneficio tra l'organizzazione ed i suoi fornitori, in modo che la stessa possa acquisire posizioni di vantaggio competitivo³⁴.

L'edizione più recente, la ISO 9001:2015, riduce la numerosità dei requisiti prescrittivi, aumentando però quelli relativi alla leadership, consente una maggiore flessibilità relativa alla documentazione che l'organizzazione deve possedere, aumenta l'enfasi attinente al contesto organizzativo e al conseguimento dei risultati di processo per aumentare la soddisfazione del cliente.

È importante sottolineare l'introduzione di un requisito specifico, ovvero l'adozione del risk based thinking; pertanto, le organizzazioni dovranno implementare programmi di analisi del contesto e dei processi per identificare il rischio e provvedere alla sua eliminazione o riduzione. Ad una lettura attenta, il concetto era implicito nelle precedenti edizioni, che prevedevano l'attuazione di azioni preventive al fine di rimuovere potenziali non conformità, ma anche l'esecuzione di appropriate iniziative dirette alla rimozione delle cause della deviazione, prevenendo in tal modo la reiterazione.

Secondo la ISO 9001:2015 le organizzazioni dovranno comprendere il proprio contesto sia esso interno ed esterno, migliorare la fiducia e la soddisfazione del cliente attraverso una adeguata analisi dei bisogni e delle aspettative degli stakeholder e analizzare tutti i fattori che possono avere un impatto sul sistema di gestione per la qualità.

2.4. Gli standard

Secondo l'Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione, lo standard è un documento stabilito per consenso ed approvato da organismi riconosciuti, che fornisce, per un uso comune

³⁴ ISO 9001:2015 Quality management systems – requirements Bruxelles, 2015.



e abituale, regole, linee guida, caratteristiche di attività o loro risultati, volti a raggiungere il grado ottimale in un contesto definito³⁵.

Gli standard sono lo strumento che permettono ad una organizzazione la certificazione, l'accreditamento sia esso istituzionale o di eccellenza e consentono il conseguente riconoscimento alle strutture sanitarie dell'erogazione di assistenza di elevata qualità; permettono, inoltre, l'armonizzazione della pratica clinica nelle diverse organizzazioni.

In relazione ai processi di accreditamento di eccellenza e di certificazione, in ambito sanitario, gli standard sono definiti da organismi riconosciuti a livello internazionale, per quanto concerne l'accreditamento istituzionale invece sono definiti a livello centrale in accordo con le Regioni.

Lo sviluppo degli standard ISO avviene attraverso un processo ben definito che contempla tre fasi principali.

Nella prima fase la comunità di riferimento, come potrebbe essere la medicina trasfusionale o la patologia clinica, ravvisa il bisogno dell'introduzione di un nuovo standard, comunica ufficialmente attraverso l'Organismo Nazionale di Standardizzazione all'ISO tale necessità. In questa fase gli esperti rappresentativi di tutti i paesi interessati verificano l'effettiva utilità dell'introduzione di un nuovo standard. Raggiunto il consenso definiscono lo scopo dello standard.

Nella seconda fase vengono negoziate le specifiche dello standard.

La terza fase si procede all'approvazione dello standard e alla successiva pubblicazione del documento definitivo.

I principi generali utilizzati dall'ISO nello sviluppo di uno standard si basano sul consenso da parte di tutti gli stakeholder, sulla diffusione a livello globale e sulla volontarietà.

Le regole generali che concernono la struttura dello standard, la terminologia, e tutte le attività correlate sono definite nella ISO/IEC Guide 2: Standardization and related activities — general vocabulary³⁶. Il documento contiene elementi normativi e informativi, i primi descrivono l'obiettivo dello standard e stabiliscono i diversi livelli di applicazione. All'interno dello standard sono contenuti i must, ovvero i requisiti che "devono" essere presenti e le raccomandazioni, quei requisiti che sono auspicabili ma non tassativi.

Gli elementi informativi sono rappresentati dagli elementi che indentificano il documento, spiegano le motivazioni di fondo e facilitano l'utilizzatore nella comprensione ed interpretazione del documento stesso.

Secondo la ISO 15189, norma che riguarda la standardizzazione nella branca della medicina di laboratorio e dei test diagnostici in vitro, gli elementi che devono essere contenuti nella documentazione sono descritti nella seguente tabella³⁷.

Elemento	Tipologia
Pagina del titolo	Informativa
Contenuti	Informativa
Premessa	Informativa
Introduzione	Informativa

³⁵ ISO/IEC Guide 2: provides general terms and definitions concerning standardization and related activities, Ginevra, 2004.

³⁶ ISO/IEC Guide 2: Standardization and related activities — General vocabulary, Ginevra, 2004.

³⁷ ISO 15189 "Medical laboratories -- Requirements for quality and competence, Ginevra 2013.



Titolo	Normativa
Scopo e campo di applicazione	Normativa
Riferimenti normativi	Normativa
Termini e definizioni	Normativa
Requisiti gestionali	Normativa
Requisiti tecnici	Normativa
Allegati	Informativa
Bibliografia	Informativa

All'interno di uno standard sono applicate regole precise in relazione alla gerarchia di capitoli e paragrafi, tutti gli elementi, siano essi normativi o informativi, sono importanti e questi ultimi forniscono le informazioni necessarie all'utilizzatore.

Gli elementi normativi rappresentano il "must", il primo di essi è lo scopo che deve definire chiaramente il soggetto del documento e gli aspetti che saranno trattati.

Il secondo elemento è rappresentato dai riferimenti normativi che possono essere opzionali, ma se presenti, ne è indispensabile la loro applicazione.

Il terzo elemento, termini e definizioni è anch'esso opzionale, può contenere un termine o una definizione, ma può anche rinviare ad un altro documento che specifica i termini.

Gli elementi che seguono rappresentano i punti salienti della norma, ciò che qualifica lo standard stesso, che possono essere rappresentati sotto forma di requisiti, raccomandazioni o affermazioni. In definitiva gli standard definiscono i requisiti che l'organizzazione deve applicare per implementare un sistema di qualità che sia veramente efficace, nell'ottica del miglioramento con l'obiettivo finale di fornire un prodotto che soddisfi i bisogni dei clienti.

3. Il sistema qualità in medicina trasfusionale

La medicina trasfusionale è una branca molto particolare della medicina, un eventuale errore trasfusionale può causare gravi conseguenze ai pazienti dall'esito purtroppo infausto, non a caso la reazione trasfusionale da incompatibilità ABO è uno degli eventi sentinella. Il verificarsi di tali eventi può causare la morte o gravi danni all'individuo e data la loro gravità sono considerati un problema fondamentale per la sicurezza dei pazienti. Il verificarsi di tali accadimenti ha immediate ripercussioni sulle organizzazioni sanitarie e spesso conducono ad una mancanza di fiducia della popolazione nei confronti del Servizio Sanitario.

Per questo motivo la medicina trasfusionale è sempre stata normata da una rigorosa e ferrea normativa che definisce l'organizzazione e i compiti delle strutture trasfusionali, detta le norme per la qualità e la sicurezza del sangue e dei suoi prodotti e prescrive anche le eventuali sanzioni in caso di mancato rispetto delle stesse.

Il Decreto-ministeriale n. 69 del 2 novembre 2015 è intitolato "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti". I suoi 35 articoli contengono le disposizioni che devono essere seguite rigorosamente da tutte le strutture trasfusionali operanti nel nostro paese.

I 12 allegati facenti parte integrante della norma descrivono dettagliatamente le caratteristiche del candidato donatore, i requisiti degli emocomponenti, i requisiti delle richieste di



emocomponenti, le indagini pretrasfusionali da eseguire ai candidati alla trasfusione, nonché i requisiti inerenti ai sistemi informatici.

Entriamo nel dettaglio per meglio comprendere come la norma sia molto stringente.

L'allegato I in analogia alla ISO 15189 riporta 70 definizioni normalmente utilizzate nella medicina trasfusionale.

L'allegato II detta le regole da seguire in relazione al materiale informativo da fornire al donatore, lo stesso deve essere chiaro e di facile comprensione. Tra il materiale informativo troviamo il questionario anamnestico, strumento essenziale per il medico addetto alla selezione del donatore per dichiararne l'idoneità a procedere alla donazione. Oltre al questionario deve essere consegnata al candidato donatore l'informativa al consenso del trattamento dei dati personali attinenti alla donazione di emocomponenti. L'allegato riporta alcuni esempi di questionario e informativa, da cui non ci si può scostare se non in maniera più restrittiva.

L'allegato III contiene l'elenco dei motivi di esclusione temporanea o permanente del candidato donatore, perché il donatore di sangue per ovvi motivi deve essere una persona che goda di buona salute.

L'allegato IV riporta i parametri fisici che il candidato donatore deve soddisfare e l'elenco degli esami obbligatori che devono essere effettuati ad ogni donazione, nonché gli eventuali controlli periodici anche in riferimento alla tipologia di donazione che si andrà ad eseguire. Sono previsti in questo allegato anche i criteri di protezione del donatore per non influenzare lo stato di salute dello stesso. Vengono stabiliti in questo frangente il numero massimo di donazioni possibili per tipologia di emocomponente e l'intervallo di tempo minimo da rispettare tra di esse.

Per quanto riguarda gli esami obbligatori, viene posta particolare attenzione alla prevenzione delle malattie trasmissibili con la trasfusione eseguendo sia test sierologici che molecolari, con lo scopo di ridurre al minimo il cosiddetto "periodo finestra".

L'allegato V detta le regole per la raccolta, la preparazione e la conservazione degli emocomponenti stabilendone le caratteristiche qualitative.

Per ogni emocomponente sono definiti i requisiti minimi obbligatori del prodotto finale e le temperature di conservazione. I controlli devono essere effettuati su almeno l'1% della produzione e qualora tale numero non sia statisticamente significativo, su almeno 4 prodotti, una volta al mese. Per quanto concerne il plasma da conferire all'industria farmaceutica l'allegato rinvia alla Monografia della Farmacopea Europea.

L'allegato VI descrive le informazioni che devono essere presenti nell'etichetta dell'emocomponente, facendo espressamente riferimento alla norma UNI 10529, la quale prescrive la corretta sequenza per l'identificazione univoca di ogni singola unità prodotta. Seguendo tale norma ogni unità è identificata in modo inequivocabile a livello mondiale.

L'allegato VII indica le procedure volte a garantire la sicurezza trasfusionale, dispone quali prelievi ematici devono essere effettuati al paziente candidato alla trasfusione, la norma è così stringente al punto da indicare l'ora di esecuzione del prelievo. Di seguito sono fornite le indicazioni sulla corretta compilazione della richiesta trasfusionale che deve riportare le generalità del paziente, i dati nosologici del paziente, la tipologia di emocomponente richiesto, il motivo della richiesta, il grado di urgenza, i dati di laboratorio necessari per valutare l'appropriatezza della richiesta, la data e l'ora della richiesta, la stessa deve essere firmata dal medico e dal professionista che ha eseguito i prelievi ematici. Una copia della richiesta deve essere conservata nella cartella clinica a garanzia della tracciabilità del percorso trasfusionale del paziente. La norma indica anche la tipologia di indagini che il servizio trasfusionale deve effettuare sui campioni ematici e per quali emocomponenti.

Le modalità di valutazione dell'appropriatezza clinica della richiesta e la procedura aziendale per la richiesta di emocomponenti devono essere predisposte dalla struttura trasfusionale di concerto con il Comitato per il buon uso del sangue.



L'allegato VII definisce, inoltre, le modalità di trasporto degli emocomponenti assegnati, la loro consegna e la rintracciabilità degli stessi. La norma definisce anche le modalità di gestione delle unità di emocomponenti che per diversi motivi non sono utilizzate, prevedendo che le stesse debbano essere sempre restituite alla struttura trasfusionale accompagnate da adeguata documentazione.

Infine, lo stesso allegato definisce le norme comportamentali a cui i professionisti sanitari dovranno scrupolosamente attenersi prima, durante e dopo la trasfusione.

Nell'allegato VIII è rappresentato l'algoritmo decisionale per la gestione dei test di qualificazione biologica.

Il successivo allegato IX detta le modalità di raccolta del sangue intero per uso autologo, anche se è necessario precisare che questa pratica è allo stato dell'arte limitata a pochi casi eccezionali.

L'allegato X tratta degli emocomponenti ad uso non trasfusionale che recentemente stanno riscontrando un discreto successo terapeutico in vari ambiti, come il siero collirio.

L'allegato XI detta i criteri generali per la raccolta delle cellule staminali e dei linfociti.

L'ultimo allegato è dedicato ai sistemi informatici dei Servizi trasfusionali. Sono qui definite le caratteristiche che il gestionale della struttura trasfusionale deve possedere³⁸.

Il decreto può essere considerato una specie di standard minimo per le attività trasfusionali, all'interno di esso si trovano molti degli elementi normativi previsti dalla ISO 15189.

Tuttavia, i professionisti della medicina trasfusionale nell'ottica del miglioramento e a garanzia della sicurezza trasfusionale hanno emanato degli appositi standard che si possono considerare di eccellenza, implementando anche una serie di requisiti non previsti dal sopracitato decreto. La norma, infatti, tratta in maniera molto dettagliata gli standard di prodotto, fa solo qualche accenno alla leadership e non fornisce indicazioni in merito al personale.

Forse per colmare questa lacuna, ma sicuramente per definire univocamente degli standard italiani di medicina trasfusionale, nel 2007 la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia ha redatto la prima edizione degli Standard di Medicina Trasfusionale. Il manuale è stato rivisto una prima volta nel 2010. A seguito delle mutate conoscenze scientifiche e degli aspetti regolatori europei nel 2017 è stata pubblicata la terza edizione tuttora vigente.

Il manuale, mutuando la norma ISO definisce le garanzie che "devono" essere presenti nella struttura trasfusionale e fornisce le raccomandazioni sugli elementi che dovrebbero essere presenti nella struttura trasfusionale³⁹.

La prima sezione è interamente dedicata ai requisiti generali dell'organizzazione dove sono definiti i requisiti per l'istituzione e il mantenimento del sistema per la gestione della qualità, l'organizzazione della struttura, la gestione controllata dei processi che devono essere preventivamente convalidati e periodicamente monitorati. Fornisce indicazioni sulla gestione dei documenti e delle risorse umane, sulla gestione dei locali e delle attrezzature.

Le successive sezioni riguardano gli standard di prodotto che in alcuni casi risultano essere più stringenti rispetto alla normativa, nell'ottica di un miglioramento continuo della qualità delle prestazioni erogate dalle strutture trasfusionali.

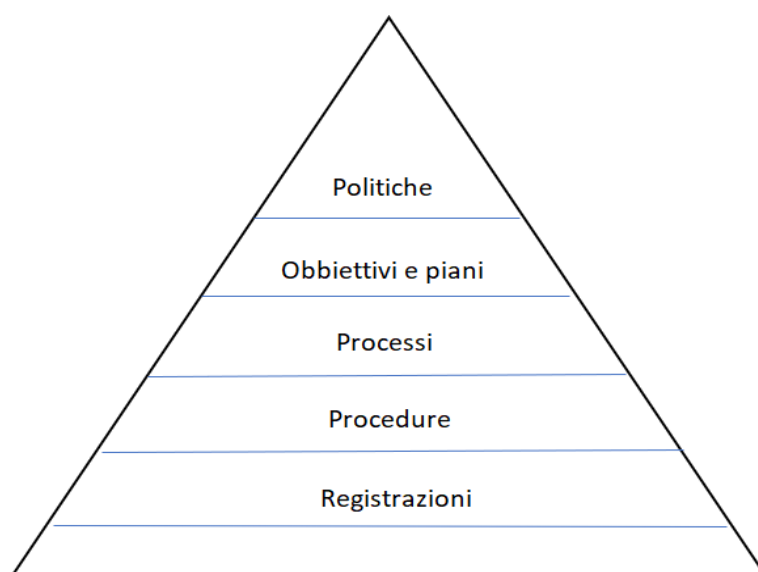
La medicina trasfusionale, dunque, è sottoposta da sempre ad una rigorosa normativa che ha il duplice scopo di garantire sicurezza e qualità; tuttavia, anche nella medicina trasfusionale ha preso corpo la cultura della qualità e diverse strutture trasfusionali hanno intrapreso percorsi di certificazione e/o di accreditamento di eccellenza.

³⁸ Decreto-ministeriale 2 novembre 2015, recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", in Gazzetta Ufficiale del 28 dicembre 2015.

³⁹ GRAZZINI G., BERTI P., BOCCAGNI P., BONINI R., FIORIN F., GANDINI G., MENICHINI I., Standard di Medicina Trasfusionale, Milano, 2017.



Per raggiungere un tale traguardo è necessaria una sequenza di azioni che può essere meglio rappresentata attraverso la figura che segue⁴⁰:



La piramide individua la sequenza di azioni da attuare per costruire un buon sistema qualità. In primo luogo, è necessario definire le politiche, porsi degli obiettivi e definire dei piani per il loro raggiungimento, definire chiaramente quali sono i processi, le procedure e mettere in atto un sistema di registrazioni efficace per monitorare il sistema e migliorarlo.

3.1. Responsabilità organizzative e gestionali

Prima di procedere nella nostra analisi è necessario definire cosa si intende per direzione. Secondo la ISO 9001 la direzione è l'insieme delle persone che controlla il laboratorio a livello più elevato.

Le responsabilità organizzative e gestionali devono essere descritte in un documento che contenga le regole che la direzione si è data, per assicurare che i bisogni e le aspettative degli utenti siano esattamente identificati e che le prestazioni erogate soddisfino anche i vincoli legali, etici e normativi. Gli obiettivi di qualità sono definiti dalla direzione per tutte le funzioni della struttura e da questa devono essere riesaminati regolarmente per assicurarne il raggiungimento. In questo documento si devono rinvenire almeno sei elementi:

- impegno della direzione;
- attenzione focalizzata al cliente;
- politica per la qualità;
- pianificazione;
- responsabilità e comunicazione;

⁴⁰ BURNET D., PLEBANI M., Guida pratica all'accreditamento dei laboratori clinici, Milano, 2003.



➤ riesame da parte della direzione.

Il primo elemento descrive come la direzione sia coinvolta nello sviluppo del sistema gestione qualità e quali adempimenti siano introdotti per mantenere viva l'attenzione di tutto il personale, al fine di perseguire il miglioramento continuo della qualità.

Il secondo elemento, la politica per la qualità, espone le modalità con cui la struttura soddisfa le esigenze e le aspettative dei clienti. Sono descritti gli orari di apertura della struttura che devono essere compatibili con le esigenze più comuni, la tipologia dei servizi offerti, che, devono essere compatibili con le necessità cliniche dei pazienti, la direzione deve prevedere un documento che sintetizzi il buon uso del sangue e l'applicazione ed il controllo del sistema gestione qualità. Questo elemento deve contemplare i rapporti con gli altri enti pubblici, nel caso della medicina trasfusionale devono essere formalizzati opportuni accordi con le altre strutture ospedaliere per lo scambio di eventuali emocomponenti, oltre che prevedere specifici accordi con le associazioni di volontariato che sono uno stakeholder fondamentale nel nostro sistema trasfusionale. Per quanto riguarda le unità operative afferenti alla struttura ospedaliera devono essere organizzati e previsti incontri di audit, finalizzati alla verifica della corretta applicazione delle procedure regolatrici la trasfusione e il corretto uso di emocomponenti ed emoderivati. È necessario porre in evidenza il fatto che nella medicina trasfusionale è necessario porre molta attenzione alle esigenze dei donatori, in quanto persone che mettono a disposizione gratuitamente la preziosa risorsa sangue.

Il terzo elemento, invece, descrive la politica per la qualità, definita dalla direzione specificando i mezzi, le risorse per la sua applicazione, in accordo con la direzione strategica aziendale. In questo documento si rinvencono i principi che ispirano la carta dei servizi, quali l'uguaglianza dei cittadini di fronte alla tutela della salute, l'imparzialità dell'offerta delle prestazioni erogate, la partecipazione degli utenti, l'efficacia e l'efficienza dei servizi sanitari. Gli elementi primari ai quali dare concreta attuazione si possono riassumere nel contenimento delle liste di attesa, nel miglioramento dell'accoglienza di tutti i servizi offerti, siano essi sanitari, alberghieri, o accessori. Nella definizione della politica per la qualità si deve rinvenire la modalità di perseguimento e monitoraggio degli obiettivi aziendali, che deve avvenire con la moderna metodica del budget. Entrando nello specifico, la struttura trasfusionale deve definire, in questo frangente, la sua mission, costituita prevalentemente dal raggiungimento dei seguenti obiettivi: autosufficienza degli emocomponenti e degli emoderivati, sicurezza trasfusionale, sicurezza degli utenti e degli operatori, affidabilità dei test diagnostici, supporto ai medici curanti per l'individuazione di iter terapeutici e diagnostici indicati alla situazione clinica del paziente.

Il quarto elemento riguarda l'attività di pianificazione. La struttura trasfusionale, attraverso l'analisi dei processi deve pianificare le modalità operative e le attività per garantire nel tempo i requisiti del servizio offerto agli utenti attraverso la stesura di appositi documenti. Nella documentazione devono essere stabilite le fasi e le responsabilità attraverso cui il processo si svolge, le variabili del processo da tenere sotto controllo, gli obiettivi che si intendono raggiungere, i criteri di accettazione delle prestazioni erogate e gli indicatori della qualità delle prestazioni. La struttura deve documentare come intende tenere sotto controllo gli eventuali cambiamenti introdotti nei processi e valutare preliminarmente le eventuali ricadute dei cambiamenti suddetti.

Il successivo elemento definisce le responsabilità e le funzioni del personale operante all'interno della struttura. Allo scopo devono essere predisposti un organigramma e un funzionigramma. Tali documenti descrivono le dipendenze funzionali e gerarchiche con ruolo e responsabilità del personale coinvolto, nel funzionigramma sono definite e portate a conoscenza di tutto il personale la missione, le mansioni e i requisiti di ciascuna funzione.



L'ultimo elemento definisce le modalità con cui è verificato il raggiungimento degli obiettivi prefissati, l'analisi degli eventuali scostamenti e le azioni correttive e preventive da intraprendere per riportare i processi sotto controllo.

Nella figura seguente riportiamo un esempio di riesame applicato nella UOC Medicina trasfusionale AULSS2 Regione Veneto⁴¹.

RESPONSABILITÀ	ATTIVITÀ	NOTE
RUO - RQ	PIANIFICAZIONE RIESAME DELLA DIREZIONE	- comunicazione interna
RS - RQ - TC	ELABORAZIONE DATI INDICATORI DELLA QUALITÀ	- indicatori specifici di funzione/settore
RQ	PREPARAZIONE DEL RAPPORTO ALLA DIREZIONE	- indicatori di processo, struttura, esito
RUO - RQ - RS - TC	DISCUSSIONE RAPPORTO ALLA DIREZIONE	- consuntivo obiettivi - proposte di miglioramento - azioni correttive
RQ	VERBALE DI RIESAME SGQ	- resoconto riunione - obiettivi per nuovo periodo - piano di addestramento - piano degli audit
RS - TC	PIANI DI MIGLIORAMENTO	- diagramma di Gantt - piani di azione
RQ	VERIFICA IN CORSO D'ANNO E CORREZIONI	- aggiornamento di RUO sullo stato dei programmi
RQ	ARCHIVIAZIONE	

Legenda della figura:

RUO: Responsabile unità operativa

RQ: Responsabile della qualità

RS: Responsabile di settore

TC: Coordinatore Tecnico

Il riesame è uno dei momenti più importanti nella gestione di un sistema qualità; infatti, solo con una attenta valutazione da parte della direzione degli indicatori di processo e di esito, si può alimentare il ciclo virtuoso del miglioramento continuo.

⁴¹ Sistema gestione qualità della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto.



3.2. La documentazione del sistema qualità

Il documento principale è rappresentato dal manuale della qualità. Questo documento è richiesto dalla quasi totalità degli organismi di accreditamento e di certificazione.

Il manuale della qualità fornisce le informazioni al personale della struttura per comprendere il sistema qualità implementato nell'organizzazione e per gestire tutti i processi posti in essere per identificare e soddisfare le attese degli utenti. Al suo interno sono contenuti i dettami e i comportamenti che la struttura deve seguire per garantire gli standard predefiniti nelle specifiche di prodotto, o convenuti direttamente con i clienti.

Lo schema tipo del manuale della qualità secondo la norma ISO 9001 consta di 9 sezioni:

- Introduzione
- Scopo e campo di applicazione
- Riferimenti normativi
- Termini e definizioni
- Sistema di gestione per la qualità
- Responsabilità della direzione
- Gestione delle risorse
- Realizzazione del servizio
- Misurazioni, analisi e miglioramento

Nella prima sezione, l'introduzione, si rinvergono le informazioni generali attinenti alla struttura trasfusionale, le modalità di distribuzione del documento al personale interno e ad eventuali soggetti esterni, nonché la periodicità della sua revisione. In questa sezione è buona prassi descrivere i volumi di produzione dell'organizzazione. Sono presenti, inoltre, i livelli di revisione con una descrizione sintetica delle modifiche apportate.

Nella seconda sezione, rappresentata dallo scopo e dal campo di applicazione, si rinviene il profilo dell'organizzazione, lo scopo del manuale e il suo campo di applicazione, generalmente riferito a tutti i processi della struttura.

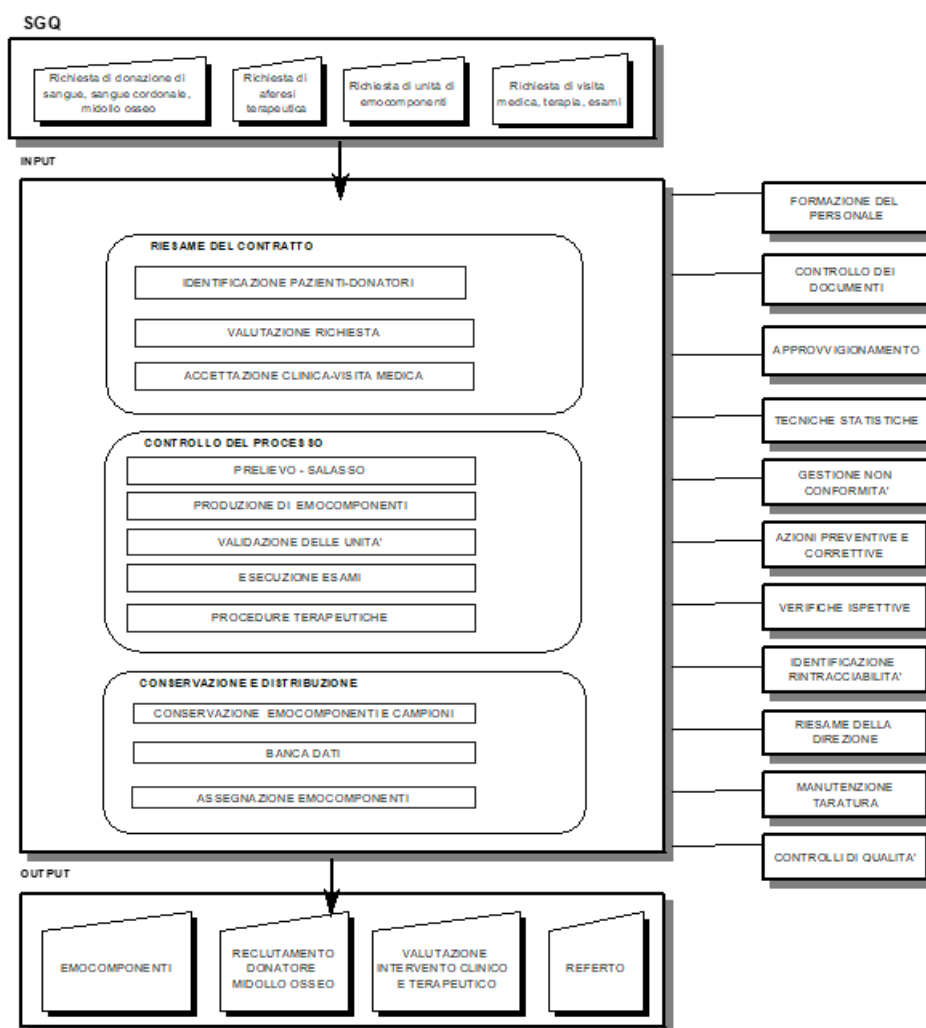
La terza sezione contiene i riferimenti normativi, cospicui nell'ambito della medicina trasfusionale. In questa sezione sono descritte le attività da intraprendere per tenere sempre aggiornati i riferimenti legislativi e sono identificate le figure responsabili di tali attività.

Nella quarta sezione sono riportate le definizioni per la comune terminologia usata nel manuale e nella documentazione del sistema qualità, viene riportato un elenco delle abbreviazioni utilizzate, comunemente chiamato siglario.

La quinta sezione documenta i processi e le attività poste in essere, al fine di realizzare e mantenere sempre operativo il sistema qualità dell'organizzazione. Sono presenti in questa sezione, l'identificazione dei processi, le loro interazioni e i requisiti generali che garantiscono gli standard qualitativi dei prodotti finali, erogati dall'organizzazione.

La successiva figura esemplifica quanto appena descritto⁴².

⁴² Sistema gestione qualità della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto.



La sezione successiva identifica le responsabilità organizzative e gestionali oggetto di trattazione nel precedente paragrafo.

La sezione sette è dedicata alle risorse umane, all'ambiente di lavoro, alle attrezzature e dispositivi che saranno trattate dettagliatamente nei successivi paragrafi.

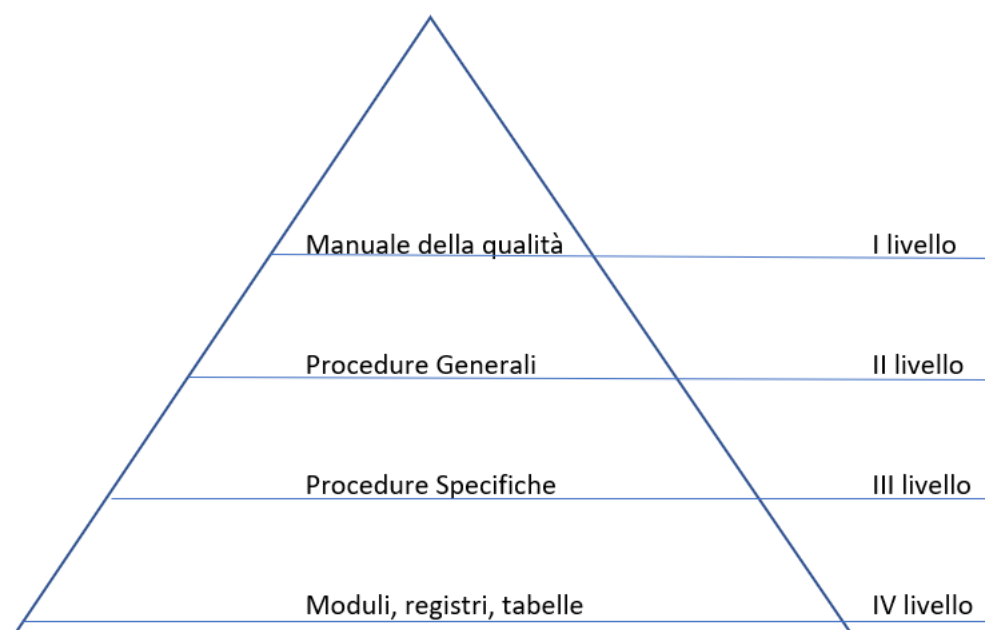
La sezione otto del manuale è dedicata alla realizzazione del servizio, ovvero come la struttura trasfusionale procede alla pianificazione del servizio in generale, distinguendo i processi interni da quelli relativi all'utente. All'interno della sezione sono definite le modalità con cui si progetta e si sviluppa un nuovo servizio, le modalità con cui la struttura acquisisce i materiali necessari al buon funzionamento del servizio e come gli stessi vengono immagazzinati e conservati. In questa sezione si definisce anche la modalità di erogazione dei servizi.

L'ultima sezione è dedicata alle misurazioni, alla loro analisi e allo sviluppo del miglioramento.

In questo frangente la struttura trasfusionale definisce le opportune tecniche statistiche con cui saranno analizzati i dati, gli strumenti adottati per misurare la soddisfazione degli utenti; nel caso dei donatori di sangue, nella nostra struttura, viene somministrato il questionario di gradimento. Sono qui definite anche le modalità delle verifiche ispettive interne, la gestione delle non conformità e dei reclami e le azioni preventive e correttive per attuare il ciclo del miglioramento.



È necessario precisare che la documentazione ha una precisa gerarchia come si evidenzia nella figura che segue⁴³:



Il manuale della qualità si trova all'apice della piramide, seguono le procedure generali, le procedure specifiche, infine, all'ultimo livello, i moduli, i registri e le tabelle.

Le procedure generali descrivono i processi fondamentali della struttura trasfusione e tracciano le modalità con cui le regole preventivamente definite trovano applicazione. In esse si ravvisano le responsabilità e le modalità di esecuzione delle attività svolte.

Le procedure specifiche riportano la descrizione di come sono svolte le attività tecniche, generalmente si riferiscono a comportamenti di tipo tecnico e amministrativo. Possono prendere la forma di istruzione operativa quando, a titolo di esempio, trattano della manutenzione e del controllo delle attrezzature.

I registri sono dei documenti dove sono riportati i risultati delle attività eseguite.

Le tabelle sono documenti ove si usa una particolare veste grafica per rappresentare informazioni o dati particolari.

L'iter della preparazione della documentazione, sino alla sua emissione e distribuzione, segue fasi prestabilite che normalmente si rinvergono in un documento specifico, di norma, denominato "Gestione della documentazione". In questo documento la struttura descrive le regole della preparazione, del controllo, della verifica, dell'approvazione, dell'emissione e alla successiva distribuzione della documentazione inerente al sistema qualità. Tale documento detta le regole per la modifica e per il controllo della documentazione.

La procedura di gestione della documentazione definisce i vari livelli di responsabilità, in relazione alle varie fasi di preparazione della documentazione, ne stabilisce la struttura e indica le regole

⁴³ BURNET D., PLEBANI M., Guida pratica all'accreditamento dei laboratori clinici, Milano, 2003.



tecniche di stesura della documentazione. Infine, il documento determina le modalità e le tempistiche per la revisione della documentazione.

La struttura trasfusionale deve tenere un elenco aggiornato di tutta la documentazione, indicando la data di ultima revisione dei singoli documenti e la data in cui i documenti saranno sottoposti a revisione, questo perché gli standard internazionali dispongono la revisione periodica.

3.3. Il personale

Le risorse umane di una organizzazione sono considerate da svariati autori tra le più importanti. Per questo motivo trovano ampio spazio negli standard internazionali precedentemente citati.

La ISO 9001 stabilisce che il personale operante nell'organizzazione deve essere competente, pertanto, deve essere sottoposto a adeguato addestramento, dando per scontato l'acquisizione della formazione cosiddetta di base.

La norma ISO 15189, norma specifica per i laboratori analisi, ma anche la Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, enfatizzano il concetto di competenza prevedendo che il personale in formazione sia soggetto alla supervisione di tutor esperti e che le competenze acquisite siano verificate periodicamente.

Le strutture trasfusionali, per rispondere a questi dettami devono quindi adottare dei rigorosi piani di addestramento, di acquisizione delle competenze e del suo mantenimento.

L'organizzazione deve prevedere una adeguata documentazione che specifichi il fabbisogno formativo e definisca le funzioni delle diverse figure operanti all'interno della struttura trasfusionale.

L'organizzazione deve identificare le figure chiavi previste dalla normativa, ovvero la persona responsabile, il responsabile della produzione degli emocomponenti, il responsabile del controllo di qualità, il responsabile della qualità e il responsabile dell'emovigilanza, il quale deve garantire sia la sicurezza dei donatori che degli emocomponenti prodotti. I rapporti di interdipendenza delle diverse figure sono identificati nell'organigramma. La struttura deve prevedere un documento che identifichi chiaramente compiti e responsabilità di tali figure, la sua sottoscrizione ne indica l'avvenuta e piena comprensione. La norma prevede anche la nomina di sostituti di tali figure, in modo da garantire la continuità della funzione in caso di assenza del titolare.

Data l'importanza della risorsa umana la struttura dovrebbe prevedere programmi di formazione continua e di sviluppo della carriera professionale degli operatori, riconoscendo e valorizzando i singoli professionisti, promuovendo stili di lavoro collaborativo e favorendo la comunicazione, stimolando la partecipazione anche con suggerimenti ed opinioni.

La comunicazione non deve avvenire, come spesso accade in molte organizzazioni, con il "passa parola", ma devono essere attivate modalità di scambio sistematico delle informazioni, attraverso riunioni periodiche che devono essere opportunamente verbalizzate. Sempre in tema di comunicazione, la direzione dovrebbe prevedere almeno una riunione annuale, per illustrare con adeguata motivazione, gli obiettivi da raggiungere. L'incontro può avvenire in seguito alla comunicazione da parte della direzione strategica degli obiettivi di budget. È buona prassi riunire il personale per un incontro a consuntivo descrivendo gli obiettivi raggiunti e proponendo le azioni di miglioramento.

Le norme internazionali prevedono anche che il personale sia in numero adeguato alle attività da svolgere; tuttavia, in assenza di un preciso standard di riferimento l'indicazione rimane di difficile applicazione.



La Regione Veneto nel passato ha tentato, con il progetto denominato “Superdimt”, una standardizzazione delle attività trasfusionali, sia sotto il profilo strettamente economico che dal punto di vista del personale; tuttavia, dopo un inizio promettente il progetto si è arenato. Certamente più chiara è la norma in relazione al mantenimento delle competenze acquisite che in ambito trasfusionale si realizzano con l'esecuzione, da parte del singolo professionista, di un numero minimo di procedure nell'arco di un anno, pari a 200 per la donazione di sangue e 50 per le procedure aferetiche⁴⁴.

3.4. Sicurezza e benessere

Nella norma ISO 9001 è presente un paragrafo dedicato alle infrastrutture dell'organizzazione, dove si fa riferimento agli ambienti di lavoro e alle problematiche a loro collegate.

Il luogo di lavoro, infatti, può influire sia sull'efficienza lavorativa, sia sulla qualità delle prestazioni, basti pensare ad un operatore che svolge la propria attività in locali non climatizzati, con temperature vicine ai trenta gradi. Le alte temperature, come le basse, in medicina trasfusionale, possono influire sulla qualità dell'emocomponente prodotto, per questo motivo sia la normativa italiana che quella europea prevedono, ad esempio, che la temperatura dei locali di produzione degli emocomponenti sia sottoposta a controllo periodico ed è preferibile un monitoraggio continuo anche del grado di umidità.

Gli ambienti devono essere pensati in funzione dei diversi flussi operativi, per aumentare qualità ed efficienza, per garantire sicurezza e benessere e devono essere preventivamente qualificati prima del loro utilizzo per gli scopi produttivi.

La sicurezza deve essere assicurata dal datore di lavoro come disposto dal Decreto-legislativo 9 aprile 2008 n. 81. La norma prevede una serie di azioni che l'azienda sanitaria deve realizzare al fine di tutelare la salute e la sicurezza dei suoi dipendenti. Queste misure sono contenute nel documento di valutazione dei rischi che deve contemplare l'analisi del rischio specifico dei diversi professionisti per singola unità operativa⁴⁵.

La struttura sanitaria deve provvedere ad informare tutti i professionisti sui vari rischi, siano essi fisici, chimici o biologici e introdurre un programma di prevenzione degli stessi, nonché prevedere specifici e periodici corsi di formazione obbligatori per tutti i professionisti.

In relazione al documento di valutazione dei rischi aziendale, è opportuno, che la struttura trasfusionale, adotti una procedura specifica che indichi, oltre alle normali misure di prevenzione in un servizio trasfusionale, anche altre misure, quali il divieto di mangiare, bere, fumare, il corretto uso dei dispositivi di protezione individuale, il frequente lavaggio delle mani, le operazioni specifiche per la protezione dal rischio biologico a cui costantemente sono sottoposti i professionisti che operano in tale servizio.

Particolare attenzione deve essere posta alla sanificazione degli ambienti anche in considerazione dell'attuale situazione pandemica.

Come è noto non esistono solo i rischi sopracitati ma come in tutti gli ambienti lavorativi anche in ambito sanitario i professionisti sono sottoposti al rischio psicosociale. Come è noto lo stress

⁴⁴ Accordo ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 26 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente: Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti (Rep. Atti n. 149/CSR del 25 luglio 2012).

⁴⁵ Decreto-legislativo 9 aprile 2008, n. 81, recante “Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro” in Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008.



può ridurre l'efficienza sul lavoro e causare problemi di salute che si ripercuotono sull'intera struttura sanitaria e sulle prestazioni rese dalla stessa.

Per mantenere e migliorare il benessere organizzativo al fine di migliorare la produttività e la qualità delle prestazioni erogate, le strutture sanitarie devono valutare il benessere al proprio interno, attraverso la creazione di un sistema che garantisca efficacia, efficienza, economicità, produttività e trasparenza. Devono assicurare, al tempo stesso, un ambiente di lavoro adeguato sotto il profilo psico-fisico, innescando quel circolo virtuoso in cui il lavoratore, operando in condizioni di benessere, riesce ad ottimizzare le sue performance raggiungendo gli obiettivi a lui assegnati.

Per creare situazioni di benessere è necessario agire sul clima organizzativo, in modo da stimolare la creatività e l'apprendimento favorendo gli scambi, la trasparenza e la visibilità dei risultati.

È essenziale, che le strutture sanitarie si muovano, non solo per combattere il malessere, ma soprattutto per progettare il benessere, creando specifiche condizioni che possano migliorare il sistema sociale interno, le relazioni interpersonali, e più in generale, la cultura organizzativa⁴⁶.

L'EDQM prevede aree di riposo e ristoro del personale, le quali dovrebbero essere separate dagli altri locali.

3.5. Attrezzature e dispositivi

Gli standard internazionali prevedono una serie di requisiti che devono essere soddisfatti per tutte le attrezzature utilizzate nelle strutture trasfusionali, pertanto, l'organizzazione deve predisporre un documento in modo da assicurare che le attrezzature siano adatte per lo scopo di destinazione, la loro utilizzazione sia compresa dagli utilizzatori attraverso una adeguata formazione e siano soddisfatti i requisiti predefiniti di qualità e sicurezza.

La procedura di gestione delle attrezzature deve specificare le modalità di acquisto, di installazione e di collaudo delle stesse. Le caratteristiche e i limiti di impiego sono stabiliti dal responsabile della struttura che indica quali siano le prestazioni attese e gli scostamenti ammessi per la singola strumentazione. Il documento definisce le modalità generali per il controllo delle attrezzature e per l'addestramento del personale.

Il documento definisce la periodicità delle manutenzioni ordinarie e preventive specificando i comportamenti da osservare in caso di guasto e successiva manutenzione correttiva. Tutte le manutenzioni devono essere tracciate, pertanto occorre implementare una serie di registri, cartacei o informatici, al fine di soddisfare tale requisito. Alcune strutture trasfusionali tengono un registro per ogni singolo strumento denominato "log book" o diario di bordo.

Nelle strutture trasfusionali è necessario verificare periodicamente la taratura di numerose attrezzature, quali le frigoemoteche, i congelatori, gli incubatori piastrinici, gli abbattitori di temperatura e gli scongelatori di emocomponenti. La procedura di gestione deve indicare la periodicità dell'esecuzione della taratura di tali attrezzature, definendo per ognuna l'intervallo di accettabilità. Uno strumento che non soddisfi i requisiti deve essere immediatamente escluso dalla produzione, chiaramente identificato come "fuori controllo" e sottoposto a manutenzione correttiva sino al suo rientro nei range di riferimento.

Anche i dispositivi medici, di cui si fa un gran uso nelle strutture trasfusionali devono essere sottoposti a rigorosi controlli prima del loro uso. Per il loro approvvigionamento l'iter seguito è indicato nella documentazione precedentemente citata.

⁴⁶ Ministro della Funzione Pubblica Direttiva del 24 marzo 2004, recante "Misure finalizzate al miglioramento del benessere organizzativo nelle Pubbliche Amministrazioni"



Per i dispositivi medici deve essere posta particolare attenzione nella loro conservazione, in quanto le variazioni di temperatura e di umidità, possono influire sulla qualità del prodotto finale. Il loro uso è subordinato al superamento dei controlli definiti nella procedura di rilascio. A titolo di esempio, i dispositivi per la raccolta del sangue intero devono essere provvisti del certificato di sterilità e deve essere verificata la conservazione alla temperatura dichiarata dal produttore prima della loro introduzione nel ciclo produttivo.

Tra le attrezzature da standardizzare si contemplano anche il sistema informativo aziendale e i diversi software che lo alimentano.

Il sistema informativo della struttura deve garantire innanzitutto la sicurezza dei dati conservati dall'organizzazione, anche alla luce dei recenti accadimenti verificatisi in Veneto, dove in una azienda sanitaria sono stati trafugati e messi in rete dati sensibili, mettendo a severo rischio la privacy di cittadini e professionisti. Tale sistema deve garantire la conservazione dei dati e la loro facile consultazione. Alcuni dati devono addirittura essere conservati per un tempo illimitato, pertanto, devono essere previsti sistemi di backup.

In medicina trasfusionale la gestione dei dati riveste una particolare importanza, motivo per cui la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMITI) nel manuale degli standard ha dedicato otto standard specifici che il gestionale della struttura deve rispettare, sottolineando la rilevanza della presenza di procedure di backup periodiche e che gli eventuali inserimenti di dati critici siano sottoposti a rigorosi controlli di accuratezza.

Secondo L'EDQM tutte le attrezzature che possono influenzare la qualità e la sicurezza del sangue e dei suoi componenti, devono essere preventivamente convalidate prima della loro introduzione nel processo trasfusionale e devono essere sottoposte periodicamente a riconvalida.



Capitolo Terzo

La medicina basata sull'evidenza

Secondo alcuni autori, la Medicina Basata sull'Evidenza (EBM) nasce in Canada negli anni Ottanta, tuttavia il termine EBM compare per la prima volta sul giornale americano "Journal of American Medical Association". L'articolo asseriva l'importanza di fondare le decisioni mediche su solide prove scientifiche derivate da studi clinici di qualità. Si arrivava così a sminuire l'istinto clinico del medico, frutto della propria esperienza professionale⁴⁷.

Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco, la medicina basata sull'evidenza viene definita come "l'uso coscienzioso e giudizioso delle migliori evidenze disponibili, integrato con l'esperienza clinica e con le preferenze del paziente, per guidare le decisioni di salute"⁴⁸.

Dall'analisi della definizione ne deriva che il medico prima di procedere all'erogazione della prestazione dovrebbe analizzare la letteratura scientifica, scegliendo l'evidenza migliore per il singolo caso, proporla al paziente, tenendo in debito conto i valori e le volontà della persona.

Questo modo di operare porta il professionista sanitario a focalizzarsi sul paziente poiché l'efficacia del suo intervento dipende dall'esito finale che la prestazione ha sulla persona.

Nel nostro paese l'EBM inizia a prendere forma con il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, infatti, tra i principi guida, si trova il principio dell'efficacia e dell'appropriatezza degli interventi.

Tale principio afferma che le risorse disponibili devono essere indirizzate verso le prestazioni di riconosciuta efficacia, sulla scorta delle evidenze scientifiche disponibili⁴⁹.

A rafforzare il principio contenuto nel PSN, il Decreto-legislativo del 19 giugno 1999 n. 229 dispone che solo le prestazioni supportate da evidenze scientifiche siano a carico del Servizio Sanitario Nazionale specificando che le prestazioni considerate innovative, deficitarie di tale supporto, possono essere erogate solo da strutture accreditate nell'ambito di specifici programmi sperimentali, previa autorizzazione del Ministero della Sanità⁵⁰.

Oltre alla spinta normativa, lo sviluppo della medicina basata sull'evidenza è dovuto a molteplici fattori, tra i quali possiamo annoverare:

- l'aumentata disponibilità delle informazioni biomediche e la conseguente difficoltà di aggiornamento professionale, dovuta anche al dilagare delle informazioni presenti sul web;
- la difficoltà di trasferire gli esiti della ricerca nella pratica clinica, dovuto a molteplici fattori, come l'utilizzo di trattamenti inefficaci, alti livelli di inappropriatezza e l'ampia variabilità delle pratiche professionali;
- la crescente domanda di salute da parte dei cittadini e la difficoltà nel sostenere i costi del sistema sanitario.

⁴⁷ DAMIANI G., RICCIARDI W., SPECCHIA M.L., Manuale di programmazione e organizzazione sanitaria, Napoli, 3th edizione 2018.

⁴⁸ www.aifa.gov.it

⁴⁹ Decreto del Presidente della Repubblica del 23 luglio 1998, recante "Approvazione del Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000", in Gazzetta Ufficiale n. 288, del 10 dicembre 1998.

⁵⁰ Decreto-legislativo del 19 giugno 1999 n. 229, recante "Norme per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419" in Gazzetta Ufficiale n. 132 del 16 luglio 1999.



Sackett, nel suo Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM, descrive i quattro passaggi per l'approccio all'EBM:

- formulating question: in questa fase il professionista converte il bisogno di informazioni in specifici quesiti clinici. È necessaria molta attenzione su come vengono poste le domande al paziente, in quanto questo passaggio riveste un'importanza fondamentale per la formulazione del quesito clinico;
- getting evidence: in questa fase il sanitario effettua la ricerca delle evidenze disponibili;
- appraising evidence: trovate le evidenze, queste devono essere sottoposte a valutazione critica da parte del professionista, attraverso la valutazione del rigore metodologico dei ricercatori, della rilevanza clinica delle informazioni ottenute, dell'applicabilità dei risultati ad uno specifico paziente e della riproducibilità della ricerca;
- applying evidence: l'ultimo passaggio, consiste nell'integrazione delle evidenze riscontrate con le evidenze cliniche. Considerando la tipologia di studio effettuato, il medico valuta se il suo paziente ha le stesse caratteristiche dello studio preso in considerazione, gli eventuali benefici, ma anche i rischi del trattamento e come le aspettative del paziente possano influenzare la decisione che si vuole proporre⁵¹.

Anche in medicina trasfusionale si possono applicare i principi della EBM, tenendo in debito conto la peculiarità della trasfusione di emocomponenti che deve soddisfare i massimi criteri di sicurezza, applicando il principio di precauzione. Può accadere che i criteri di valutazione dell'efficacia del trattamento terapeutico siano differenti da quelli utilizzati in altre aree sanitarie; infatti, la necessità di disporre di emocomponenti il più sicuri possibile, ha focalizzato l'attenzione del mondo trasfusionale sull'aspetto produttivo, piuttosto che a quello clinico.

Come vedremo in seguito per rispondere alle esigenze della Medicina Basata sull'Evidenza i trasfuzionisti hanno implementato specifici programmi di valutazione dell'appropriatezza della trasfusione e di Patient Blood Management.

1. Appropriatezza delle prestazioni sanitarie

Sfogliando alcuni vocabolari al termine appropriato compare, adatto, opportuno, calzante, preciso, conveniente, giusto. Possiamo affermare che in linea generale un'azione, una scelta o una decisione sia appropriata quando questa risulti "adatta, giusta, conveniente".

In ambito sanitario il concetto di appropriatezza si sviluppa, sulla base di quanto appena affermato, quando una cura apporta un beneficio al paziente, quando è "conveniente" per il paziente. Usando una terminologia più specifica, una procedura, una prestazione è appropriata quando è erogata al paziente giusto e nel momento opportuno.

In letteratura si trovano numerose definizioni di appropriatezza, la World Health Organization definisce una procedura appropriata quando "il beneficio atteso (ad es. un aumento della aspettativa di vita, il sollievo dal dolore, la riduzione dell'ansia, il miglioramento della capacità funzionale) supera le eventuali conseguenze negative (ad es. mortalità, morbosità, ansia, dolore, tempo lavorativo perso) con un margine sufficientemente ampio, tale da ritenere che valga la pena effettuarla"⁵².

⁵¹ SACKETT D.L., STRAUS S.E., RICHARDSON W.S., et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2 ed. London: Churchill Livingstone, 2003.

⁵² WHO. World health report 2010. Health systems financing: the path to Universal coverage. Ginevra: WHO, 2010.



In seguito alla grave crisi economica che ha imperversato nel nostro paese negli anni Novanta, l'appropriatezza delle prestazioni sanitarie è diventata una urgenza sia sanitaria che economica. La necessità di verificare la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale ha prodotto una serie di norme che contemplavano al loro interno il concetto di appropriatezza, con lo scopo di garantire prestazioni qualitativamente elevate e sostenibili dal punto di vista economico.

Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, precedentemente citato, è il primo documento normativo che disciplina l'appropriatezza delle prestazioni sanitarie, ponendo le basi per l'individuazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ovvero tutte le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale deve fornire ai cittadini gratuitamente, o con il pagamento di una quota di partecipazione.

Un primo elenco di prestazioni e servizi si rinviene nel Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 29 novembre 2001⁵³. La norma suddivide i LEA in tre macroaree, l'area della prevenzione, l'area distrettuale e l'area ospedaliera. I LEA sono stati rivisti una prima volta nel 2008 intervenendo sulle prestazioni considerate superate o inappropriate. L'ultima revisione risale al 2017 con l'inserimento del cospicuo capitolo relativo all'assistenza protesica.

È opportuno ricordare che i LEA sono individuati sulla scorta di cinque principi essenziali:

- dignità umana della persona;
- bisogno di salute;
- equità nell'accesso all'assistenza sanitaria;
- qualità ed appropriatezza delle cure;
- economicità nell'impiego delle risorse.

In base a tali principi, i LEA tendono quindi a soddisfare i bisogni oggettivi e soggettivi del paziente, con prestazioni sanitarie basate su evidenze scientifiche, rispettando allo stesso tempo i criteri di efficacia ed efficienza.

Da quanto affermato, si desume che il concetto di appropriatezza è in continua evoluzione perché è legato all'evoluzione della domanda di salute della popolazione, che si può modificare nel tempo, per la comparsa di nuove patologie, per la disponibilità di nuovi trattamenti terapeutici, per l'evoluzione tecnologica. Tale concetto è condizionato anche dalla disponibilità economica del servizio sanitario, a sua volta condizionato dalle mutazioni economiche sia a livello globale che nazionale.

Le modifiche del 1999 al D.lgs. 502/92 hanno introdotto un concetto più ampio di appropriatezza individuandone due dimensioni: l'appropriatezza clinica e l'appropriatezza organizzativa.

1.1. Appropriatezza clinica

L'appropriatezza clinica attiene alla specifica erogazione delle cure mediche, che come affermato in precedenza, deve essere di comprovata efficacia e soggetta ad una preventiva valutazione del rapporto beneficio/rischio.

La determinazione dell'appropriatezza clinica è una attività specifica del Sistema Nazionale Linee Guida, recentemente aggiornato in seguito all'emanazione della legge 8 marzo 2017.

Il sistema, valuta e pubblica le linee guida a cui i professionisti sanitari devono attenersi al fine di erogare prestazioni efficaci.

⁵³ Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 29 novembre 2001, recante "Definizione dei livelli essenziali di assistenza", in Gazzetta Ufficiale n. 33 del 8 febbraio 2002.



Purtroppo, nel momento di stesura di questo lavoro, solo 58 linee guida riguardanti l'intero mondo della sanità, sono state approvate e se ne raccomanda l'utilizzo⁵⁴.

La misurazione dell'appropriatezza clinica avviene attraverso una serie di indicatori che permettono di determinare le non appropriatezze, sia in eccesso che in difetto, e sono in grado di suggerire le aree di miglioramento del processo assistenziale.

Un ottimo strumento di rilevazione dell'appropriatezza è il Programma nazionale esiti (PNE) che attraverso la raccolta delle informazioni sulle prestazioni sanitarie, effettuate sul territorio nazionale è in grado di analizzare, valutare e monitorare le performance cliniche e assistenziali delle strutture sanitarie presenti sul nostro territorio.

Il PNE è composto da 184 indicatori divisi per aree cliniche, comprensivi dell'area territoriale, delle ospedalizzazioni potenzialmente evitabili e degli accessi impropri in pronto soccorso. Il percorso assistenziale viene ricostruito attraverso tecniche di record linkage, tra il sistema informativo ospedaliero e l'anagrafe tributaria, analizzando le schede di dimissione ospedaliera. In questo modo si ottengono i dati utili alla valutazione in termini di appropriatezza, efficacia, ma anche di equità per le cure e le prestazioni fornite dal Servizio Sanitario Nazionale⁵⁵.

Il quarto rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, grazie all'analisi delle cartelle cliniche, ha dimostrato che il problema dell'appropriatezza delle prestazioni è tutt'altro che risolto. Spesso i ricoveri ospedalieri risultano utilizzati impropriamente, è presente un sovra utilizzo di prestazioni diagnostiche per le aree di laboratorio e diagnostica per immagini, mentre non sono raggiunti i livelli richiesti in relazione alla prevenzione, come ad esempio per gli screening oncologici e le vaccinazioni⁵⁶.

In ambito trasfusionale la valutazione dell'appropriatezza è normata a partire dal 2005.

Il DM 3 marzo 2005 dispone che ogni struttura trasfusionale deve predisporre una procedura per la valutazione delle richieste di emocomponenti.

Il successivo DM del 2 novembre 2015 prevede che tale procedura sia condivisa con il Comitato buon uso del sangue. La procedura deve indicare le condotte da tenere in caso di richieste risultate inappropriate, inoltre la struttura trasfusionale deve inviare un report con periodicità trimestrale, alla direzione medica e al CoBUS, contenente gli esiti della valutazione⁵⁷.

Al fine di determinare l'appropriatezza della richiesta trasfusionale, il decreto prevede che la modulistica contenga i dati di laboratorio essenziali, quali contenuto di emoglobina, valori della coagulazione o contenuto in piastrine, in relazione alla tipologia di emocomponente.

Solo in presenza di una richiesta compilata correttamente il medico del servizio trasfusionale può procedere all'assegnazione dell'emocomponente per le specifiche necessità del paziente.

Pertanto, la trasfusione risulta appropriata quando si è in presenza di evidenze dei possibili benefici per il paziente, non sono disponibili valide alternative, sono stati oggetto di attenta valutazione sia i benefici che i rischi e sono disponibili emocomponenti che soddisfino i requisiti di qualità richiesti.

La Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia suggerisce una serie di indicatori per la valutazione dell'appropriatezza clinica, tra questi si trovano la valutazione statistica del rapporto tra richieste urgenti e richieste programmate, tra le unità di

⁵⁴ www.snlg.iss.it/?cat=6

⁵⁵ www.pne.agenas.it

⁵⁶ Fondazione GIMBE 4° rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, Roma, 2019.

⁵⁷ Decreto-ministeriale del 3 marzo 2005 recante "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti", in Gazzetta Ufficiale n. 85 del 13 aprile 2005.



emocomponenti trasfuse e le unità richieste e tra il numero di unità trasfuse e il numero di unità assegnate.

1.2. Appropriata organizzativa

L'appropriatezza organizzativa è direttamente correlata al contesto assistenziale e organizzativo dove la prestazione sanitaria viene erogata, essa si realizza quando le risorse impiegate si rivelano adeguate. Non è sufficiente quindi trattare il paziente giusto, nel momento giusto e per la giusta durata, affinché il percorso assistenziale si riveli corretto, ma è necessario che l'intervento sia eseguito nel posto giusto, dal professionista giusto, con la quantità di risorse adeguate.

Nel valutare l'appropriatezza organizzativa si devono considerare tre aspetti:

- il setting assistenziale, ossia se il paziente è stato trattato nella struttura adeguata e se la modalità di erogazione risulta corretta ad esempio in regime di day hospital piuttosto che di ricovero ordinario;
- il professionista o l'equipe, che eseguono materialmente la prestazione, adeguati per formazione e numerosità;
- le risorse impiegate, che devono essere adeguate in termini di efficienza operativa.

Uno strumento molto utile per il monitoraggio delle performance dell'azienda sanitaria e quindi anche dell'appropriatezza organizzativa, sono i Diagnosis Related Groups (DRG) che attraverso l'elaborazione delle schede di dimissione ospedaliera, sono in grado di attribuire il valore economico appropriato per il percorso di cura di uno specifico paziente.

Il nostro sistema sanitario prevede una serie di indicatori di appropriatezza organizzativa e nel patto per la salute 2010-2012 vi sono otto indicatori specifici:

- degenza media preoperatoria;
- percentuale di fratture del femore operate entro due giorni dal ricovero;
- percentuale di dimessi da reparti chirurgici con DRG medico;
- percentuale di ricovero con DRG chirurgico sul totale dei ricoveri;
- percentuale di ricoveri ordinari sul totale dei ricoveri attribuiti a DRG ad alto rischio di inappropriatezza;
- percentuale di ricoveri DH medici diagnostici sul totale dei ricoveri DH medici;
- percentuale di ricoveri ordinari medici brevi (0-2 gg) sul totale dei ricoveri ordinari medici;
- percentuale di ricoveri oltre soglia sul totale di ricoveri ordinari medici di pazienti con età ≥ 65 anni⁵⁸.

L'analisi statistica viene rappresentata graficamente attraverso diagrammi a scatola o box-plot che mettono subito in evidenza eventuali aree di inappropriatezza.

Il Decreto del Ministero della Salute n. 70 del 2015, interviene sull'organizzazione delle Aziende Sanitarie, considerando inappropriato un sistema dove ogni singola struttura sanitaria propone una gamma completa di servizi per modeste masse critiche di utenti, incentivando un modello hub and spoke come esempio di appropriatezza organizzativa, andando anche a definire i bacini di utenza per singola disciplina o specialità clinica creando in questo modo, una rete che risponda a caratteristiche di efficacia e di appropriatezza⁵⁹.

⁵⁸ Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome sul documento il nuovo Patto per la salute per anni 2010-2012 (Rep. Atti n. 243/CSR del 3 dicembre 2009).

⁵⁹ Decreto-ministeriale 2 aprile 2015, n. 70, recante Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in Gazzetta Ufficiale n. 127 del 4 giugno 2015.



Appropriatezza clinica e appropriatezza organizzativa sono due dimensioni fondamentali in una organizzazione sanitaria, ma non si deve tralasciare una nuova dimensione, la cosiddetta appropriatezza temporale, collegata al tempo dell'erogazione della prestazione, che deve essere ragionevole e proporzionato⁶⁰. Un esempio sono le liste di attesa, problema che si è notevolmente acuito in questi due anni di pandemia, dove le strutture ospedaliere sono state costrette a concentrarsi nella lotta al Covid-19 tralasciando decine di migliaia di altre prestazioni che in qualche modo dovranno essere recuperate. Si fa quindi, ancora più stringente il concetto di appropriatezza.

2. Patient Blood Management

Per rispondere ai criteri di efficienza, efficacia e qualità, dettati dalla normativa vigente, la medicina trasfusionale ha implementato una serie di iniziative, tra le quali si annovera l'implementazione del programma Patient Blood Management (PBM).

Il PBM nasce sostanzialmente in seguito alla risoluzione WHA 63.12 del 21 maggio 2010 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che prevede il supporto agli stati membri nell'aggiornamento della propria normativa ai più elevati standard internazionali in ambito trasfusionale⁶¹.

Nel nostro paese, seguendo la tradizionale impostazione normativa che regola il sistema trasfusionale, viene emanato dal Ministero della Salute il programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2012. La norma dispone la definizione e l'implementazione di metodi e strumenti innovativi efficaci per garantire l'appropriatezza della gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue, recependo quanto indicato dalla risoluzione sopracitata⁶².

L'anno successivo, il Centro Nazionale Sangue, in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia ha avviato un progetto per l'applicazione del PBM a livello nazionale, focalizzandosi in prima battuta sulle migliori strategie da adottare nell'ambito della chirurgia ortopedica, conclusosi nel 2015 con l'emanazione delle raccomandazioni. La scelta dell'area della chirurgia ortopedica è supportata dall'alto consumo di emazie e dall'elevato costo del DRG chirurgico.

Sempre nel 2015 il DM 2 novembre 2015 impone la definizione e l'implementazione di programmi di Patient Blood Management su tutto il territorio nazionale, ponendo particolare attenzione al paziente sottoposto ad interventi chirurgici programmati, delegando il Centro Nazionale Sangue alla definizione di specifiche linee guida che saranno pubblicate l'anno successivo.

Nel 2016, nell'ottica del buon uso del sangue, il Ministero della Salute e la SIMTI sostengono l'iniziativa "Only One: una trasfusione, una decisione clinica indipendente" che promuove la rivalutazione del paziente ad ogni singola unità trasfusa. Il progetto si basa sull'assunto che la strategia cosiddetta liberale non porta alcun beneficio reale al paziente, anzi, lo espone al rischio

⁶⁰ BALDUZZI R., CARPANI G., Manuale di Diritto Sanitario, Bologna, 2013.

⁶¹ Resolution on availability, safety and quality of blood safety and quality of blood products (WHA 63.12), Ginevra 2010.

⁶² Decreto del Ministro della salute 4 settembre 2012 recante "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno" in Gazzetta Ufficiale n. 241 del 15 ottobre 2012.



correlato alla trasfusione contribuendo allo stesso tempo ad un aumento dei costi, come dimostrato dalla National Blood Authority Australia⁶³.

Il Patient Blood Management prevede l'utilizzo del sangue autologo, cioè il sangue del paziente, attraverso una decisa sinergia tra diversi professionisti che operano in campi molto differenti e viene definito come un approccio multiprofessionale, multidisciplinare, multimodale, ospedaliero e paziente-centrico per la gestione dell'anemia, l'ottimizzazione dell'emostasi e il risparmio di sangue nel peri-operatorio, l'emostasi chirurgica, e l'impiego degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati⁶⁴.

Da tale definizione si evince che il PBM non riguarda una patologia, o una disciplina specifica della medicina, bensì si concentra nella gestione del sangue del paziente che assume un ruolo centrale e prioritario.

Inizialmente, nel nostro paese il PBM ha faticato a prendere corpo, nel 2015 i programmi di PBM erano limitati alla chirurgia elettiva ortopedica, tra il 2016 e il 2017 sono stati pubblicati su Blood Transfusion più di 20 lavori, alcuni dei quali dimostravano l'applicazione del PBM anche in altre aree, come quella del trattamento dell'anemia nel paziente sideropenico, nell'emorragia post partum, nel paziente oncologico, dimostrando come tale pratica si stesse evolvendo⁶⁵.

L'indagine condotta dalla SIMTI nel 2017, dedicata alla sicurezza trasfusionale ha rilevato che il 66% delle strutture trasfusionali italiane aveva implementato programmi di Patient Blood Management⁶⁶.

Gli sforzi per sviluppare il PBM sono stati riconosciuti a livello internazionale e l'Italia, infatti, ha ricevuto un prestigioso premio al Global Symposium Patient Blood Management tenutosi a Francoforte il 24 marzo 2018. Nell'ambito del simposio è stato riconosciuto al nostro paese il ruolo di capofila nella gestione della risorsa sangue del paziente prima, durante e dopo gli interventi chirurgici maggiori⁶⁷.

2.1. Gli obiettivi del PBM

Per il mondo trasfusionale l'attuazione di un programma di PBM ha come scopo principale la riduzione dei fattori di rischio connessi alla trasfusione mediante l'utilizzo appropriato degli emocomponenti.

Come abbiamo visto, il Patient Blood Management non riguarda una sola disciplina o un solo gruppo di professionisti, ma l'interconnessione multidisciplinare porta al raggiungimento di obiettivi più ambiziosi, quali:

⁶³ GINNANE G. et altri, National Blood Authority Australia, Annual Report 2013-2014, Canberra 2014.

⁶⁴ GOODNOUGH LT, SHANDER A. Current status of pharmacologic therapies in patient blood management, *Anesthesia & Analgesia* 2013.

⁶⁵ Blood Transfusion giornale ufficiale della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, abstract book, 42° Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale, Bologna, 2016 - Blood Transfusion giornale ufficiale della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, abstract book 5° Conferenza Nazionale dei Servizi trasfusionali Firenze, 2017.

⁶⁶ BERTI P, FIORIN F. Stato di applicazione del DM 2 novembre 2015: La sicurezza trasfusionale RE02 Blood Transfusion giornale ufficiale della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, abstract book 5° Conferenza Nazionale dei Servizi trasfusionali Firenze, 2017.

⁶⁷ www.centronazionalesangue.it/italia-premiata-per-il-pbm/



- il miglioramento degli outcome clinici;
- la prevenzione della trasfusione evitabile;
- la riduzione dei costi di gestione.

Le evidenze scientifiche dimostrano come la corretta implementazione del Patient Blood Management determini un miglioramento delle prestazioni erogate, diminuendo il consumo di emocomponenti, la morbidità perioperatoria, la durata della degenza media e i costi ad essa associati⁶⁸.

Il PBM garantisce al paziente un programma personalizzato in base alle esigenze e alle caratteristiche dello stesso.

Il raggiungimento degli obiettivi sopra esposti è condizionato da diversi fattori di cui si deve tenere conto nell'implementazione dei programmi di PBM:

- il coinvolgimento dei principali stakeholder in quanto la gestione dell'anemia richiede l'intervento di più professionisti con diverse specializzazioni, almeno un chirurgo, un anestesista e uno specialista in medicina trasfusionale in base all'organizzazione della singola struttura ospedaliera;
- la stesura di protocolli e procedure operative che devono essere misurati periodicamente, valutando i risultati ottenuti nell'ottica del miglioramento del programma;
- formazione e informazione del paziente.

Sono stati proposti una serie di indicatori finalizzati a valutare l'efficacia del programma di PBM implementato, come ad esempio, le trasfusioni totali sui pazienti chirurgici, la media delle unità trasfuse per paziente e un parametro di laboratorio, quale la concentrazione dell'emoglobina prima dell'intervento chirurgico e alla dimissione⁶⁹.

Uno studio condotto in Australia, ha ottenuto dei risultati straordinari da un punto di vista economico nell'applicazione del PBM, ottenendo una riduzione del 41% degli emocomponenti trasfusi con un risparmio di oltre 18 milioni di dollari australiani derivante dalle mancate trasfusioni e di 100 milioni associati alle attività di PBM. Da un punto di vista clinico si è osservata una riduzione della mortalità, delle infezioni nosocomiali e delle giornate di degenza⁷⁰.

In Italia non sono al momento disponibili dati accurati, ma è plausibile che l'applicazione del PBM possa raggiungere risultati analoghi, liberando risorse sotto il profilo economico e aumentando la disponibilità di emocomponenti, per i pazienti in cui il Patient Blood Management risulta inapplicabile.

2.2. I tre pilastri del PBM

Al fine di raggiungere gli obiettivi sopra citati, il Centro Nazionale Sangue, nell'elaborazione delle raccomandazioni per l'implementazione di programmi di PBM, ha definito i cosiddetti tre pilastri del Patient Blood Management.

⁶⁸ VAGLIO S., PRISCO D., BIANCOFIORE G., RAFANELLI D., ANTONIOLI P., LISANTI M., ANDREANI L., BASSO L., VELATI C., GRAZZINI G., LIUMBRUNO G.M., a cura di, Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management: applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto, Roma, 2015.

⁶⁹ AGOSTINI V. et al., Implementazione dei programmi di Patient Blood Management in Italia: risultati della prima survey, Roma, 2020.

⁷⁰ LEAHY, M.F., et al., Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals, Transfusion, 2017.



Essi sono:

- l'ottimizzazione dell'eritropoiesi;
- il contenimento delle perdite ematiche;
- l'ottimizzazione della tolleranza all'anemia.

Per ogni pilastro sono previste una serie di azioni da realizzare per tre diverse fasi, ovvero la fase preoperatoria, la fase intraoperatoria e quella postoperatoria.

La raccomandazione definisce il percorso clinico organizzativo che deve essere seguito per il paziente sottoposto a intervento chirurgico nelle diverse fasi, sottolineando che la valutazione del paziente, nella prima fase, deve essere eseguita in regime ambulatoriale al fine di ridurre i tempi di degenza e ottimizzare la programmazione.

Nella fase preoperatoria sono raccolte le informazioni cliniche che hanno lo scopo di effettuare il cosiddetto management clinico, ovvero confermare l'iter diagnostico e terapeutico previsto, verificare la presenza di patologie che richiedano uno specifico trattamento, prima di un eventuale intervento o la modifica degli step successivi, eseguire una attenta valutazione dei rischi e informare il paziente degli stessi, prevedere le complicanze che possono sopravvenire nel periodo postoperatorio, stabilire i parametri di riferimento da utilizzare per la valutazione postoperatoria⁷¹.

Trattare in modo approfondito, da un punto di vista medico, i tre pilastri del PBM non fa parte dello scopo di questo lavoro, tuttavia, per meglio comprendere la complessità di un programma di Patient Blood Management è utile la tabella rappresentata in figura:

⁷¹ VAGLIO S., PRISCO D., BIANCOFIORE G., RAFANELLI D., ANTONIOLI P., LISANTI M., ANDREANI L., BASSO L., VELATI C., GRAZZINI G., LIUMBRUNO G.M., a cura di, Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management: applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto, Roma, 2015.



PERIODO	PILASTRO 1	PILASTRO 2	PILASTRO 3
	Ottimizzazione dell'eritropoiesi	Contenimento delle perdite ematiche	Ottimizzazione della tolleranza all'anemia
Pre-operatorio	1. Rilevare l'anemia. 2. Identificare e trattare la patologia di base che causa l'anemia. 3. Rivalutare il paziente, se necessario. 4. Trattare le carenze marziali e le anemie sideropeniche, le anemie delle malattie croniche e le carenze funzionali di ferro (la cosiddetta "iron-restricted erythropoiesis"). 5. Trattare le carenze di altri ematinici.	1. Identificare e gestire il rischio emorragico. 2. Contenimento del sanguinamento iatrogeno. 3. Attenta pianificazione e preparazione della procedura. 4. Predeposito, <u>in casi molto selezionati</u>.	1. Valutare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia e i fattori di rischio. 2. Confrontare la perdita di sangue stimata con quella tollerabile dal singolo paziente. 3. Realizzare programmi di blood management individualizzati che includano le tecniche di risparmio del sangue adeguate al singolo caso. 4. Adozione di soglie trasfusionali restrittive.
Intra-operatorio	6. Adeguata programmazione dell'intervento chirurgico dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi.	5. Emostasi meticolosa e tecniche chirurgiche. 6. Tecniche chirurgiche di risparmio del sangue. 7. Tecniche anestesiologiche di risparmio del sangue. 8. Tecniche di autotrasfusione. 9. Tecniche farmacologiche e agenti emostatici. 10. Diagnostica point-of-care.	5. Ottimizzare la gittata cardiaca. 6. Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione. 7. Adozione di soglie trasfusionali restrittive.
Post-operatorio	7. Stimolare l'eritropoiesi, se necessario. 8. Rilevare le interazioni farmacologiche che possono favorire e accentuare l'anemia post-operatoria.	11. Attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio. 12. Riscaldamento rapido/mantenimento della normotermia (a meno che non esista una specifica indicazione per l'ipotermia). 13. Tecniche di autotrasfusione, se appropriate. 14. Contenimento del sanguinamento iatrogeno. 15. Gestione dell'emostasi e dell'anticoagulazione. 16. Profilassi delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore. 17. Profilassi/trattamento delle infezioni.	8. Ottimizzare la tolleranza all'anemia. 9. Massimizzare l'apporto di ossigeno. 10. Minimizzare il consumo di ossigeno. 11. Adozione di soglie trasfusionali restrittive.

La tabella proposta da Hofmann⁷² evidenzia le azioni che i clinici devono compiere nel periodo preoperatorio, intraoperatorio e postoperatorio, per ogni pilastro del PBM.

Dalla figura si evince la necessità di una stretta collaborazione tra professionisti di diverse discipline in un percorso che può portare notevoli benefici sia sotto il profilo clinico, sia sotto il profilo economico come evidenziato in precedenza.

⁷² HOFMANN A, FARMER S, SHANDER A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. Oncologist, 2011.



Capitolo quarto

La qualificazione degli elementi del sistema

Come abbiamo visto nei capitoli precedenti, tutti i processi che possono influenzare la sicurezza e la qualità dei prodotti devono essere sottoposti ad attenta valutazione, per verificare la loro capacità di erogare le prestazioni richieste.

Tutti gli elementi del sistema, devono quindi possedere una serie di caratteristiche tali da soddisfare standard predefiniti, siano essi relativi all'accreditamento istituzionale, alla certificazione o all'accreditamento di eccellenza.

La qualificazione viene definita come l'azione, facente parte della convalida, consistente nell'accertare che i membri del personale, i locali, le attrezzature o il materiale, assolvano correttamente le loro funzioni e forniscano i risultati previsti⁷³.

La qualificazione degli elementi avviene preliminarmente alle prove di convalida, si sostanzia in una serie di azioni che producono una attestazione basata su evidenze oggettive della capacità di una attrezzatura, un materiale, un locale, o un operatore di fornire prestazioni conformi a standard prestabiliti.

Per quanto concerne la medicina trasfusionale gli standard sono definiti dalla normativa nazionale ed internazionale, nello specifico, il recente accordo concernente l'aggiornamento e la revisione 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 verifica⁷⁴ e l'European Directorate for the Quality Of Medicines & Healthcare (EDQM) Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, ed. 2020.

La fiorente normativa in tema di qualificazione e convalida dei processi ha creato qualche disorientamento nel mondo trasfusionale, pertanto a supporto dei professionisti il Centro Nazionale Sangue, ha pubblicato la seconda edizione della guida alle attività di convalida dei processi, aggiornandola in base alle recenti direttive contenute nella EDQM. La guida si prefigge lo scopo di fornire un prezioso supporto ai professionisti del settore nelle gravose, ma obbligatorie, attività di qualificazione e convalida fornendo degli esempi applicativi⁷⁵.

⁷³ Commissione delle Comunità Europee, recante "Applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i Servizi trasfusionali". In GU L n. 256 del 1° ottobre 2005.

⁷⁴ Accordo ai sensi dell'articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, recante "Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010) 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" (rep. atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021).

⁷⁵ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



1. I componenti del processo

Ogni processo presenta degli elementi critici che devono essere identificati in fase di stesura del piano di convalida, tale piano deve essere presente in ogni struttura trasfusionale. Il piano deve contenere l'elenco dei componenti da qualificare e definire i criteri e le modalità a cui il personale incaricato della qualifica dovrà attenersi. Il piano dovrà anche definire i requisiti e le prestazioni attesi dalla qualificazione di ogni singolo elemento.

Sulla scorta della normativa sopracitata i componenti del processo oggetto di qualifica sono:

- locali e/o aree;
- materiali;
- apparecchiature;
- personale.

Tali elementi devono mantenere nel tempo lo stato di qualificazione, pertanto, il piano di convalida dovrà prevedere la periodicità delle attività di riqualificazione.

Il piano di convalida dovrà definire la numerosità delle prove da effettuare, i cui risultati devono essere sottoposti ad elaborazioni statistiche comprendenti almeno il calcolo della media e della varianza. La guida alle attività di convalida, nella seconda edizione, ha introdotto un interessante capitolo relativo alle tecniche statistiche da applicare al processo di produzione di emocomponenti e alla convalida dei metodi, suggerendo le opportune metodologie da applicare nelle diverse analisi dei dati⁷⁶.

I protocolli di prova dovranno prevedere la gestione di eventuali deviazioni riscontrate durante le misurazioni, tali deviazioni devono essere registrate su apposito modulo e classificate come non critiche, quando non hanno impatto sul risultato finale, oppure critiche quando sono in grado di influenzare il risultato finale; in quest'ultimo caso la prova deve essere ripetuta analizzando le cause del suo fallimento.

Tutte le attività devono essere riportate in un documento denominato "report di qualificazione".

Il modulo in questione deve presentare:

- il riassunto delle attività svolte indicando i soggetti coinvolti;
- l'esito delle attività svolte in relazione a quanto pianificato;
- descrivere le eventuali deviazioni rilevate e le relative azioni correttive implementate;
- elencare la documentazione prescrittiva prodotta e modificata, come ad esempio nuove procedure, protocolli, piani di manutenzione;
- indicare il periodo di prova prima della messa in produzione del componente qualificato e prevedere l'eventuale formazione del personale;
- la dichiarazione di un soggetto autorizzato, generalmente il responsabile della struttura, che autorizza l'uso del componente.

Tutta la documentazione relativa alle attività di qualificazione deve essere conservata secondo quanto previsto dal sistema gestione qualità della struttura. Con l'emissione del report di qualificazione l'elemento si intende idoneo all'uso.

⁷⁶ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



2. Qualificazione dei locali/aree

Come previsto dal requisito O.13 del recente accordo tra Stato e Regioni concernente i requisiti autorizzativi relativi alle strutture trasfusionali, locali ed aree, devono essere sottoposti a procedura di qualificazione⁷⁷. Infatti, la temperatura, il grado di umidità e l'igiene stessa dei locali dove si esplicano i processi, possono influenzare la qualità finale dei prodotti. Queste sono solo alcune variabili che devono essere prese in considerazione nella qualificazione di un locale o di un'area. L'influenza che il locale può avere sulla qualità finale del prodotto è in funzione di un determinato processo, ad esempio l'area destinata alla produzione degli emocomponenti dovrà, in fase di qualificazione, essere sottoposta al controllo microbiologico al fine di prevenire qualsivoglia contaminazione, mentre per l'area destinata al processo di congelamento si dovrà prevedere una temperatura adeguata alle specifiche di funzionamento delle attrezzature utilizzate.

La guida del Centro Nazionale Sangue, sulla scorta di quanto previsto dall'accordo Stato-Regioni appena citato, prevede una serie di requisiti strutturali e di standard operativi per i locali destinati ai differenti processi.

A titolo esemplificativo, riportiamo nella tabella che segue, quanto previsto dal CNS per la qualificazione del locale destinato alla conservazione del sangue e degli emocomponenti⁷⁸:

Requisiti	Modalità di verifica
Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d'uso	Verifica documentale
Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura	Ispezione
Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività	Verifica documentale
Compatibilità con il flusso operativo previsto	Ispezione
Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali	Ispezione
Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili	Ispezione
Adeguatezza illuminazione	Ispezione

⁷⁷ Accordo ai sensi dell'articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, recante "Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010) 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" (rep. atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021).

⁷⁸ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità relativa dell'aria in relazione alle specifiche per la conservazione temporanea del sangue intero
Umidità relativa dell'aria in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate per la conservazione di emocomponenti
Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
Piani per il "pest control"

Le modalità di verifica possono essere supportate da soggetti esterni, come tecnici esperti, consulenti o altre strutture aziendali preposte ai controlli (ufficio tecnico, ingegneria clinica o altro); tuttavia, la decisione finale relativa alla qualificazione è sempre di competenza della struttura trasfusionale.

3. Qualificazione dei materiali

La maggior parte dei materiali usati in una struttura trasfusionale è definita come critica. Dispositivi per la raccolta degli emocomponenti, soluzioni conservanti, ma anche l'inchiostro utilizzato per la produzione delle etichette da apporre in fase di validazione dell'emocomponente, sono elementi che possono inficiare la qualità dei prodotti e pertanto devono essere sottoposti ad una serie di prove che attestino la corrispondenza per l'uso previsto. Le etichette dovranno dimostrare la resistenza alle temperature di conservazione, nello specifico 4 °C per le emazie, fino a - 80 °C per il plasma e temperatura ambiente per le piastrine, stesso dicasi per l'inchiostro che dovrà risultare indelebile allo stesso range termico.

Le strutture trasfusionali fanno un ragguardevole uso di Dispositivi Medico-Diagnostici in Vitro (IVDR), che nonostante siano convalidati dal produttore, devono essere sottoposti a verifica di conformità da parte della struttura stessa.

Il regolamento (UE) 2017/746 impone che tutti gli IVDR, prima della loro immissione sul mercato, devono soddisfare una serie di requisiti relativi alla loro sicurezza, in particolare devono essere progettati per garantire la sicurezza del paziente e per gli utilizzatori profani, professionali e disabili, considerando il livello di conoscenza, esperienza, istruzione e formazione degli utilizzatori. Il regolamento dispone inoltre il rispetto di requisiti relativi alle prestazioni analitiche, in termini di accuratezza della misura, sensibilità e specificità analitica, deve inoltre garantire prestazioni cliniche in quanto a sensibilità e specificità diagnostica, valore predittivo positivo e negativo, nonché valori attesi nelle popolazioni sane e affette da patologie⁷⁹.

Sulla scorta di quanto indicato dal regolamento, la guida del Centro Nazionale Sangue rammenta le modalità e la numerosità delle prove che la struttura trasfusionale deve effettuare al fine di

⁷⁹ Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione Europea recante regolamento (UE) 2017/746 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione.



verificare la corrispondenza di quanto dichiarato dal fabbricante e riconoscere il dispositivo idoneo all'uso.

In relazione ai saggi sierologici, la guida indica i seguenti requisiti e le prestazioni attese:

- conformità alla normativa vigente (marcatura CE, IVD);
- accuratezza diagnostica: specificità e sensibilità clinica dichiarata dal produttore del kit diagnostico;
- sensibilità analitica dichiarata dal produttore del kit diagnostico;
- precisione dichiarata dal produttore del kit diagnostico;
- sensibilità e specificità diagnostica.

Per i test di biologia molecolare, oltre a quanto sopra indicato, la struttura dovrà verificare la ripetibilità del test e l'assenza di contaminazione crociata.

4. Qualificazione delle apparecchiature

La qualificazione dei materiali è una attività che può essere agevolmente eseguita dal personale operante nella struttura trasfusionale, le attività sopra esposte relative ai saggi sierologici, fanno parte della formazione specifica dei tecnici sanitari di laboratorio biomedico inseriti nell'organizzazione e pertanto non richiedono una particolare attività formativa.

La qualificazione delle attrezzature richiede, invece, delle competenze specifiche che difficilmente si rinvergono nel personale afferente alla struttura trasfusionale; pertanto, è richiesta una forte sinergia tra il personale interno e il personale esterno, che deve anch'esso essere qualificato come colui che si occuperà di tale attività.

Le operazioni di qualificazione delle attrezzature si svolgono in tre fasi ben distinte che analizzeremo di seguito.

La prima fase denominata *"qualificazione della installazione"* si sostanzia nella verifica della conformità alle specifiche tecniche predefinite dalla struttura e dichiarate dal costruttore, nonché della corretta installazione. Questo controllo, secondo quanto indicato dalla guida alle attività di convalida, prevede la presenza della documentazione tecnica a corredo dell'attrezzatura (il manuale d'uso e i programmi di manutenzione), la disponibilità dei dati identificativi che consentano di individuare in modo univoco le caratteristiche significative dell'apparecchiatura (costruttore, modello, numero di serie etc.), la verifica della conformità in termini di sicurezza (sicurezza elettrica e dispositivi di sicurezza).

Le suddette attività, in particolare le verifiche di sicurezza, sono svolte con la collaborazione di tecnici aziendali e personale esterno in possesso delle specifiche competenze e generalmente si rinvergono nel verbale di installazione e collaudo che la struttura trasfusionale dovrà gelosamente conservare per le eventuali verifiche da parte di auditor di terza parte.

La seconda fase, ovvero, la *"qualificazione delle funzioni"* consiste nell'accertamento delle prestazioni attese richieste dalla struttura e dichiarate dal produttore. L'esecuzione di tali controlli deve essere pianificata dalla struttura trasfusionale, la quale deve definire la numerosità e la sequenza dei test da eseguire, la tipologia degli strumenti utilizzati per la misurazione ed i criteri di accettazione dei test eseguiti. È opportuno effettuare delle prove denominate di worst case eseguendo dei test che vadano a simulare l'uso della strumentazione in condizioni limite come, ad esempio, un malfunzionamento del sistema di condizionamento dei locali.

Qualora l'apparecchiatura sia collegata al sistema informatico, è necessario verificare il corretto interfacciamento della stessa, il controllo del passaggio dei dati può richiedere il supporto degli esperti in informatica.



L'ultima fase, *“la qualificazione delle prestazioni”* è ad esclusivo appannaggio della struttura trasfusionale e può essere eseguita solo in seguito al riscontro positivo delle due fasi precedenti. Nella terza fase il personale della struttura trasfusionale, incaricato dal responsabile, dovrà verificare che l'attrezzatura sia in grado di garantire, in modo riproducibile, il rispetto dei risultati attesi nelle condizioni routinarie.

La qualificazione delle prestazioni di uno scompositore di sangue prevede, la verifica in condizioni reali, del volume degli emocomponenti prodotti, dell'ematocrito dell'unità di emazie, la concentrazione di emoglobina, la concentrazione di globuli bianchi e di piastrine, il tempo impiegato per la scomposizione. I risultati sono sottoposti ad elaborazione statistica per le principali variabili e riepilogati nel report di qualificazione.

L'esito dei controlli e delle prove inerenti alla qualificazione della installazione, delle funzioni e delle performance, devono essere riassunte nel report di qualificazione; il responsabile verifica i risultati, analizza le eventuali deviazioni e autorizza l'utilizzo dell'apparecchiatura.

In relazione alla qualificazione delle attrezzature è necessario soffermarsi sulla qualificazione del software di gestione di alcune attrezzature, il regolamento (UE) 2017/746 dispone la verifica e la convalida del software utilizzato in un dispositivo medico, da effettuarsi tenendo conto delle diverse configurazioni dell'hardware. La classificazione del software come dispositivo medico e quindi oggetto di convalida, si rinviene nella guida alla qualificazione e classificazione del software nel Regolamento (UE) 2017/745 – MDR e nel Regolamento (UE) 2017/746 – IVDR.

La guida fornisce le regole per la classificazione e i criteri per la qualificazione dei software collegati alle attrezzature e del sistema informativo di laboratorio⁸⁰.

La guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali, non fa menzione delle prove da effettuare in sede di qualifica, tuttavia negli standard SIMTI si rinvencono una serie di caratteristiche che il sistema deve possedere e quindi oggetto di verifica, quali:

- la conformità alla normativa vigente;
- la disponibilità del manuale d'uso;
- la protezione dall'uso non autorizzato;
- l'esecuzione di back-up periodici;
- la presenza di accordi formali tra la struttura trasfusionale e software house⁸¹.

Le fasi di qualificazione del software sono quelle previste per le attrezzature.

5. Qualificazione del personale

Abbiamo visto in precedenza come sia la norma ISO 15189, sia la Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components sottolineino, l'importanza della formazione del personale. La struttura trasfusionale deve pertanto definire quali siano le competenze tecniche e gestionali che i professionisti devono possedere per poter svolgere la loro attività quotidiana.

La qualificazione del personale si sostanzia nell'accertamento dell'idoneità di un determinato operatore, rispetto ai requisiti predefiniti e nella sua capacità di eseguire correttamente le attività a lui assegnate.

Questa attività è prevista da uno specifico requisito dell'ultimo accordo tra Stato e Regioni, riscontrabile nei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei Servizi trasfusionali. Il

⁸⁰ Commissione Europea, MDCG 11 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR, Bruxelles, 2019.

⁸¹ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



requisito O.37 prevede che siano definite le specifiche competenze tecniche e gestionali, necessarie per il personale che svolge attività che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e delle cellule staminali eritropoietiche e dei linfociti, in relazione ai ruoli assegnati⁸².

Per soddisfare tale requisito la struttura trasfusionale dovrà verificare la formazione di base degli operatori, attraverso l'analisi del suo curriculum professionale, prevedere le modalità e tempi medi di addestramento del personale e valutare il percorso formativo anche attraverso verifiche intermedie. Qualora per un determinato processo debbano essere possedute particolari abilità possono essere previsti dei test o delle prove sul campo il cui superamento è vincolante per il proseguo delle attività.

Ogni figura professionale, medico, infermiere, tecnico sanitario di laboratorio biomedico, operatore sociosanitario, personale amministrativo, operante nella struttura, dovrà seguire un percorso formativo specifico al termine del quale il responsabile della struttura, coadiuvato da suoi delegati incaricati della supervisione del percorso di inserimento, rilascerà l'attestato di qualificazione.

L'accordo tra Stato e Regioni del 2012, relativo alle linee guida per accreditamento dei Servizi trasfusionali, all'allegato A, elenca una serie di competenze che il personale operante nelle attività di raccolta degli emocomponenti deve possedere.

A titolo esemplificativo, il medico deve avere adeguate competenze, tra le quali si annoverano:

- la gestione del donatore non idoneo;
- la conoscenza dei criteri di selezione del donatore e delle procedure di raccolta degli emocomponenti;
- l'assistenza al donatore e il trattamento dello stesso qualora si verifichino reazioni avverse, a questo scopo è obbligatorio il possesso della qualificazione BLS (basic life support) e BLS-D (basic life support- early defibrillation);
- la conoscenza di base relativa alla qualificazione biologica degli emocomponenti e del loro controllo di qualità;
- il possesso di nozioni di epidemiologia;
- la conoscenza della normativa vigente in ambito trasfusionale;
- la conoscenza delle norme relative alla gestione della documentazione sanitaria.

Lo stesso accordo identifica le competenze relative alla figura dell'infermiere professionale come ad esempio:

- l'assistenza generica al donatore e il riconoscimento di eventuali reazioni avverse;
- la conoscenza delle procedure e delle tecnologie utilizzate per il prelievo di emocomponenti;
- la conoscenza delle procedure e delle norme relative all'identificazione univoca del donatore, nonché della rintracciabilità degli emocomponenti donati;
- la conoscenza della normativa vigente in ambito trasfusionale e della gestione della documentazione sanitaria.

⁸² Accordo ai sensi dell'articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, recante "Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010) 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" (rep. atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021).



L'accordo sopracitato, dispone che medici e infermieri che operano nelle unità di raccolta devono seguire uno specifico corso di formazione di cui vengono esplicitati contenuti e obiettivi formativi⁸³.

Purtroppo, l'accordo nulla dispone in relazione alle altre figure professionali, tuttavia la SIMTI ha elaborato un documento in linea con gli standard di medicina trasfusionale per la verifica delle competenze dei tecnici sanitari di laboratorio biomedico, acquisite durante il percorso formativo. Nella sua edizione definitiva del 2017 sono elencate le abilità che i tecnici operanti nel settore devono possedere, tra le quali si annoverano:

- la conoscenza delle tecniche e delle procedure di assegnazione degli emocomponenti;
- la conoscenza della normativa in relazione ai compiti specifici della figura professionale;
- la conoscenza delle tecniche e delle procedure di produzione degli emocomponenti;
- la conoscenza delle tecniche e delle procedure di qualificazione biologica degli emocomponenti⁸⁴.

Il documento suggerisce inoltre delle checklist di verifica per ogni singola area trattata.

Per quanto concerne le altre figure operanti nel settore non sono presenti riferimenti normativi particolari, sarà cura del responsabile della struttura predisporre un adeguato percorso formativo e le modalità di verifica.

La verifica della formazione di base e dell'addestramento ricevuto dal neoassunto non è sufficiente a soddisfare le norme sull'accreditamento delle strutture trasfusionali, infatti il requisito O.39 dell'accordo del 2021 prevede che l'organizzazione istituisca un sistema documentato, per la "valutazione periodica del mantenimento delle competenze". Tale verifica trova il suo razionale nei continui cambiamenti a cui sono sottoposti i Servizi trasfusionali sotto il profilo normativo, tecnologico e organizzativo.

La struttura trasfusionale dovrà pianificare periodicamente, anche in assenza di cambiamenti, l'accertamento del possesso delle competenze di tutto il personale ad essa afferente, le cui modalità saranno definite dal responsabile in apposita procedura operativa.

⁸³Accordo ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 26 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente: Linee guida per l'accreditamento dei Servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti (Rep. Atti n. 149/CSR del 25 luglio 2012).

⁸⁴ AA.VV., Strumenti per la verifica delle competenze del tecnico sanitario di laboratorio nelle strutture trasfusionali, Milano 2017.



Capitolo quinto

La Convalida dei processi

La convalida dei processi nasce sostanzialmente con l'introduzione a livello europeo delle Good Manufacturing Practice (GMP) tradotte nella nostra lingua con il termine pratiche di buona fabbricazione.

Le GMP sono degli standard tecnici introdotti per la prima volta nel 1989 nella produzione farmaceutica. La prima guida forniva indicazioni limitate alla produzione di medicinali sterili.

Negli anni seguenti l'emanazione della direttiva 2003/94/CE che detta i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione concernenti i medicinali per uso umano e la successiva direttiva 2004/27/CE che modifica la precedente direttiva 2001/83/CE relativa al codice comunitario dei medicinali per uso umano, hanno portato ad una sostanziale modifica degli standard con l'emanazione di un nuovo documento denominato "Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use" conosciuto anche come guida delle GMP.

Notiamo come all'art. 10 della direttiva 2003/94/CE, relativo alla produzione, si dispone che la fabbricazione di ogni nuovo medicinale deve essere convalidata, così come ogni modifica rilevante alla produzione, che tutte le fasi critiche di un processo produttivo siano oggetto di convalida. La stessa direttiva, al successivo art. 11, statuisce l'istituzione ed il mantenimento di un sistema di controllo della qualità in capo al fabbricante, il quale deve nominare una persona responsabile adeguatamente qualificata e svincolata dalla produzione⁸⁵.

In seguito alle direttive sopracitate tra il 2010 ed il 2011 è stato pubblicato il volume 4 relativo alle Good Manufacturing Practice, seguito da costanti aggiornamenti.

La pubblicazione, intitolata "The rules governing medicinal products in the European Union" racchiude le linee guida per l'interpretazione delle buone pratiche di fabbricazione.

La guida consta di una parte relativa ai medicinali, una seconda parte relativa ai principi attivi e una terza parte che tratta, i documenti correlati, di supporto e le best practices; la quarta parte riguarda i requisiti GMP per i medicinali per terapie avanzate, altri documenti di supporto e un glossario che esplicita la terminologia usata, e nello specifico, la convalida viene definita come "l'azione volta a dimostrare, in conformità con i principi della buona pratica di fabbricazione, l'esistenza di procedura, processo, attrezzatura, materiale, attività o sistema che porta effettivamente al previsto risultato"⁸⁶.

La guida contiene ben 21 allegati relativi alla fabbricazione di vari prodotti farmaceutici come radiofarmaci, medicinali a base di erbe, gas medicinali e altro.

L'allegato n. 14 riguarda la lavorazione di prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano e dedica un intero capitolo al plasma conferito dai Servizi trasfusionali all'industria farmaceutica per la produzione di farmaci emoderivati, affermando che il processo di produzione del plasma

⁸⁵ Commissione delle Comunità Europee, recante "Principi e linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione", Direttiva 2003/94/CE, in GU L del 14 ottobre 2003.

⁸⁶ Commissione Europea, Direzione Generale Imprese e Industria, Salute Pubblica e valutazione dei rischi dei prodotti farmaceutici, EudraLex "The rules governing medicinal products in the European Union", Volume 4. https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_it



deve essere preventivamente convalidato, in quanto le eventuali deviazioni potrebbero comportare un rischio per la sicurezza del prodotto finale. Inoltre, il documento stabilisce che lo stoccaggio ed il trasporto del prodotto intermedio (il plasma ricavato dai donatori) deve essere tracciato e le attrezzature utilizzate, devono essere sottoposte a preventiva qualificazione⁸⁷.

Vista la peculiarità della medicina trasfusionale, l'allegato 14 fa un preciso riferimento alla Guide to the preparation, use and quality assurance of blood component che con la modifica al Decreto-legislativo 9 novembre 2007, n. 208, diventa il documento di riferimento a garanzia della qualità dei prodotti del sistema trasfusionale italiano.

Infatti, il Decreto-legislativo 19 marzo 2018, n. 19 dispone che il mondo trasfusionale, quindi, comprese anche le associazioni dei volontari, applichino le linee direttrici di buone prassi denominate anche Good Practice Guidelines (GPGs), stilate dalla Commissione europea, di comune accordo con la Direzione europea per la qualità dei medicinali e dell'assistenza sanitaria (EDQM) la cui ultima edizione è stata pubblicata nel 2020.

Il decreto afferma che la guida sopracitata rispetta pienamente i principi contenuti nelle GMP e dispone l'adeguamento dei requisiti minimi dei Servizi trasfusionali e delle unità di raccolta alla guida EDQM, recependo la normativa europea⁸⁸.

In buona sostanza, il documento regola i sistemi trasfusionali europei stabilendone i requisiti generali, indicando che nelle strutture trasfusionali deve essere presente un solido sistema di gestione della qualità e un sistema di gestione del rischio.

La guida stabilisce i requisiti applicabili alla convalida dei vari processi operativi, in ambito trasfusionale, affermando che la convalida retrospettiva non è più un approccio accettabile; pertanto, molte strutture trasfusionali si sono trovate a dover riconvalidare gran parte dei propri processi in seguito alla pubblicazione del d.lgs. 19 marzo 2018 n. 19.

Il recepimento della normativa europea ha anche indotto il Centro Nazionale Sangue ad elaborare la seconda edizione della guida alle attività di convalida pubblicata nel 2021.

La guida del CNS elaborata seguendo i dettami del nuovo accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2021 definisce i processi oggetto di convalida, e nello specifico:

- processo di scomposizione del sangue intero;
- processo di congelamento del plasma;
- processo di confezionamento e trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti e dei campioni biologici;
- processo di congelamento di emazie e piastrine per uso trasfusionale;
- processo di validazione biologica delle donazioni di emocomponenti ovvero i metodi analitici impiegati per l'esecuzione dei saggi di qualificazione biologica, compresi i test di conferma, nonché i test di compatibilità pretrasfusionale;
- processo di conservazione delle unità di sangue e degli emocomponenti.

Devono inoltre essere sottoposte a convalida la procedura per la detersione e la disinfezione della cute prima della venipuntura, la procedura per la raccolta delle cellule staminali emopoietiche e dei linfociti, la procedura di connessione sterile e i software utilizzati dalla struttura trasfusionale impiegati nella gestione dei processi sopraelencati.

⁸⁷ Commissione Europea, Direzione Generale Imprese e Industria, Salute Pubblica e valutazione dei rischi dei prodotti farmaceutici, EudraLex The rules governing medicinal products in the European Union", Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use, Annex 14 "Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma" (2011). https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/annex14_rev30-03_2011_en_0.pdf

⁸⁸ Decreto-legislativo 19 marzo 2018, n. 19, recante "Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i Servizi trasfusionali", in Gazzetta Ufficiale n. 66 del 20 marzo 2018.



Per quanto concerne i processi seguenti alla scomposizione del sangue intero, come ad esempio l'inattivazione virale, l'irradiazione degli emocomponenti, è demandato alla struttura trasfusionale, dopo attenta analisi dei rischi, la loro eventuale convalida.

Anche le unità di raccolta sono coinvolte nella convalida dei processi, limitatamente alla procedura di disinfezione, al processo di conservazione temporanea delle unità di sangue ed emocomponenti e al loro confezionamento e trasporto.

1. Descrizione ed analisi di un processo

La moderna concezione manageriale vede l'azienda come un insieme di aggregazioni di attività finalizzate al raggiungimento dello stesso obiettivo, che secondo Pierantozzi, è il risultato finale, definito dalla letteratura come output. Lo stesso Pierantozzi definisce il processo come "un insieme di attività (sequenza di decisioni e azioni), talvolta suddivise esplicitamente tra attività decisionali ed attività operative, che l'organizzazione svolge per realizzare un risultato definito e misurabile (prodotto o servizio), che trasferisce valore al fruitore del prodotto o servizio cliente che contribuisce al raggiungimento della missione dell'organizzazione"⁸⁹.

La ISO 9001:2015 fornisce una definizione più tecnica e più concisa, infatti, la norma descrive il processo come un insieme di attività interconnesse o interagenti che utilizzano input per fornire un risultato previsto⁹⁰.

Entrambe le definizioni, sia quella manageriale che quella tecnica, presentano alcuni elementi in comune, ossia il fatto che un processo è formato da un insieme di attività correlate tra loro, la presenza di un obiettivo finale da raggiungere, realizzabile attraverso degli input che innescano il processo.

Un processo è costituito da diversi componenti, in primo luogo abbiamo l'input di processo costituito dai fattori che vengono trasformati durante il processo stesso, il componente finale è rappresentato dagli output del processo, ossia i suoi prodotti che possono essere materiali, servizi, ma anche informazioni.

Nel mezzo della trasformazione troviamo le risorse, necessarie per il funzionamento del processo stesso, possono essere tecnologie, attrezzature o risorse umane, le risorse organizzative che prendono decisioni, controllano il buon andamento del processo e possono porre regole o vincoli per il funzionamento del processo.

Il processo generalmente procede per fasi, ovvero l'interazione di attività e di decisioni legate tra loro che consentono la realizzazione dell'output. Durante queste fasi possono essere eseguiti dei controlli, innescati da regole o procedure ed infine possono verificarsi degli eventi che possono in qualche modo condizionarne il flusso.

Un processo aziendale può essere schematizzato con il diagramma di Porter, rivisto da Destri⁹¹.

⁸⁹ PIERANTOZZI D., *la gestione dei processi nell'ottica del valore, miglioramento graduale e reengineering: criteri metodi esperienze*, Milano, 1998.

⁹⁰ ISO 9001:2015 *Quality management systems – requirements*, Bruxelles, 2015.

⁹¹ DESTRI G., *Sistemi informativi. Il pilastro digitale di servizi e organizzazioni*, Milano, 2013.



In un'azienda vi sono dei processi di gestione delle materie prime, come acquisti e approvvigionamenti in generale, in tal caso gli input provengono dai fornitori. I processi di trasformazione vedono l'azienda creare i prodotti che verranno venduti e distribuiti ai clienti, i quali saranno supportati da un servizio post-vendita.

Con il processo di aziendalizzazione delle strutture sanitarie, la logica di processo è stata introdotta anche in questo ambito e la concezione manageriale delle aziende è stata implementata anche nelle strutture sanitarie.

I Servizi trasfusionali si adattano perfettamente alla catena del valore di Porter raffigurata sopra, che potrebbe essere così modificata:



Infatti, i Servizi trasfusionali nel processo della raccolta, selezionano i donatori di sangue che forniscono la materia prima, questa attraverso il processo della lavorazione viene trasformata nei prodotti, ossia gli emocomponenti, che sono destinati ai reparti per essere trasfusi o conferiti all'industria di plasmaderivazione. Il servizio post-vendita è assimilabile al processo di sorveglianza dei donatori.

Il trasferimento di valore, citato nella definizione di Pierantozzi, si traduce in una trasfusione sicura per il paziente, che è il fruitore finale del processo di trasfusione, ma anche nella cessione del plasma all'industria, la quale produce emoderivati destinati ad eventuali trattamenti terapeutici. La gestione per processi non è solo una buona pratica manageriale, ma è anche una metodologia organizzativa prevista sia dalla norma ISO 9001, sia dalla EDQM, quindi, le strutture trasfusionali, qualora non avessero intrapreso un percorso di certificazione ISO 9001, devono in ogni caso seguire tale metodologia che prevede di individuare i processi critici in grado di influenzare la qualità dei prodotti e gestirli con lo scopo di migliorarne i risultati finali in termini di efficienza ed efficacia.

Questa gestione prevede, come affermato in precedenza, il coinvolgimento di tutte le figure professionali e la condivisione degli obiettivi all'interno del servizio, ma anche una forte collaborazione con l'esterno, con i potenziali clienti che possono essere i reparti ospedalieri e l'industria di plasmaderivazione.

La pianificazione della convalida dei processi diventa un elemento fondante dell'intero sistema come si evincerà nel prossimo paragrafo.

Prima di procedere alla stesura del piano di convalida è necessario descrivere il processo analizzandone le varie fasi. In questo momento il contributo dei singoli professionisti è essenziale, in quanto gli operatori coinvolti nel processo conoscono molto bene la sequenza delle attività e sono in grado di individuare facilmente gli elementi che possono incidere in maniera negativa sui prodotti.



Per meglio comprendere l'analisi di un processo esaminiamo la figura seguente, tratta dalla convalida della produzione degli emocomponenti effettuata nella UOC Medicina trasfusionale della AULSS2 Marca Trevigiana della Regione Veneto.

PRODUZIONE CONCENTRATI PIASTRINICI DA POOL DI BUFFY-COAT

Fase processo	Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
				Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti U.O.
1 Selezione unità di Buffy-Coat	/	/	/	Corretta conservazione in agitazione continua a +22°C ± 2°C	• PS Approvvigionamento emocomponenti • PS Produzione e conservazione emocomponenti • Validazione biologica
				Integrità della sacca e dei segmenti per il raccordo	
				Tempi di validazione dell'attività di raccolta	
2 Etichettatura unità	etichette	Lettori ottici	/	Verifica leggibilità etichetta provvisoria Corretto abbinamento etichetta provvisoria con la definitiva	• PS Produzione e conservazione emocomponenti
	ribbon				
3 Assemblaggio	Dispositivi per la produzione di pool di BC	Connettore sterile	Locale destinato alla separazione del sangue intero	Connessione sterile senza inquinamento e senza rottura dei segmenti	• PS Tecniche di produzione emocomponenti
4 Centrifugazione e Separazione del Concentrato piastrinico Prefiltrato	Dispositivi per la produzione di pool di BC	Centrifuga automatizzata	Locale destinato alla separazione del sangue intero	Volume Concentrato Piastrinico Contenuto in Piastre Leucociti residui	• PS Tecniche di produzione emocomponenti • PS Controllo di qualità EMC
		Centrifughe Scompositori Automatici			
5 Collocazione unità disponibili all'assegnazione	Piano di convalida conservazione del sangue intero e degli emocomponenti				

La produzione dei concentrati piastrinici dal pool di buffy coat è un sub processo della lavorazione degli emocomponenti, il buffy coat è un prodotto della lavorazione di primo livello che viene assemblato per ottenere un nuovo emocomponente.

L'analisi del processo evidenzia cinque fasi critiche:

- selezione delle unità buffy coat;
- etichettatura delle unità;
- assemblaggio;
- centrifugazione e separazione del concentrato piastrinico prefiltrato;
- collocazione delle unità disponibili all'assegnazione.

Per ogni fase sono analizzati i materiali, le apparecchiature e i locali o le aree, ovvero quelle componenti che possono influenzare il processo; inoltre, per ogni singola fase sono descritti gli standard operativi ed i riferimenti alle procedure specifiche.

Nella prima fase non sono necessarie azioni per quanto concerne i materiali, le attrezzature o i locali, la selezione delle unità oggetto della lavorazione di secondo livello è descritta nelle procedure segnalate. È necessario prestare attenzione agli standard di processo, le unità da avviare alla produzione devono essere conservate alla temperatura di 22°C in agitazione continua, devono essere attentamente ispezionate per verificarne l'integrità e controllate in relazione alla validazione biologica.

Per la fase di etichettatura si rende necessario procedere alla qualificazione delle etichette, del relativo ribbon, nonché del lettore ottico. Sarà necessario testare i materiali e l'attrezzatura impiegata in questa fase, testando la leggibilità dell'etichetta, la sua resistenza, nonché il corretto abbinamento tra l'etichetta provvisoria e quella definitiva. Quest'ultimo controllo è molto delicato in quanto secondo i professionisti impiegati nel settore è il momento in cui storicamente si rinviene la maggior percentuale di errore.



Nella terza fase, quella dell'assemblaggio si rinvergono elementi critici in relazione ai materiali, alle attrezzature e anche ai locali. Devono essere sottoposti a qualifica i dispositivi utilizzati per la produzione del concentrato piastrinico, il connettore sterile ma anche i locali dove avviene la lavorazione, questi locali devono rispettare gli standard del processo di lavorazione, definiti nel processo principale, come ad esempio i piani di monitoraggio della temperatura e dell'umidità, le procedure di pulizia e decontaminazione delle superfici e dell'ambiente, nonché il monitoraggio della contaminazione microbica. Anche se il processo viene svolto in circuito chiuso e le probabilità di contaminazione sono molto basse la norma impone un controllo, almeno semestrale della contaminazione microbica.

Nella quarta fase, oltre ai dispositivi e ai locali, si aggiunge un ulteriore elemento critico, la centrifuga automatizzata, che deve rispettare determinati standard come il volume finale del prodotto, il contenuto in piastrine ed i leucociti residui.

Per quanto concerne l'ultima fase, ossia la collocazione del prodotto per la futura trasfusione, l'analisi fa riferimento a quanto previsto nel piano di convalida di conservazione degli emocomponenti.

Una corretta analisi del processo permette di identificare e valutare i rischi ad esso associati consentendo una idonea pianificazione delle attività di convalida e qualificazione.

2. Piano di convalida di un processo

Sia le GMP che le GPGs affermano che nella struttura trasfusionale deve essere presente un documento che definisce chiaramente quali siano i processi oggetto di convalida, le attività da eseguire, nonché le responsabilità del personale impiegato in relazione alle proprie mansioni.

Tale documento è tecnicamente denominato Validation Master Plan (VMP) ed è la procedura organizzativa più importante dei Servizi trasfusionali, seconda solo al manuale della qualità.

Il Validation Master Plan, oltre alle specifiche sopracitate contiene i riferimenti normativi, l'esplicitazione generale delle fasi necessarie alla convalida dei processi, la metodologia utilizzata nell'analisi del rischio, mentre la loro identificazione e valutazione sarà descritta nei singoli piani di convalida specifici di ogni processo.

Il VMP definisce le politiche di qualificazione degli elementi critici dei processi rimandando qualora sia necessario, alle specifiche procedure operative e definisce la struttura del report di convalida.

Secondo la guida alle attività di convalida del CNS, la struttura trasfusionale deve predisporre un piano di convalida per ogni singolo processo rispondente alla normativa in vigore e a quanto definito nel Validation Master Plan.

Il piano di convalida deve definire almeno i seguenti aspetti:

- a) il processo oggetto di convalida;
- b) il razionale dell'iter di convalida;
- c) i risultati attesi per il processo considerato;
- d) le fasi dell'iter di convalida, le relative responsabilità assegnate, gli output previsti per ogni fase e le procedure da applicare;
- e) l'elenco delle componenti del processo da qualificare;
- f) i criteri e le modalità di qualificazione delle suddette componenti del processo;
- g) il protocollo di convalida, che definisce in dettaglio i test da eseguire ai fini della convalida del processo ed i criteri per la gestione di eventuali deviazioni riscontrate nel corso delle prove;
- h) le registrazioni da produrre.



Analizziamo brevemente gli aspetti elencati per meglio comprendere la struttura del piano di convalida.

a) Definire chiaramente il processo oggetto di convalida è fondamentale, sebbene possa sembrare superfluo, può accadere che un determinato processo sia gestito con modalità differenti. Il trasporto degli emocomponenti, per esempio, può essere gestito diversamente, a seconda della destinazione, possono essere utilizzati dispositivi per il trasporto attivi o passivi, oppure possono essere utilizzati elementi refrigeranti diversi. In casi simili potrebbe essere necessario eseguire più convalide in relazione alla numerosità delle modalità di trasporto utilizzate.

b) Il rationale del piano di convalida, oltre a descrivere il contesto in cui avviene un determinato processo, fornisce, agli utilizzatori e agli eventuali auditor le motivazioni alla base delle scelte effettuate dalla struttura trasfusionale, in termini di convalida e qualificazione del processo stesso.

Di norma si fa riferimento alle prescrizioni della normativa vigente, al risultato ottenuto dall'analisi del rischio, ad eventuali accordi con enti esterni, come ad esempio, l'industria di plasmaderivazione, ma anche al contesto specifico della struttura che gestisce il processo.

c) La definizione dei risultati attesi rappresenta il punto di partenza della convalida di un processo. La struttura trasfusionale, deve, quindi definire i risultati attesi in considerazione del fatto che ogni risultato deve poter essere misurato o verificato durante l'effettuazione delle prove di convalida.

d) Le varie fasi dell'iter di qualificazione e convalida devono essere definite tenendo sempre in considerazione la normativa vigente, devono essere definite le modalità di svolgimento per ogni fase, ossia la qualifica delle componenti critiche del processo, l'esecuzione delle prove di convalida, l'elaborazione del relativo report, il riesame finale dei dati e la successiva archiviazione della documentazione.

In relazione alle responsabilità è utile esaminare la seguente figura⁹²:

Attività	Resp. ST	Resp. Prod.	Coord. Tecnico	Tecnici incaricati	...	Resp. qualità
Analisi e valutazione dei rischi	R	CR	CO	CO		CR
Pianificazione iter qualificazione e convalida	CR	R	CO	CO	CO	CR
Elaborazione protocolli di prova	CR	R	CO			CR
Effettuazione verifiche per qualificazione locali/impianti		R	CO		CO	CO
Rilascio qualifica locali/impianti	R	CR				CR
Effettuazione verifiche per qualificazione apparecchiature		R	CO	CO		CO
Rilascio qualifica apparecchiature	R	CR				CR
Effettuazione prove di convalida processo		R	CO	CO		CO
Elaborazione Report convalida		R	CO			CO
Riesame finale dati e convalida processo	R	CR				CR
Predisposizione procedure operative	CR	R				CR
Pianific. monitor./verifica periodica processo e sue componenti	CR	R	CR	CO		
Monitoraggio processo e sue componenti			CR	R		
Verifica periodica e conferma qualifiche/convalide	R	CR				CR
R: Responsabilità primaria <i>(responsabilità sulla attività nel suo complesso)</i> CR: Corresponsabilità <i>(responsabilità vincolante su una parte della attività)</i> CO: Collaborazione <i>(contribuzione allo svolgimento della attività)</i>						

⁹² MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



Il Centro Nazionale Sangue, nella sua guida alle attività di convalida, ha elaborato un chiaro esempio di come debba essere costruita la matrice delle responsabilità per le attività di qualificazione e convalida di un processo. Nella griglia sono presenti gli attori che generalmente svolgono le attività di convalida nelle strutture trasfusionali, ovvero il responsabile della struttura, il responsabile della produzione, il responsabile della qualità, il coordinatore tecnico e i tecnici incaricati. Secondo la guida, i soggetti incaricati devono possedere l'autorità appropriata e le competenze specifiche in relazione ai processi oggetto di convalida. Le caratteristiche dei soggetti sopracitati e le competenze sono descritte nella EDQM più volte citata.

Dalla matrice si evince che alcuni soggetti hanno la responsabilità primaria dell'attività, sono quindi responsabili dell'attività nel suo complesso, mentre altri soggetti sono corresponsabili, hanno quindi una responsabilità solo per una parte del processo o sono corresponsabili, contribuendo alla realizzazione di una determinata attività.

La matrice evidenzia che per l'attività di riesame finale dei dati e convalida del processo, le decisioni finali spettano al responsabile della struttura, il quale, prima della valutazione finale, acquisisce il parere del responsabile della produzione e del responsabile della garanzia di qualità. Il primo ha una corresponsabilità in quanto responsabile del processo interessato, il secondo in funzione alla corretta applicazione dei metodi previsti. In base alle GPGs la responsabilità e la corresponsabilità deve essere attestata con l'apposizione della firma nei documenti prodotti nel corso delle attività svolte. Tale pratica non è necessaria per i soggetti collaboranti.

e) L'elenco dei componenti del processo oggetto di qualifica è stabilito in seguito all'analisi e alla valutazione dei rischi. Tali componenti sono stati discussi nel precedente capitolo assieme ai criteri e alle modalità di qualificazione. Riassumendo brevemente dovranno essere qualificati locali, aree, impianti e apparecchiature, che sono in grado di influenzare i risultati attesi dal processo, definendone preliminarmente requisiti e prestazioni che dovranno essere verificati durante le attività definite dal piano di convalida.

f) Come per il punto precedente, i criteri e le modalità di qualificazione delle componenti del processo sono stati trattati nel precedente capitolo, a cui si rimanda.

g) Il protocollo di convalida, generalmente, è parte integrante del piano di convalida, anche se è ammessa la produzione di un documento a sé stante, purché sia presente nel piano uno specifico rimando. In esso sono indicati i parametri oggetto di verifica, precedentemente identificati a seguito dell'analisi dei rischi, la tipologia ed il numero di prove da effettuare, i criteri di accettazione, la gestione di eventuali deviazioni e le modalità di raccolta e valutazione dei dati. Le eventuali deviazioni devono essere preliminarmente classificate in critiche o non critiche. Le prime hanno un impatto rilevante sulla convalida o sulla qualificazione e se riscontrate ripetutamente possono portare ad un esito negativo della convalida; le seconde, possono essere causate da fattori, come la non corretta applicazione del protocollo e in questo caso sarà necessario ripetere la prova in maniera adeguata senza inficiare il risultato finale.

h) Tutte le prove eseguite devono essere documentate. I risultati ottenuti sono riassunti nel documento finale denominato "report di convalida" che deve chiaramente identificare i soggetti coinvolti nelle attività svolte, gli eventuali documenti prescrittivi introdotti o modificati in seguito all'attività svolta, le attività di monitoraggio e la verifica periodica dello stato di convalida del processo. Infine, deve essere pianificata l'eventuale attività di formazione del personale coinvolto nel processo. Prima della sua approvazione il documento è sottoposto al riesame da parte dei soggetti preposti, tali soggetti variano a seconda del processo considerato, ma è comunque sempre coinvolto il responsabile della qualità. Con la dichiarazione finale da parte del responsabile della struttura, il processo si ritiene convalidato⁹³.

⁹³ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



Analogamente alle attività di qualifica, qualora la convalida sia affidata a soggetti esterni, come può accadere per i trasporti esternalizzati e per i software gestionali, la decisione finale resta sempre in capo alla struttura trasfusionale, come previsto dai requisiti O.15.1 e UO.15.1 dell'accordo Stato-Regioni sui requisiti minimi dei Servizi trasfusionali del 2021.

Lo stesso accordo prevede l'archiviazione dei dati grezzi e di tutta la documentazione prodotta in sede di convalida che deve essere conservata secondo la normativa vigente⁹⁴.

3. Analisi del rischio

Nel secondo capitolo abbiamo visto come la gestione del rischio sia uno dei fondamenti dei moderni sistemi qualità. Il risk management, infatti, è previsto dalla norma ISO 9001 nella sua versione aggiornata del 2015.

Con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del Decreto-legislativo 19 marzo 2018 n. 19, l'approccio basato sulla gestione del rischio è diventato obbligatorio nei sistemi qualità delle strutture trasfusionali. Il punto 1.1.4 della EDQM prevede che un sistema qualità deve incorporare i principi di buone prassi e la gestione del rischio, ciò significa che le organizzazioni devono implementare sistemi di monitoraggio e revisione della qualità delle prestazioni e dei processi basati sull'analisi dei rischi.

La guida afferma che il sistema di qualità deve garantire che i processi attuati siano in grado di assicurare il controllo delle attività esternalizzate e della qualità dei materiali acquistati. La valutazione del rischio deve essere basata sulle conoscenze scientifiche e sull'esperienza del processo in esame e finalizzata alla protezione del donatore e del ricevente⁹⁵. Il sopracitato accordo Stato-Regioni del 2021, al requisito O.1.1. estende la protezione ai professionisti operanti nelle organizzazioni e all'ambiente.

Secondo la ISO 31000:2018 il rischio è l'effetto dell'incertezza sugli obiettivi che è data dalla combinazione della probabilità dell'accadimento e della sua severità. In medicina trasfusionale il principale potenziale danno associato all'attività trasfusionale è dato dalla reazione emolitica acuta dovuta a trasfusione incompatibile; tuttavia, nella trasfusione di emocomponenti sono presenti altri accadimenti che producono un danno al paziente. Il sistema di emovigilanza italiano ha registrato nel 2020, 1756 eventi avversi su un totale di 2.822.504 unità trasfuse.

La tabella sottostante li divide secondo il livello di gravità⁹⁶:

⁹⁴ Accordo ai sensi dell'articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, recante "Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010) 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" (rep. atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021).

⁹⁵ EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE (EDQM) Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Strasbourg (France) 20th Edition, 2020.

⁹⁶ CATALANO L., PICCININI V., PATI I., MASIELLO F., MARANO G., PUPELLA S., DE ANGELIS V., Italian Blood System 2020: activity data, haemovigilance and epidemiological surveillance (Rapporti ISTISAN 21/14), Roma, 2021.

**Table 19. Adverse reactions in recipients classified by severity level (2020)**

Level	Severity	n.	%
0	No symptoms	17	1.0
1	Mild symptoms (no therapeutic intervention)	454	25.8
2	Symptoms requiring therapeutic intervention	1,262	71.7
3	Symptoms requiring resuscitation procedures	24	1.4
4	Death	2	0.1
Total		1,759	100.0

Dalla tabella si evince che 26 trasfusioni hanno avuto una reazione trasfusionale di livello alto di cui 2 hanno provocato la morte del paziente, pertanto, nonostante la probabilità di morte sia pari a 1 su 1.400.000 è necessario affrontare la gestione del rischio attraverso un processo sistematico che analizzi, valuti e controlli i rischi associati ad un determinato ambito con l'obiettivo di ridurre l'impatto. Questo processo di gestione del rischio richiede la presenza di un gruppo multidisciplinare in grado di identificare le potenziali fonti di rischio e raccogliere le informazioni sul contesto, nonché specificare le tempistiche e quelli che sono i risultati attesi.

Secondo quanto previsto dal consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici per uso umano (ICH), il processo di gestione del rischio consta di tre fasi principali:

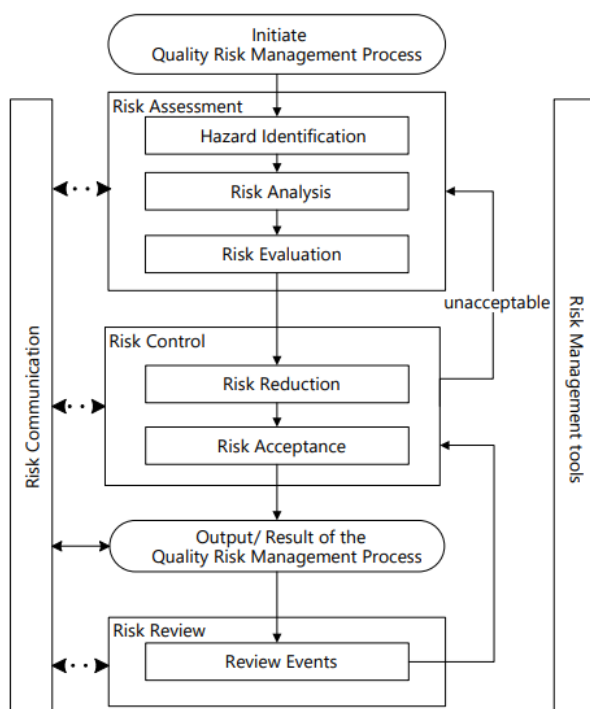
- la valutazione del rischio;
- il controllo del rischio;
- il riesame del rischio.

La figura seguente schematizza le tre fasi e la loro interconnessione⁹⁷:

⁹⁷ European Medicines Agency, ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management, Amsterdam, 2021, disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management#current-version-section>



ICH Q9(R1) Guideline



Nella prima fase il gruppo multidisciplinare provvede alla valutazione del rischio stabilendo cosa non può funzionare durante il processo, cioè cosa può “*andare storto*”, utilizzando dati storici relativi al problema, oppure eseguendo analisi teoriche tenendo conto delle preoccupazioni degli eventuali stakeholder.

In seguito, si procede alla verifica delle conseguenze dell'eventuale danno che in ambito trasfusionale possono essere una errata assegnazione dell'emocomponente, un errore nella determinazione del gruppo sanguigno, nei test di compatibilità pretrasfusionale, oppure nella conservazione o nel trasporto degli emocomponenti. Per tutti gli eventuali danni associati agli errori descritti deve essere eseguita una stima della probabilità combinata con la severità del danno mediante l'utilizzo degli strumenti che vedremo in seguito.

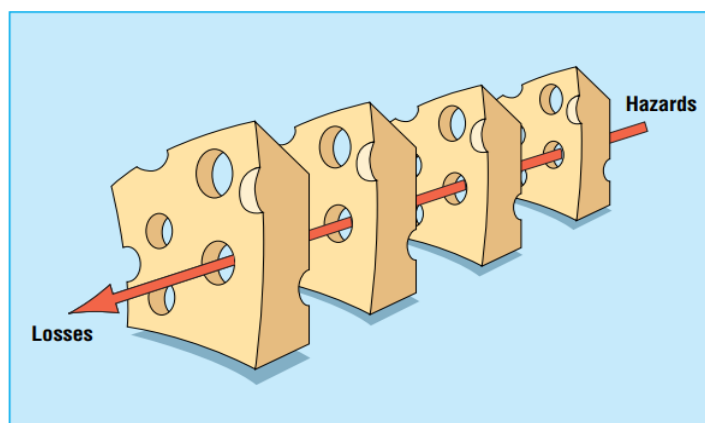
Nella seconda fase il gruppo individua l'accettabilità del rischio, oppure il suo trattamento quando questo sia considerato inaccettabile, stabilendo le azioni da intraprendere per ridurre il pericolo; il tutto deve essere commisurato ad una analisi costi-benefici al fine di raggiungere un livello ottimale di controllo del rischio. Le azioni da intraprendere saranno finalizzate a ridurre la severità o la probabilità del rischio, oppure a mitigarlo, tenendo presente che per alcuni tipi di danno non è possibile la sua completa eliminazione.

L'ultima fase prevede il monitoraggio ed il riesame degli eventi associati a rischi con periodicità che dipende dal livello di rischio individuato.

Gli strumenti per la gestione del rischio possono essere proattivi o reattivi, questi ultimi sono utilizzati quando il danno si è già verificato. I più noti sono l'analisi delle cause alla radice e il diagramma di Ishikawa.



L'analisi delle cause alla radice conosciuta anche come root cause analysis, è uno strumento spesso utilizzato negli incidenti sul lavoro, ma viene usato anche in sanità. Si basa sulla metodologia di Reason, il quale asserisce che l'incidente è frutto di una serie di eventi che hanno superato le barriere difensive messe in atto. Secondo Reason, le persone naturalmente sono soggette a commettere errori per le cause più svariate, come disattenzione, dimenticanza violazione delle procedure o altro, ma il verificarsi di incidenti può dipendere dalle condizioni organizzative e dall'ambiente di lavoro. Le barriere che vengono poste all'interno di un processo presentano sempre delle falle, dei buchi, che non dipendono solo dagli individui, ma sono presenti all'interno del contesto organizzativo per errori di gestione di progettazione. Qualora le falle dovessero allinearsi secondo una traiettoria, ecco che accade l'evento avverso come si può vedere nella classica raffigurazione del "formaggio svizzero"⁹⁸.



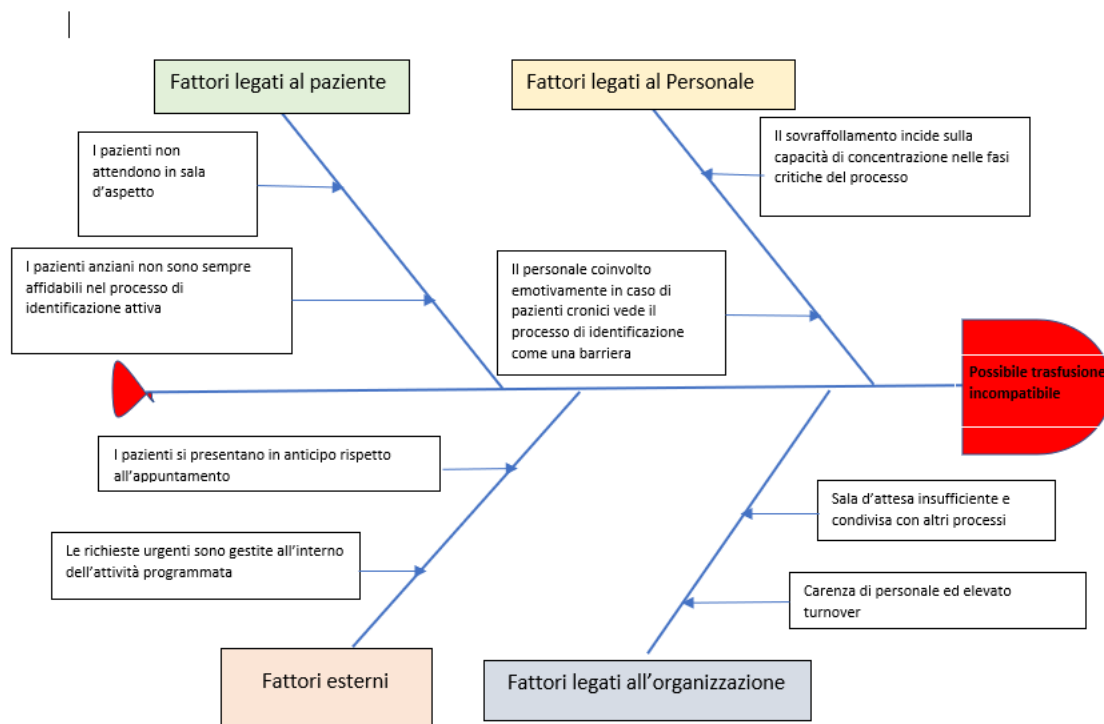
Per evitare l'incidente le organizzazioni devono prevedere barriere sia a livello individuale che collettivo, definendo chiaramente procedure e responsabilità.

Lo stesso autore considera l'errore una fonte di apprendimento dal quale si possono trovare le soluzioni per evitarne il ripetersi ed è quindi importante per le organizzazioni cercare le cause dell'incidente e non il colpevole.

Il diagramma di Ishikawa detto anche diagramma a spina di pesce, permette di identificare le cause che hanno generato l'evento avverso, rimodulando il processo affinché il problema non si ripresenti.

Nella figura sottostante è rappresentata l'analisi delle cause relative ad uno scambio di paziente avvenuto in un reparto ospedaliero che poteva portare ad una trasfusione incompatibile.

⁹⁸ REASON J., Human error: models and management British Medical Journal, 2000.



L'analisi ha rilevato quattro fattori differenti, legati al paziente, al personale, all'organizzazione e fattori legati all'esterno. Le criticità relative alle opere murarie sono state risolte con un intervento strutturale sulla sala d'attesa, mentre permangono quelle legate alla carenza di personale. In relazione ai fattori esterni è stato attuato un programma più rigido di prenotazione, facilitato dalle regole per la prevenzione del covid, mentre non è ancora possibile gestire le urgenze separatamente. Per quanto concerne i pazienti, l'identificazione attiva dei pazienti anziani è un obbligo di legge; tuttavia, quando possibile, nella fase di identificazione vengono coinvolti eventuali accompagnatori, anche se questo può impattare ulteriormente sulla criticità del sovraffollamento rilevata dal personale.

Questi sono gli strumenti reattivi di analisi del rischio, vediamo ora quali strumenti si possono utilizzare per gestire il rischio prima che il danno si verifichi, ovvero gli strumenti cosiddetti proattivi.

I più utilizzati in ambito sanitario sono la Failure Mode Effects Analysis (FMEA) e la Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA). Il primo strumento recentemente è un po' in disuso, pertanto ci concentreremo sul secondo.

La FMECA è uno strumento molto potente che consente di identificare e stimare i rischi di un determinato processo stabilendone così i metodi per eliminarli, ridurli o contenerli. Da un punto di vista metodologico l'analisi prevede vari passaggi, innanzitutto è necessario definire il contesto in cui si opera, nel nostro caso il processo in esame, in seguito è necessario costituire un gruppo di lavoro multidisciplinare che analizzerà il processo in ogni singola fase indicando gli eventi critici o le possibili problematiche che possono insorgere, quindi il gruppo stabilirà le relative conseguenze, le possibili cause, la probabilità che l'evento si manifesti, la sua gravità e la



rilevabilità assegnando il corrispettivo valore per il calcolo dell'indice di priorità di rischio (IPR) secondo la seguente matrice⁹⁹:

GRAVITA' (G)		PROBABILITA' (P)		RILEVABILITA' (R)	
1	Potenziali conseguenze trascurabili o nessuna conseguenza	1	Probabilità quasi nulla: non esistono casi noti	1	Rilevabilità altissima (oppure: rilevabilità prima dell'inizio dell'attività successiva)
4	Potenziali conseguenze tollerabili	4	Probabilità bassa: pochi casi documentati	4	Rilevabilità media
7	Potenziali conseguenze mediamente gravi	7	Probabilità media: diversi casi documentati	7	Rilevabilità bassa
10	Potenziali conseguenze molto gravi	10	Probabilità altissima: molti casi documentati	10	Nessuna probabilità di rilevazione della causa dell'evento

L'indice di priorità di rischio si ottiene moltiplicando la gravità, per la probabilità per la rilevabilità, ($G \times P \times R$) ottenendo un valore compreso tra 1 e 1000.

Secondo la guida del CNS i valori compresi tra 1 e 50 comportano un rischio bassissimo, mentre valori compresi tra 51 e 100 sono indice di rischio basso. Con un IPR tra 101 e 300 abbiamo un rischio medio, che passa ad alto tra 301 e 500 ed altissimo per valori superiori¹⁰⁰.

Nella figura successiva viene riportata l'analisi del rischio del processo di congelamento rapido del plasma destinato all'uso clinico e alla lavorazione industriale della UOC Medicina Trasfusionale dell'AULSS2 Marca Trevigiana della Regione Veneto¹⁰¹.

⁹⁹ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.

¹⁰⁰ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.

¹⁰¹ Piano di convalida del processo di congelamento rapido del plasma destinato all'uso clinico e alla lavorazione industriale della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



	ANALISI DEL RISCHIO DEL PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL' USO CLINICO E ALLA LAVORAZIONE INDUSTRIALE Medicina Trasfusionale Distretto di Asolo	Rev. XX del XXXXXXXX Pagina 1 di 3
---	---	---

Fase processo		Eventi critici/ problemi possibili	Potenziali effetti	GRAVITÀ	Potenziali cause	PROBABILITÀ	Controlli in essere	RILEVABILITÀ	IPR
1	Ricevimento unità di plasma delle diverse tipologie di raccolta	Raccolta superiore al programmato	Decremento concentrazione fattori labili coagulazione	10	Ritardo della consegna delle unità al polo di lavorazione	3	Check informatico	2	60
		Conservazione Unità per tempi o a T° non conformi	Decremento concentrazione fattori labili coagulazione	10	Inosservanza modalità/tempi di conservazione definiti	3	Check informatico	2	60
2	Congelamento rapido unità di plasma	Congelamento incompleto dell'unità di plasma	Non conformità unità agli standard definiti	10	Gradiente termico non uniforme nelle diverse sezioni dell'abbattitore	5	Manuale d'uso abbattitore Piano di controllo e manutenzione abbattitore Piani di controllo e manutenzione impianto di climatizzazione Check informatico abbattitore	7	350
					Abbattitore rapido di T° malfunzionante	5			350
					Impianto di climatizzazione malfunzionante	3			210
					Livello riempimento abbattitori > a limite consentito	1			70
		Conformazioni anomale unità dopo il congelamento	Non conformità unità agli standard definiti	10	Posizionamento scorretto unità in abbattitore rapido di T.	4	Verifica del corretto posizionamento	3	120
		Rottura della sacca	NC unità a standard definiti Spargimento di materiale biologico nell'abbattitore	10	Dispositivo di raccolta (sacca) difettoso	2	Controllo dei dispositivi prima e dopo la raccolta	3	60
					Posizionamento scorretto unità in abbattitore rapido di T	4			120
		Distacco o deterioramento dell'etichetta	Non identificabilità dell'unità	10	Etichetta non idonea al congelamento	1	Controlli unità congelate a fine congelamento	3	30

L'analisi eseguita con metodologia FMECA ha identificato due fasi del processo, il ricevimento delle diverse tipologie di plasma ed il congelamento delle stesse, attraverso gli abbattitori di temperatura presenti nel polo di lavorazione. Per ogni fase sono stati individuati i possibili elementi critici ed i loro potenziali effetti.

Il passaggio successivo ha previsto l'identificazione delle potenziali cause per ogni evento critico individuato, successivamente sono stati verificati i controlli posti in essere per intercettare l'eventuale evento critico. In seguito, sono stati attribuiti i livelli di gravità per i diversi eventi critici, la probabilità del verificarsi dell'evento e la loro rilevabilità. Infine, è stato calcolato l'indice IPR attribuendo un colore in relazione alla valutazione finale del rischio, verde per rischio basso, giallo per rischio medio e rosso per rischio alto.



4. Risultati attesi

A sottolineare l'importanza di definire preliminarmente i risultati che si vogliono ottenere per dichiarare convalidato un determinato processo, il termine "risultati attesi" compare ben otto volte in altrettanti requisiti nell'accordo Stato-Regioni del 2021¹⁰².

I risultati funzionali attesi possono essere dei *must*, ovvero dei risultati funzionali essenziali, dettati dalle disposizioni normative o da standard internazionali, oppure obbligatori in quanto inclusi negli accordi formalizzati con parti terze. Un esempio di questa tipologia di risultato atteso, nel processo di congelamento del plasma per uso clinico, è il raggiungimento della temperatura di $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ nel core dell'unità entro un'ora dall'inizio del congelamento. Tale risultato, è definito dalla normativa italiana ed europea e rappresenta la garanzia del contenuto di fattore VIII nell'emocomponente considerato. Per le strutture trasfusionali, i *must* sono definiti dal Decreto-legislativo 208 del 9 novembre 2007, dalla EDQM, dall'annex 15 e dalle GMP che sono stati più volte citati in questo lavoro.

I risultati funzionali attesi possono essere dei *wants*, questi sono definiti dal responsabile della struttura in considerazione delle specifiche esigenze della struttura trasfusionale, sono delle specifiche di prodotto desiderabili, ma non essenziali. Inoltre, possono essere definiti, sempre dal responsabile, risultati attesi non funzionali, in riferimento al tempo, come ad esempio la capacità produttiva oraria o giornaliera di una determinata attrezzatura.

Per ogni risultato atteso deve essere individuato il parametro o la caratteristica da misurare o da controllare durante l'esecuzione delle prove di convalida. Per quanto concerne ogni singolo parametro deve essere identificata l'unità di misura e successivamente stabiliti i parametri di riferimento, tenendo presente che alcune variabili possono essere dicotomiche, ossia possono assumere solo due modalità, sì-no oppure vero-falso, mentre altre variabili possono essere continue. Tutto ciò deve essere opportunamente considerato in fase di analisi dei risultati ottenuti dalle prove.

La guida del Centro Nazionale Sangue alle attività di convalida riporta numerosi esempi di definizione dei risultati attesi per i vari processi insistenti in una struttura trasfusionale. In figura viene riportata la tabella relativa al processo di congelamento del plasma per uso clinico¹⁰³:

¹⁰² Accordo ai sensi dell'articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, recante "Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010) 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" (rep. atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021).

¹⁰³ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



Risultati attesi per il processo		Parametro da misurare/controllare	Unità di misura	Valore/Std di rif.
1	Raggiungimento della T° di -30°C nel core dell'unità entro 1 h dall'inizio del congelamento	T° nel <i>core</i> dell'unità a 1 h dall'inizio del congelamento	°C	Almeno -30°C
2	Mantenimento dell'integrità delle unità di plasma dopo il congelamento	Assenza di fratture o conformazioni anomale delle unità congelate	Sì/No	Sì
3	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate	Sì/No	Sì

La tabella esplicita quali siano i risultati attesi per il processo in esame, i parametri da controllare, le unità di misura e i valori di riferimenti che solitamente si ricavano dagli standard internazionali o dalla legislazione. Nel nostro caso per il primo risultato atteso, il valore di riferimento è definito dalla normativa italiana, nello specifico il Decreto-ministeriale 2 novembre 2015, mentre per i risultati attesi 2 e 3 il riferimento è definito dalla guida EDQM.

La tabella fornisce indicazioni anche per la successiva analisi statistica, la prima variabile infatti è una variabile continua, le successive sono dicotomiche.

5. Prove di convalida

Lo scopo delle prove di convalida è quello di verificare quali siano le condizioni generali nelle quali il processo fornisce le prestazioni attese; pertanto, la fase di progettazione delle prove è estremamente delicata in quanto una errata stesura potrebbe portare a raccogliere un numero di dati insufficienti con il conseguente fallimento dell'intera convalida. I dati raccolti devono consentire l'esecuzione di una adeguata elaborazione statistica al fine di poter calcolare la variabilità intrinseca del processo.

In relazione all'esempio raffigurato nella tabella precedente, per procedere all'esecuzione della misurazione del parametro "raggiungimento della temperatura di -30 °C nel core dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento", è necessario che la struttura sia in possesso di un sistema, preventivamente qualificato, in grado di rilevare nel tempo la temperatura all'interno dell'emocomponente.

Tale misura sarà espressa come minuti impiegati per raggiungere la temperatura prefissata nel core dell'unità, quindi facilmente valutabile con l'impiego delle opportune tecniche statistiche.

Il secondo parametro, "assenza di fratture o conformazioni anomale", può essere valutato attraverso l'ispezione visiva delle unità sottoposte alle prove di convalida, mentre l'integrità, la leggibilità e l'adesione delle etichette identificative è valutata oltre che con l'ispezione visiva, attraverso l'ausilio di uno scanner ottico al fine di verificarne la leggibilità.

La numerosità delle prove da eseguire è definita nel protocollo di convalida e deriva dall'analisi del rischio di un determinato processo. Se si prende in considerazione il processo sino a qui trattato, la guida del CNS indica quali siano i fattori critici in grado di influenzare il processo, suggerendo come procedere.

Innanzitutto, è necessario identificare la posizione nella quale viene inserita l'unità nell'abbattitore termico, altri fattori critici sono il volume della singola unità, la temperatura



iniziale delle unità e il volume di carico globale, quest'ultimo si ricava facilmente moltiplicando il volume delle singole unità per le unità inserite nell'attrezzatura¹⁰⁴.

Considerando un abbattitore termico dotato di 4 ripiani, con 4 posizioni possibili e una temperatura di partenza inferiore a 24 °C, il numero di prove da effettuare sarà pari a 16. Considerando che dobbiamo fare almeno tre prove per ogni posizione, sarà necessario effettuare 48 misurazioni in totale. Come è noto esistono due tipologie di plasma che possono essere ricavate dai donatori, ovvero il plasma ottenuto per aferesi e il plasma ottenuto dalla scomposizione del sangue intero. Queste due tipologie hanno volumi differenti, in media 700 mL per la prima tipologia e 280 mL per la seconda; pertanto, saranno necessarie ulteriori 48 prove per convalidare il processo.

Nell'esempio analizzato, l'utilizzo di unità di plasma prelevate dai donatori comporterebbe un considerevole spreco di materia prima; pertanto, è possibile ricorrere a prove simulate, utilizzando delle unità surrogate che abbiano le stesse caratteristiche, in termini di volume e densità, del plasma umano. La temperatura viene misurata attraverso una sonda posta nel "core" dell'unità in grado di registrare in continuo la temperatura in funzione del tempo trascorso. La struttura può preparare le unità surrogate oppure acquistarle da ditte specializzate, in ogni caso il sistema deve essere preventivamente qualificato.

6. Prove di worst case

Abbiamo sinora visto come approntare le prove di convalida nelle condizioni generali di utilizzo. Vediamo ora come procedere nelle condizioni di worst case, cioè quegli scenari ritenuti più sfavorevoli, come ad esempio un malfunzionamento del sistema di condizionamento che porterebbe ad iniziare il congelamento delle nostre unità ad una temperatura di partenza superiore ai 24 gradi stabiliti in condizioni normali. Le condizioni di worst case sono, quindi, dei casi limite che aumentano la probabilità di riscontrare un difetto nel prodotto finale che devono essere attentamente valutate in fase di analisi del processo. Il mancato superamento delle prove di worst case non inficia la convalida del processo, ma potrebbero portare ad una modifica della procedura operativa, introducendo particolari restrizioni al verificarsi di condizioni sfavorevoli.

Le prove di worst case, in taluni casi diminuiscono il numero di prove totali da eseguire. Se i test sono effettuati alla temperatura di partenza di 24 °C non è necessario eseguire ulteriori prove con temperature inferiori, analogamente se viene utilizzato l'abbattitore a pieno carico non è necessario verificarne il funzionamento a mezzo carico o con una singola unità, in quanto la massa da refrigerare è inferiore. Per lo stesso motivo, se vengono utilizzate le unità da 700 mL a pieno carico è possibile omettere l'esecuzione dei 48 test per le unità da 280 mL, in quanto le prime congelano più lentamente. In altre parole, se i test sono superati nelle condizioni peggiori, posso dare per scontato che lo siano anche nelle condizioni meno sfavorevoli.

Ulteriori prove di worst case possono essere eseguite simulando condizioni estreme, come la rottura dell'impianto di condizionamento nel periodo estivo. In questo caso si può eseguire il test riscaldando le sacche test alla temperatura di 30 °C, in caso di mancato superamento della prova la restrizione procedurale sarà la non processazione delle unità con una temperatura superiore a 24 °C.

¹⁰⁴ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



7. Gestione controllata dei cambiamenti del processo (change control)

Tutta la normativa vigente, precedentemente citata impone che la struttura trasfusionale adotti un documento finalizzato alla gestione controllata dei cambiamenti, secondo il linguaggio GMP “change control”. Nello specifico la guida EDQM afferma testualmente che “Le procedure di gestione controllata dei cambiamenti dovrebbero garantire che siano generati dati di supporto sufficienti per dimostrare che il processo rivisto si traduce in un componente del sangue della qualità desiderata, coerente con quella approvata”. Sempre secondo la guida, le organizzazioni devono attuare una serie di azioni ogni qualvolta siano introdotti dei cambiamenti che possono influire sulla sicurezza e sulla qualità dei processi trasfusionali, le modifiche introdotte devono essere sottoposte ad adeguata analisi dei rischi, approvate dal responsabile della struttura, sottoposte a valutazione di efficacia e qualora richiesto dalla norma, notificate all'autorità nazionale o a terzi sottoscrittori di accordi, come nel caso dell'industria di plasmaderivazione¹⁰⁵. Ogni qualvolta sia introdotto un cambiamento, le strutture trasfusionali devono introdurre un meccanismo che consenta di eliminare, o comunque rendere accettabile, l'eventuale rischio derivato dalle modifiche apportate al processo.

L'attività di controllo dei cambiamenti può essere generata da molteplici fattori, tra i quali si possono citare, l'immissione di nuovi standard di riferimento a seguito dell'introduzioni di nuove norme o all'emanazione di linee guida, la sostituzione di materiali impiegati nella struttura a seguito dell'aggiudicazione di nuove forniture, oppure l'implementazione di nuove tecnologie. Anche l'aggiornamento dei software impiegati nei processi deve far scattare l'attività di controllo. La gestione controllata dei cambiamenti avviene per fasi; nella prima fase si procede all'identificazione della necessità di modifica del processo che deve essere necessariamente documentata e motivata.

Nella seconda fase si procede alla valutazione dei rischi che deve essere supportata da adeguata documentazione tecnico-scientifica.

La terza fase consiste nella pianificazione delle attività finalizzate alla riduzione del rischio. Tali attività variano in relazione alla valutazione eseguita nella seconda fase e possono portare la struttura ad effettuare dei test o delle prove specifiche, si può verificare la necessità di qualificare nuovi componenti del processo come accade quando la struttura acquisisce nuovi dispositivi di prelievo, oppure può essere necessario eseguire le attività di riqualifica, come nel caso di una modifica del range delle temperature di trasporto degli emocomponenti.

In alcuni casi le modifiche sono così impattanti che si deve procedere alla riconvalida del processo con le modalità descritte nel presente capitolo.

¹⁰⁵ EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE (EDQM) Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Strasbourg (France) 20th Edition, 2020.



Capitolo sesto

Un caso di studio: la convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti nella UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto

L'Unità Operativa Complessa Medicina Trasfusionale di Treviso ha il compito di assicurare i Livelli Essenziali di Assistenza per le attività trasfusionali garantendo qualità, appropriatezza e sicurezza delle cure nel rispetto del principio di economicità nell'impiego delle risorse, sulla base degli obiettivi della programmazione nazionale, regionale e locale.

Le funzioni garantite si possono raggruppare in due macroaree: l'attività di produzione e l'attività di servizio.

L'attività di produzione comprende la selezione ed i controlli del donatore, la raccolta, la lavorazione e la qualificazione degli emocomponenti, la loro conservazione ed il loro trasporto, la produzione di plasma da destinare alla plasmaderivazione industriale.

Le attività di servizio comprendono l'assegnazione e la distribuzione di sangue e derivati, l'urgenza e l'emergenza, la medicina trasfusionale, la diagnostica immunoematologica, la terapia aferetica.

Da un punto di vista gerarchico, come si evince dall'atto aziendale, l'UOC Medicina Trasfusionale di Treviso afferisce al Dipartimento della Direzione Medica e consta di due Unità Semplici, localizzate nel distretto di Asolo e in quello di Pieve di Soligo.

La struttura trasfusionale della provincia di Treviso raccoglie e trasforma circa 50.000 emocomponenti in un anno così suddivisi, 40.000 unità di sangue 9.000 unità di plasma da aferesi e 1.000 unità di piastrine da aferesi.

Le risorse umane sono distribuite in relazione alle attività effettuate dall'Unità Complessa e dalle Unità Semplici.

L'Unità Operativa Complessa, nella sede di Treviso, è impegnata nella raccolta di circa 10.000 unità di sangue intero per anno e 5.000 unità di plasma da aferesi nello stesso arco temporale, garantisce la corretta trasfusione di circa 18.000 unità di emazie concentrate per anno, è impegnata nella attività di immunoematologia a livello provinciale e nell'attività di qualificazione degli emocomponenti a livello interprovinciale. Queste funzioni impiegano 6 medici, 15 tecnici sanitari di laboratorio biomedico, 8 infermieri e 3 operatori sociosanitari, le attività amministrative sono esternalizzate.

In un anno l'Unità Semplice del distretto di Asolo raccoglie circa 9.000 unità di sangue intero e 2.000 unità di plasma da aferesi, è impegnata nella trasformazione della materia prima sangue negli emocomponenti finali, attraverso il processo di lavorazione.

Distribuisce i prodotti lavorati in relazione alle esigenze dei vari Presidi Ospedalieri a livello provinciale, l'eccesso pari a circa 5.000 unità/anno è inviato ai Servizi trasfusionali delle Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, come previsto dalla programmazione regionale.

Garantisce la corretta trasfusione di circa 9.000 unità di emazie concentrate.

Le risorse umane presenti sono pari a 2 medici, 10 tecnici sanitari di laboratorio biomedico, 6 infermieri e 3 operatori sociosanitari. Le attività amministrative sono esternalizzate.



L'Unità Semplice del distretto di Pieve di Soligo raccoglie circa 10.000 unità di sangue intero e 1.500 unità di plasma da aferesi. Garantisce la corretta trasfusione di circa 8.000 unità di emazie concentrate.

Le risorse umane presenti sono pari a 1 medico, 5 tecnici sanitari di laboratorio biomedico, 6 infermieri e 2 operatori sociosanitari. Anche in questo distretto le funzioni amministrative sono esternalizzate.

L'Unità Operativa Complessa Medicina Trasfusionale di Treviso, si avvale della collaborazione delle associazioni di volontariato che sono impegnate nella raccolta domenicale garantendo annualmente un numero di unità di sangue intero pari a circa 13.000.

I valori relativi alle risorse umane presenti sono espressi in Full-Time Equivalent.

Durante la stesura di questo lavoro sono intercorsi dei cambiamenti normativi che hanno indotto il gruppo di lavoro, destinato alla gestione del sistema qualità della UOC, a rivedere alcuni piani di convalida che non risultavano aderire pienamente ai nuovi standard introdotti dall'accordo Stato-Regioni del 2021 e dalla guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali, emessa a giugno dello stesso anno.

Di seguito analizzeremo il nuovo piano di convalida del processo di trasporto degli emocomponenti.

1. La convalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti

Le modalità di confezionamento e trasporto degli emocomponenti influiscono in maniera significativa sulla qualità e la sicurezza dei prodotti, pertanto, anche in base al requisito O.129 del nuovo accordo Stato-Regioni del 2021 i processi adottati devono essere regolamentati da procedure scritte conformi alla normativa nazionale ed europea e sottoposti a preventiva convalida¹⁰⁶.

Il trasporto rappresenta infatti, una fase molto delicata dell'intero processo trasfusionale, qualora il sangue intero e gli emocomponenti non fossero trasportati in maniera adeguata potrebbero subire un deterioramento con conseguente impossibilità di essere utilizzati o, peggio ancora potrebbero portare un danno al paziente se trasfusi.

Data la criticità del processo il Centro Nazionale Sangue nel 2020 ha emanato una linea guida a supporto degli operatori impiegati in medicina trasfusionale. La guida sottolinea che l'applicazione di rigorose procedure scritte è indirizzata sia al mantenimento delle caratteristiche qualitative degli emocomponenti sia alla tutela degli operatori e dell'ambiente.

Il sangue e gli emocomponenti sono classificati come merci pericolose dal Decreto-ministeriale 15 maggio 1997¹⁰⁷. La circolare del Ministro della salute n. 3 del 8 maggio 2003 dispone che il trasporto di prodotti biologici e campioni diagnostici debba avvenire con un confezionamento a triplo involucro che comprende un recipiente primario contenente la sostanza, un recipiente

¹⁰⁶ Accordo ai sensi dell'articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, recante "Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 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" (rep. atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021).

¹⁰⁷ Decreto-ministeriale 15 maggio 1997 recante "Attuazione della direttiva 96/86/CE del Consiglio dell'Unione europea che adegua al progresso tecnico la direttiva 94/55/CE" in Gazzetta Ufficiale n. 128 del 4 giugno 1997.



secondario fabbricato con materiale resistente e impermeabile, il quale viene inserito nel recipiente terziario resistente agli urti e alle intemperie¹⁰⁸.

La linea guida del Centro Nazionale Sangue definisce in maniera chiara i range di temperatura a cui gli emocomponenti devono essere conservati durante il trasporto e definendo le modalità di confezionamento per il trasporto intraospedaliero ed extraospedaliero.

Nel primo caso la guida sostiene che per brevi tragitti all'interno della struttura ospedaliera non sono necessari sistemi di stabilizzazione della temperatura e dispositivi atti alla sua rilevazione, diversamente nei trasporti all'esterno del presidio ospedaliero per garantire la qualità degli emocomponenti sono necessari sistemi in grado di rilevare la temperatura del contenitore terziario per l'intero tragitto. Il mantenimento della temperatura ottimale deve essere assicurato da stabilizzatori di temperatura qualora il contenitore terziario non sia in grado di provvedere autonomamente al mantenimento della stessa.

La guida definisce anche la documentazione di accompagnamento ovvero una bleeding list, che contenga l'elenco degli emocomponenti trasportati, tale documento può essere prodotto sia in forma elettronica che cartacea. All'esterno del contenitore terziario si devono rinvenire le seguenti informazioni: nome, indirizzo, numero di telefono della struttura inviante; nome, indirizzo, numero di telefono della struttura ricevente; tipologia di prodotti contenuti; la temperatura di conservazione dei prodotti; la dicitura "non aprire e maneggiare con cura", il pittogramma del pericolo di rischio biologico¹⁰⁹.

In relazione ai cambiamenti occorsi tra il 2020 e il 2021, il gruppo destinato alla gestione della qualità della UOC Medicina trasfusionale ha deciso di procedere alla riconvalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti, seguendo le modalità descritte nel precedente capitolo.

Il lavoro è iniziato in seguito alla pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale del nuovo accordo Stato Regioni del 2021 ed è terminato a fine estate dello stesso anno.

2. Scopo e campo di applicazione

Di seguito viene riportato quanto stabilito dal gruppo qualità in relazione al paragrafo.

Lo scopo di questo piano di convalida è garantire la corretta attuazione delle attività da svolgere:

- ai fini della convalida del processo di confezionamento e trasporto emocomponenti;
- ai fini del mantenimento nel tempo dello stato di convalida del suddetto processo;
- ai fini di garantire che il trasporto avvenga in modo sicuro per gli operatori;
- ai fini di garantire le proprietà biologiche dei prodotti trasportati.

In riferimento a quanto definito dalle disposizioni normative vigenti.

Il trasporto avviene:

- tra le sedi della UOC;
- tra ciascuna sede della UOC e le Unità Operative/Strutture Sanitarie/domicili individuali (trasfusioni domiciliari) ad esse afferenti;
- tra la UOC e strutture trasfusionali esterne alla UOC, regionali ed extra-regionali.

¹⁰⁸ Circolare del Ministro della Salute n. 3 dell'8 maggio 2003, recante "Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici" disponibile su:

<https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/archivioNormativaMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&iPageNo=39>

¹⁰⁹ Centro Nazionale Sangue, Linee Guida per il trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti e dei relativi campioni biologici LG CNS 06, Roma, 2020.



Questo piano si applica alle attività di convalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti in condizioni controllate.

Le modalità di trasporto sono di seguito indicate:

all'interno del UOC, gli emocomponenti sono movimentati con contenitori isotermitici forniti dalla ditta appaltatrice in grado di garantire condizioni di trasporto adeguate alle diverse tipologie di emocomponenti. I diversi viaggi sono in carico alla ditta appaltatrice, secondo le modalità predefinite dalla procedura generale trasporto campioni biologici e unità di sangue, che ha la responsabilità della corretta conservazione dei contenitori all'interno del mezzo di trasporto, come previsto dal capitolato trasporto campioni biologici e altro materiale per conto terzi.

Nella nostra struttura sono movimentati emocomponenti da e per l'intera UOC, nel dettaglio:

Presidio Ospedaliero Treviso

Presidio Ospedaliero Castelfranco Veneto

Presidio Ospedaliero di Montebelluna

Presidio Ospedaliero di Conegliano

Presidio Ospedaliero di Vittorio Veneto

Presidio Ospedaliero di Oderzo

Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione Motta di Livenza

La UOC cede emocomponenti a strutture regionali ed extraregionali secondo le disposizioni del CRAT. In questo caso la cessione avviene con trasporti gestiti dalla struttura trasfusionale di destinazione che provvede a fornire i contenitori e il sistema di tracciabilità della temperatura: l'UOC è responsabile del confezionamento degli emocomponenti secondo normativa vigente utilizzando il materiale fornito dalla struttura richiedente.

La stesura del piano di convalida ha prodotto la conseguente revisione dei riferimenti normativi e bibliografici, come rappresentato nella figura seguente¹¹⁰:

Riferimenti normativi e bibliografici

- Accordo, ai sensi dell'art. 2, c. 1-bis del D.lgs. 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, c. 1, l. b), del D.lgs. 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e PPAA di Trento e Bolzano, concernente "Aggiornamento e revisione dell'ASR 16.12.2010 (rep. atti n. 242/CSR) 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" (Rep. Atti n. 29/CSR del 25.03.2021).
- Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (G.U. Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69).
- EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components". 20th edition, 2020.
- EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). European pharmacopoeia. 10th edition, 2020.
- Accordo sulla Qualità per Plasma per Frazionamento per Autorità Regionale Veneto tra CSL Behring e NAIP e aggiornamento "TM IT_Quality Agreement V02_Update_Distribution of forms_list of reportable changes and statement from Bern_IT" del 30/04/2020
- LG CNS 06 Linee Guida per il trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti e dei relativi campioni biologici.
- European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex "The rules governing medicinal products in the European Union", Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 15 "Qualification and validation" (2015).
- Circolare n. 16 del 20.07.1994 Spedizione di materiali biologici deperibili e/o potenzialmente infetti.
- Circolare n. 3 08.2003 Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici.

¹¹⁰ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



La normativa in figura è stata più volte citata nello svolgimento del presente lavoro, tranne l'accordo con l'industria di plasmaderivazione che stabilisce le modalità di confezionamento del plasma da avviare alla lavorazione industriale e pertanto viene richiamato come documento nel presente piano di convalida.

3. Responsabilità

Il passo successivo è stata la ridefinizione delle responsabilità secondo la matrice descritta nella seguente figura¹¹¹:

Matrice delle responsabilità del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti					
	Direttore ST	Resp. della produzione	Resp. Sistema Qualità	Coordinatore Tecnico	Tecnici di settore
Analisi e valutazione dei rischi	R	CR	CR	CO	CO
Pianificazione iter di convalida	CR	R	CR	CO	CO
Elaborazione dei protocolli di prova ai fini della convalida	CR	R	CR	CO	
Verifiche per qualificazione locali/impianti		R	CO	CO	
Rilascio qualificazione locali/impianti	R	CR	CR		
Verifiche di qualificazione apparecchiature		R	CO	CO	CO
Rilascio qualificazione apparecchiature	R	CR	CR		
Verifiche di qualificazione materiali		R	CO	CO	CO
Rilascio qualificazione materiali	R	CR	CR		
Effettuazione prove di convalida		R	CO	CO	CO
Elaborazione report di convalida		R	CO	CO	
Riesame finale dei dati e convalida del processo	R		CR		
Predisposizione procedure operative	CR	R	CR	CO	CO
Pianificazione monitoraggio e verifica periodica del processo e dei suoi elementi	CR	R		CO	CO
Esecuzione monitoraggio del processo				CR	R
Verifica periodica del processo	R	CR	CR		

Legenda:

R: Responsabilità primaria, ovvero sull'attività nel suo complesso.

CR: Corresponsabilità, ovvero responsabilità vincolante su una parte dell'attività.

CO: Collaborazione, ovvero contribuzione allo svolgimento dell'attività.

¹¹¹ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



Dalla matrice si evince il ruolo strategico del direttore della struttura, il quale ha la responsabilità delle decisioni finali in relazione all'attività di analisi e valutazione dei rischi, tali decisioni devono essere prese previa acquisizione del parere favorevole del responsabile della produzione e del responsabile del sistema qualità, mentre il coordinatore tecnico e i tecnici incaricati forniscono il loro contributo alle attività di analisi e valutazione.

Il direttore della struttura è responsabile del rilascio finale della qualificazione dei vari elementi, quali i locali, le apparecchiature ed i materiali, nonché della convalida del processo e della sua verifica periodica.

Un altro ruolo chiave nella convalida del processo in esame è svolto dal responsabile della produzione. Il professionista in oggetto è responsabile della pianificazione dell'iter di convalida e dell'elaborazione dei relativi protocolli di prova. È, inoltre, responsabile delle verifiche dei vari elementi, nonché dell'effettuazione delle prove di convalida, della stesura del report finale e della predisposizione delle procedure operative attinenti al processo in esame.

Il coordinatore tecnico è corresponsabile della pianificazione del monitoraggio e della verifica periodica e insieme ai tecnici incaricati dell'esecuzione del monitoraggio, i quali ne sono responsabili.

Predisposta la matrice delle responsabilità il gruppo di lavoro è passato alla fase successiva, ossia la descrizione del processo come vedremo nel prossimo paragrafo.

4. Descrizione del processo

Il processo di confezionamento e trasporto del sangue intero e degli emocomponenti, allogenici e autologhi è un processo critico per il corretto mantenimento delle caratteristiche biologiche e funzionali del sangue intero e degli emocomponenti, sia in fase di produzione (ad esempio trasporto del sangue intero allogenico dalle sedi di raccolta alle sedi di lavorazione), sia in fase di utilizzo del prodotto finito.

Il processo comprende le fasi che, dal prelevamento delle unità nei locali o nelle apparecchiature in cui esso viene custodito, conducono alla presa in carico delle stesse nel luogo di destinazione e si prefigge la preservazione dell'integrità degli emocomponenti e il mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche degli stessi.

La garanzia del mantenimento di tali caratteristiche viene ottenuto attraverso il confezionamento in contenitori idonei al trasporto e al monitoraggio in continuo nonché dalla tracciabilità delle temperature di trasporto.

Di seguito sono schematizzati i trasporti previsti per i presidi ospedalieri della UOC per inviare le unità di sangue intero e plasma da avviare alla scomposizione e al congelamento per l'industria e per uso clinico, dalle sedi di raccolta al polo di lavorazione (Castelfranco Veneto – Distretto di Asolo) e per la distribuzione degli emocomponenti prodotti dopo loro lavorazione dal polo di lavorazione ai vari presidi ospedalieri¹¹².

¹¹² Sistema gestione qualità della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto.



Descrizione viaggio	Partenza	1ª destinazione	2ª destinazione	3ª destinazione
Viaggio n.1 dal lun. al ven.	Treviso	Conegliano	Castelfranco	Treviso
	9:45	10:45	12:00	13:15
Viaggio n. 2 dal lun. al ven.	Treviso	Castelfranco	Conegliano	Treviso
	11:20	12:20	13:20	14:00
Viaggio n. 3 dal lun. al ven.	Treviso	Castelfranco	Conegliano	Treviso
	14:00	14:40	15:50	17:00
Viaggio n.4 dal lun. al ven.	Conegliano	Castelfranco		
	10:00	11:00		
Viaggio n. 5 Sabato	Conegliano	Castelfranco		
	10:30-11.00	11:30 – 12:00		
Viaggio n. 6 sabato	Treviso	Castelfranco	Treviso	
	12:30	13:30	14:30	
Viaggio n. 7 domenica	Treviso	Castelfranco		
	13:30	14:10		
Viaggio n. 8 domenica	Treviso	Castelfranco	Conegliano	Treviso
	15:30	16:10	16:50	18:00
Viaggio n. 9 dal lun. al sab.	Treviso	Oderzo	Motta di Livenza	
	08:00	10:45	11:30	
Viaggio n. 10 Dal lun. al ven.	Treviso	Oderzo		
	16:00	16:40		

I tempi di percorrenza sono stati elaborati in collaborazione con la ditta appaltatrice, tenendo conto della tipologia di traffico nelle varie fasce orarie, simulando i vari percorsi nei principali portali dedicati al traffico disponibili in rete.

La figura che segue riporta la sequenza delle varie fasi in cui il processo è articolato e prende in considerazione tutte le componenti critiche che lo possono influenzare¹¹³.

¹¹³ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Impianti	Locali/aree	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti U.O.
1	Prelevamento unità di emocomponenti dai locali / dalle apparecchiature destinate alla conservazione		Vedi "Convalida della Conservazione del sangue intero e degli emocomponenti"				PS Produzione e Conservazione emocomponenti PS Approvvigionamento emocomponenti
2	Ispezione fisica unità dell'emocomponente	/	/	Locale in cui si effettua la lavorazione degli emocomponenti	Locale in cui si effettua la lavorazione degli emocomponenti	Valutazione dell'integrità della sacca; Mantenimento delle caratteristiche qualitative degli emocomponenti	PS Produzione e Conservazione emocomponenti PS Tecniche di produzione emocomponenti
3	Confezionamento emocomponente	Materiali per il confezionamento	/			Evitare spandimenti materiale biologico	PS Trasporto campioni biologici e unità di sangue
4	Preparazione dispositivi per il trasporto e posizionamento delle unità al loro interno	/	/			Temperatura del dispositivo prima del trasporto	PS Trasporto campioni biologici e unità di sangue
5	Trasporto unità di emocomponenti	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emocomponenti	Dispositivi impiegati per il trasporto Dispositivi di monitoraggio della temperatura durante il trasporto		/	Temperatura del dispositivo durante il trasporto	PG Manutenzione e taratura delle apparecchiature PG Sicurezza ed Igiene
		Materiali per il confezionamento	Dispositivi per la registrazione della temperatura durante il trasporto				
6	Consegna a destinazione	/	Dispositivi di monitoraggio della temperatura durante il trasporto Dispositivi per la registrazione della temperatura durante il trasporto		/	Mantenimento delle caratteristiche qualitative degli emocomponenti alla consegna delle unità	PS Produzione e Conservazione emocomponenti PS Trasporto campioni biologici e unità di sangue

Per quanto concerne la prima fase è stato effettuato un rimando al piano di convalida della conservazione del sangue intero e degli emocomponenti in quanto gli elementi critici sono stati oggetto di qualificazione per quello specifico processo. Sono state in ogni caso riportate le procedure che regolamentano tale processo, come la procedura generale di produzione e conservazione degli emocomponenti e la procedura specifica relativa all'approvvigionamento. La seconda fase del processo non richiede prove particolari, tuttavia come descritto anche nelle specifiche procedure si deve porre la corretta attenzione nella valutazione dell'integrità di ogni singolo emocomponente; pertanto, ogni unità dovrà essere sottoposta ad una ispezione visiva. La fase tre richiede, in relazione agli standard operativi prefissati, la qualificazione dei materiali utilizzati per il confezionamento, nonché dell'impianto di condizionamento e dei locali. I primi devono avere una adeguata resistenza per evitare l'eventuale spargimento di materiale biologico, i locali e gli impianti di condizionamento influiscono sulla qualità del prodotto in quanto la temperatura dove si effettuano le operazioni di confezionamento, deve essere adeguata e come previsto dalle norme internazionali non deve superare i 25 °C. La fase di preparazione dei dispositivi per il trasporto è regolamentata dalla procedura specifica relativa al trasporto di campioni biologici. Le fasi cinque e sei prevedono la qualifica preventiva dei contenitori adibiti al trasporto degli emocomponenti e dei dispositivi atti alla registrazione e al monitoraggio in continuo della temperatura. Come vedremo di seguito queste fasi sono le più impegnative per il personale della struttura trasfusionale in quanto prevedono un considerevole numero di prove. Si dovrà procedere all'esecuzione delle prove previste dal presente piano di convalida, basato sulla guida alle attività di convalida per le diverse tipologie di contenitori alle differenti temperature di trasporto, indicate dalla già citata linea guida del Centro Nazionale Sangue del 2020. L'esecuzione della numerosità delle prove terrà conto anche della guida EDQM.



5. Analisi del rischio

Terminata l'analisi del processo il gruppo qualità si è concentrato sull'analisi del rischio. Come riportato nella letteratura precedente citata, questa fase della convalida è fondamentale per la buona riuscita della stessa.

L'analisi del rischio è stata effettuata con metodologia FMECA coinvolgendo varie figure professionali al fine di esaminare gli eventi critici per ogni fase, evidenziando i potenziali effetti, assegnando il corrispettivo valore di gravità, le potenziali cause di insuccesso o malfunzionamento e la conseguente probabilità, verificando inoltre, le appropriate misure di controllo indirizzate ad aumentarne la rilevabilità con conseguente mitigazione del rischio.

I criteri di assegnazione dei valori di gravità, probabilità e rilevabilità sono indicati nelle tabelle che seguono¹¹⁴:

	Criteri	Valore
Gravità	Potenziali conseguenze molto gravi su sicurezza e qualità del prodotto	10-9-8
	Potenziali conseguenze mediamente gravi su sicurezza e qualità del prodotto	7-6-5
	Potenziali conseguenze tollerabili sulla sicurezza e qualità del prodotto	4-3-2-
	Potenziali conseguenze trascurabili o nessuna conseguenza su sicurezza e qualità del prodotto	1
	Criteri	Valore
Probabilità	Probabilità altissima: molti casi documentati.	10-9-8
	Probabilità media: diversi casi documentati.	7-6-5
	Probabilità bassa: pochi casi documentati.	4-3-2
	Probabilità quasi nulla: non esistono casi noti.	1

¹¹⁴ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.



	Criteri	Valore
Rilevabilità	Rilevabilità altissima (oppure: rilevabilità prima dell'inizio dell'attività successiva)	1
	Rilevabilità media (oppure: rilevabilità prima che l'attività venga completata)	4-3-2
	Rilevabilità bassa (oppure: rilevabilità nel corso dell'attività)	7-6-5
	Nessuna probabilità di rilevazione dell'evento	10-9-8

La successiva tabella mette in risalto come sarà effettuata la valutazione finale del rischio, ovvero attraverso il calcolo dell'indice di priorità del rischio. Il gruppo di lavoro, per meglio evidenziare eventuali fasi più critiche ha optato per l'assegnazione di una scala cromatica assegnando il colore verde scuro per il rischio bassissimo, verde chiaro per il rischio basso e rispettivamente giallo e rosso per rischio medio e alto¹¹⁵.

I.P.R.	Valutazione finale del rischio
1-50	Bassissimo
51-100	Basso
101-300	Medio
301-500	Alto
501-1000	Altissimo

Nella figura che segue viene riportato il risultato del lavoro effettuato nella nostra UOC¹¹⁶:

¹¹⁵ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.

¹¹⁶ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



	ANALISI DEL RISCHIO DEL PROCESSO DI CONFEZIONAMENTO E TRASPORTO DEGLI EMOCOMPONENTI Medicina Trasfusionale Distretto di Asolo	Rev. XX del XXXXXXXX Pagina 1 di 2
---	---	---------------------------------------

(allegato al piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti)

Fase processo	Eventi critici possibili	Potenziali effetti	GRAVITA'	Potenziali cause	PROBABILITA'	Misure di controllo	RILEVABILITA'	IPR
Prelevamento unità di emocomponenti dalle apparecchiature destinate alla conservazione	Temperatura delle unità prelevate non conforme a quella prevista.	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità (emolisi globuli rossi, riduzione fattori labili della coagulazione, perdita di vitalità e funzionalità piastrinica)	10	Malfunzionamento delle apparecchiature per la conservazione delle unità	2	Monitoraggio giornaliero	2	40
			10	Inosservanza delle procedure di controllo della temperatura delle unità da trasportare	1	Piani di monitoraggio	2	20
Ispezione fisica unità di emocomponenti	Non rilevazione di eventuali non conformità degli emocomponenti	Cessione di emocomponenti non conformi	10	Inosservanza delle procedure di ispezione visiva unità	1	Piani di monitoraggio	2	20
Confezionamento emocomponenti	Non mantenimento della temperatura prevista durante il trasporto	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità. (V. sopra).	10	Materiale per il confezionamento non idoneo a garantire il mantenimento della temperatura prevista durante il trasporto	3	Qualificazione dei materiali	2	60
	Urti e sollecitazioni meccaniche delle unità durante il trasporto	Rottura delle unità	8	Dispositivo per la raccolta difettoso	2	Ispezione visiva	4	64
	Mancata/ difettosa chiusura contenitore secondario	Rischio esposizione operatore a materiale potenzialmente infettivo in caso di rotture	10	Dispositivo per il confezionamento difettoso	2	Ispezione visiva	4	80
Preparazione dispositivi per il trasporto e posizionamento delle unità al loro interno	Temperatura non adeguata dei dispositivi del posizionamento delle unità al loro interno	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità	10	Contenitori per il trasporto non refrigerati correttamente	4	Piani di monitoraggio della temperatura	3	120
	Posizionamento scorretto delle unità nei dispositivi impiegati per il trasporto	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche (V. sopra)	10	Inosservanza delle procedure per il corretto posizionamento delle unità nei dispositivi impiegati per il trasporto	1	Piani di monitoraggio del confezionamento	4	40
Trasporto unità di emocomponenti	Temperatura di conservazione delle unità non conforme durante il trasporto	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche (V. sopra)	10	Malfunzionamento dei dispositivi per il trasporto e monitoraggio	3	Piani di manutenzione	4	120
				Prolungamento durata trasporto	4	Piani di monitoraggio della temperatura	7	280
	Urti e sollecitazioni meccaniche delle unità durante il trasporto	Rottura unità	8	Contenitori non idonei a garantire la resistenza a urti e a sollecitazioni meccaniche.	3	Qualificazione dei contenitori	5	120
		Dispersione di materiale organico nel contenitore o fuori dal contenitore	8	Non corretta movimentazione del contenitore impiegato per il trasporto da parte dell'operatore o incidente durante il percorso	3	Piani di formazione del personale	5	120
Consegna a destinazione	Mancata valutazione temperatura di trasporto	Utilizzo unità emocomponenti non idonei	10	Inosservanza delle procedure per la conservazione	1	Piani di monitoraggio delle temperature	8	80



Dall'analisi del rischio non si riscontrano particolari criticità, infatti, la fase di prelevamento delle unità dalle frigoemoteche o dai congelatori è molto semplice e il potenziale malfunzionamento delle attrezzature è controllato con una doppia rilevazione giornaliera ad inizio e fine turno da parte del personale tecnico in servizio; inoltre, tutta la strumentazione è collegata ad un allarme remotizzato che scatta in presenza di anomalie, segnalando immediatamente l'eventuale guasto o problematica di temperatura. L'IPR pari a 20 rappresenta un rischio bassissimo. Analogo IPR è ottenuto nella fase di ispezione delle unità di emocomponenti, i piani di monitoraggio prevedono infatti una accurata ispezione prima di procedere al confezionamento. Questa fase ha un IPR leggermente più alto, ma sempre con una valutazione finale di rischio basso, ciò è dovuto al fatto che alla rilevabilità del dispositivo di confezionamento difettoso è stato assegnato un punteggio pari a 4, dovuto al fatto che non è sempre rilevabile tale evenienza.

Anche la fase di preparazione dei dispositivi per il trasporto ed il loro posizionamento ha nel complesso un rischio contenuto; sebbene il mancato pre-condizionamento dei contenitori di trasporto possa rappresentare un potenziale problema, i piani di monitoraggio che prevedono la misurazione della temperatura con termometro laser prima dell'inizio del trasporto, riduce sensibilmente il rischio, facendolo rientrare nella categoria "medio" e quindi accettabile.

Il trasporto dell'emocomponente è certamente la fase con più alti rischi, probabilmente perché non completamente sotto il controllo del personale dell'unità operativa. Oltre alla possibilità del verificarsi di un incidente, la potenziale causa più problematica è certamente il prolungamento della durata del trasporto, evenienza che può essere dovuta a molteplici fattori come l'aumento del traffico o la chiusura di alcune arterie, come accaduto con il crollo del ponte sul Piave nel 2018 che ha allungato i tempi medi di percorrenza di almeno quarantacinque minuti. Per questo motivo tale fase ha un rischio medio, dovuto prevalentemente al valore di 8 assegnato alla sua rilevabilità, con un IPR massimo pari a 280 e per questo motivo viene costantemente monitorata. L'ultima fase, la consegna a destinazione, ha un rischio basso con IPR pari a 80.

6. Definizione dei risultati attesi

La definizione dei risultati attesi, in linea generale, è riassunta nella seguente tabella¹¹⁷:

1	Mantenimento durante il trasporto delle temperature di conservazione dei vari emocomponenti entro i range previsti
2	Monitoraggio e tracciabilità della temperatura di trasporto
3	Mantenimento dell'integrità delle unità di emocomponenti durante il trasporto
4	Assenza di dispersione di materiale biologico al di fuori del dispositivo impiegato per il trasporto in caso di rottura delle unità

Nonostante non fosse assolutamente previsto, l'esplicitazione delle temperature da mantenere durante il trasporto è stata particolarmente lunga ed indaginosa, infatti, il gruppo di lavoro ha notato una forte discrasia tra quanto previsto dagli standard della società di medicina trasfusionale e la linea guida relativa la trasporto del sangue e degli emocomponenti del Centro Nazionale Sangue.

¹¹⁷ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



In particolare, gli standard SIMTI affermano testualmente che “il sangue intero destinato alla produzione di piastrine deve essere conservato dopo la raccolta e durante il trasporto ad una temperatura non inferiore a 20 °C e non superiore a 35 °C”¹¹⁸, mentre la linea guida del Centro Nazionale Sangue afferma che il trasporto deve avvenire alla temperatura il più vicino possibile ai 22 °C e comunque in un range compreso tra i 18 °C e i 25 °C.¹¹⁹

Anche dopo analisi della recente guida EDQM, la scelta è stata oggetto di ampia discussione che ha portato il gruppo di lavoro ad una soluzione intermedia, confortata da quanto definito dagli standard americani della American Association of Blood Banks, i quali affermano che la temperatura dell'unità di sangue intero raggiunge i trenta gradi al termine della donazione per poi decrescere progressivamente sino a venticinque¹²⁰.

La tabella che segue definisce per ogni tipologia di emocomponente trasportato, la relativa temperatura ottimale ed il range di accettabilità entro il quale le varie unità possono proseguire il loro percorso sino alla trasfusione¹²¹.

Fase	Materiale trasportato	Temperatura prevista	Ambito di accettabilità della temperatura di conservazione in transito (°C)	Riferimenti normativi
PRIMA DELLA LAVORAZIONE	Sangue Intero (produzione di buffy coat)	Più vicina possibile a + 22 °C	Tra +20 °C e +30 °C	DM 2 novembre 2015 e successive. modificazioni.
	Sangue Intero (no produzione di buffy coat)	Tra +2 °C e +30 °C	Tra +2 °C e +30 °C	Guida EDQM 20 th edizione
	Plasma (donazioni)	Tra +2 °C e +30 °C	Tra +2 °C e +30 °C	European pharmacopoeia Human Plasma Fractionation & others 10 th edition
LAVORATO	Concentrati Eritrocitari	Più vicina possibile a +4 °C	Tra +2 °C e +10 °C	Technical manual AABB 19 th edition
	Plasma congelato	< - 25 °C	>-20 °C max 72h >-15 °C solo una volta	
	Concentrati piastrinici	Più vicina possibile a + 22 °C	Tra +18 °C e +25 °C	

¹¹⁸ GRAZZINI G., BERTI P., BOCCAGNI P., BONINI R., FIORIN F., GANDINI G., MENICHINI I., Standard di Medicina Trasfusionale, Milano, 2017.

¹¹⁹ Centro Nazionale Sangue, Linee Guida per il trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti e dei relativi campioni biologici LG CNS 06, Roma, 2020.

¹²⁰ BRECHER M. E. et al., American Association of Blood Banks. Technical Manual 19th edition, Bethesda, 2017.

¹²¹ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



PROVETTE	Provette per i test di validazione biologica e immunoematologia	Tra +2 °C a +25 °C	Tra +2 °C e +25 °C	
-----------------	---	--------------------	--------------------	--

Dalla tabella si evince che la temperatura di trasporto varia in relazione alla destinazione d'uso del sangue intero destinato alla successiva lavorazione; infatti, qualora quest'ultimo non sia utilizzato per la produzione di buffy coat il range di accettabilità è ben più ampio.

I prodotti lavorati devono rispettare standard più restrittivi in quanto soggetti a deterioramento fortemente dipendente dalla temperatura.

La variabilità delle temperature di trasporto comporterà di conseguenza una serie di verifiche, alle differenti condizioni, in fase di qualificazione dei contenitori adibiti al trasporto.

7. Definizione dei componenti da qualificare

L'analisi del rischio ha evidenziato la presenza di numerosi elementi critici del processo, quali gli ambienti di consegna e di ricevimento dei materiali, le modalità di confezionamento, i mezzi e le vie utilizzati per il trasporto, nonché i materiali e le attrezzature impiegati come i contenitori, le sonde di registrazione e i sistemi di rilevazione della temperatura.

Al fine di attestare il rispetto degli standard predefiniti e la conformità di tutte le componenti impiegate nell'ambito delle procedure di confezionamento e trasporto degli emocomponenti, il gruppo di lavoro ha stabilito che dovranno essere oggetto di procedura di qualificazione gli elementi descritti in tabella¹²²:

Locali/impianti	Materiali	Apparecchiature	Operatori
Area destinata alla lavorazione degli emocomponenti; impianto di climatizzazione dei locali adibiti al confezionamento.	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emocomponenti; sacchetti in plastica con chiusura ermetica; piastre eutettiche.	Sonde di registrazione; contenitori isotermici.	Operatori addetti al confezionamento e al trasporto degli emocomponenti.

In seguito alla definizione dei componenti oggetto di qualifica si è passati alla fase successiva, ovvero la definizione dei requisiti e delle prestazioni attese, nonché degli standard operativi per tutti gli elementi sopracitati.

Per quanto concerne il personale, il gruppo di lavoro non ha ritenuto necessario procedere alla qualificazione degli operatori in quanto non sono state modificate le attività ma, il cambiamento deriva da una modifica documentale che è stata divulgata in apposita riunione verbalizzata.

¹²² Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



7.1. Locali

La qualificazione dei locali è stata effettuata seguendo pedissequamente le indicazioni della recente guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali, più volte citata. La definizione dei requisiti del locale adibito al confezionamento e successivo invio degli emocomponenti è rappresentata nella seguente tabella¹²³:

Requisiti/prestazioni attese	Modalità di verifica
Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d'uso	Documento di riferimento Pianta ufficio tecnico
Locale destinato esclusivamente alla lavorazione del sangue e degli emocomponenti	Ispezione. Pianta ufficio tecnico
Accessibilità solo a personale autorizzato dal Direttore della UOC	Ispezione. Presenza della segnaletica adeguata
Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività	Ispezione. Verifica da parte dell'ufficio tecnico
Compatibilità con il flusso operativo previsto	Ispezione. Verifica da parte dell'ufficio
Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili	Ispezione. Verifica da parte dell'ufficio
Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali	Piani di pest control
Adeguatezza illuminazione e climatizzazione	Ispezione. Verifica da parte dell'ufficio

Nella successiva tabella sono indicati gli standard operativi e le figure responsabili definiti nel piano di convalida di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto:

Standard operativi	Responsabilità di elaborazione/verifica
Intervallo di temperatura di esercizio in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature utilizzate	Ufficio tecnico
Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione	Ufficio tecnico
Piani/procedure di pulizie e decontaminazioni di superfici e ambiente	Coordinatore Tecnico
Piani per il pest control	Ufficio tecnico

Come indicato in tabella la responsabilità di verifica degli standard relativi alla qualificazione dei locali sono in capo all'ufficio tecnico, tranne la predisposizione delle procedure e dei moduli relativi alle pulizie e alla decontaminazione delle superfici e dell'ambiente stilati dal coordinatore tecnico con la collaborazione dell'impresa appaltatrice, in quanto nella nostra realtà il servizio di pulizie è esternalizzato. Per piani di pest control si intende la predisposizione di procedure

¹²³ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



finalizzate alla prevenzione ed eventuale disinfestazione di organismi, quali formiche, scarafaggi, o altro. Anche in questo caso il servizio è esternalizzato e la responsabilità è in capo all'ufficio tecnico che collabora con comitato infezioni ospedaliere.

Le operazioni di verifica si sono svolte nell'estate del 2021. Di seguito viene presentato il report di qualificazione dei locali redatto dal gruppo di lavoro, con la firma del responsabile della struttura, omessa per ovvie ragioni, che autorizza l'utilizzo del locale per il processo in esame.

	Modulo QUALIFICAZIONE DI LOCALI E AREE Medicina Trasfusionale Distretto Treviso	Rev. XX del XXXXXXXX Pagina 1 di 2
---	---	---------------------------------------

LOCALE/AREA	PROCESSO/ATTIVITÀ INTERESSATO/A
Area destinata al confezionamento e laboratorio produzione emocomponenti 1	Processo di confezionamento e trasporto del sangue, degli emocomponenti e dei campioni biologici

☒ Qualificazione	☒ Riqualificazione a seguito di change control	Emanazione di nuove linee guida
☐	Riqualificazione a seguito di verifica periodica	Report

Doc. di riferimento per la qualificazione	PR UOC MT 2.2 Convalida dei processi e Change Control
--	---

Parametri di valutazione (requisiti)		Esito
1	Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d'uso	OK
2	Area destinata al confezionamento e successivo trasporto	OK
3	Accessibilità solo a personale autorizzato dal Direttore del ST	OK
4	Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività	OK
5	Compatibilità con il flusso operativo previsto	OK
6	Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali	OK
7	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili	OK
8	Adeguatezza illuminazione	OK
9	Adeguatezza climatizzazione	OK

Allegati
Planimetria della struttura trasfusionale; Istruzione Operativa pest control; Istruzione Operativa monitoraggio microbiologico rev. 4; PG sicurezza e igiene; rev. 7

Deviazioni riscontrate nel corso delle verifiche di qualificazione
☒ No ☐ Sì Mod... "Gestione deviazioni" n° _____ Mod... "Gestione deviazioni" n° _____

Soggetti incaricati delle verifiche		
Ruolo Responsabile produzione EMC Firma: xxxxxxxxxxxx Data: xxxxxxxxxxxx	Ruolo Coordinatore UOS Firma: xxxxxxxxxxxx Data: xxxxxxxxxxxx	Ruolo Referente tecnico di settore Firma: xxxxxxxxxxxx Data: xxxxxxxxxxxx



	Modulo QUALIFICAZIONE DI LOCALI E AREE Medicina Trasfusionale Distretto Treviso	Rev. XX del XXXXXXXX Pagina 2 di 2
---	---	---------------------------------------

Documenti prescrittivi elaborati/modificati
Nessuno

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche, il locale/area viene:

☒ **QUALIFICATO** ☐ **NON QUALIFICATO**

Ruolo Responsabile Sistema Qualità	
Firma: xxxxxxxxxx	Data: xxxxxxxxxx

Autorizzazione ad utilizzo locale/area	
Ruolo Direttore UOC	
Firma: xxxxxxxxxx	Data: xxxxxxxxxx

Note
Nessuna

Nello stesso periodo è stata effettuata anche la riqualificazione degli impianti, come previsto dal piano di convalida, che per brevità non viene riportata in questa sede. La verifica dell'idoneità dell'impianto, a garantire il livello di umidità ed il mantenimento del range di $T^{\circ} < 25^{\circ} \text{C}$ per l'area dedicata al confezionamento, è stata eseguita dal gruppo di lavoro con il supporto del personale dell'ufficio tecnico aziendale con esito positivo.

7.2. Materiali

Il passo successivo è stata la valutazione dello stato di qualifica dei materiali. Il team ha verificato la tipologia di materiali oggetto di qualifica basandosi sull'analisi del rischio descritta in precedenza ed il risultato è riassunto nella tabella che segue¹²⁴:

¹²⁴ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



	Requisiti/prestazioni	Modalità di verifica	Standard operativi
Dispositivi per la raccolta	Sacca Quadrupla T&B filtro morbido. Sacca Quadrupla T&T filtro rigido.	Verifica documentale	PS Produzione e conservazione emocomponenti
Contenitori termoisolanti (Sacchi ermetici)	Conformità alla normativa vigente, (marcatura CE) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto. Capacità di garantire l'isolamento termico. Impermeabilità. Tenuta stagna in caso di rottura dell'unità. Capacità assorbente. Resistenza agli urti.	Controllo in sede di prova finale ai fini della convalida del processo	PS Produzione e conservazione emocomponenti
Stabilizzatori di temperatura	Conformità alla normativa vigente. Circolare Ministeriale 8 Maggio 2003 EC Directive – CEE n. 679 26-11-1990 A.D.R. (European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road) - Packaging Instruction P650 I.M.D.G. (International maritime dangerous goods). Capacità di garantire l'isolamento termico.	Controllo in sede di prova finale ai fini della convalida del processo	Procedure per il controllo e lo stoccaggio dei materiali
Etichette termosensibili	Etichette in polipropilene, stampate con apposito ribbon. Mantenimento adesione etichetta sull'unità congelata. Indelebilità alle temperature di congelamento previste.	Controllo in sede di prova finale ai fini della convalida del processo	Procedure per il controllo e lo stoccaggio dei materiali

Successivamente, considerato che non sono stati effettuati cambiamenti tali da prevedere una riquilifica dei materiali in elenco, si è deciso di mantenere valide le qualifiche effettuate nella stesura del precedente piano di convalida.

Nella tabella che segue sono riportate, a titolo di esempio, i parametri valutati in relazione alle prestazioni attese per quanto concerne la qualificazione dei dispositivi di prelievo dal donatore quale elemento determinante dell'intero processo trasfusionale¹²⁵.

¹²⁵ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



Parametri di valutazione		Prestazioni/risultati attesi	Esito	
1	Funzionalità ago e copri-ago	Assenza di difetti e sicura copertura dell'ago	ok	no
2	Deviazione del primo flusso di raccolta e funzionalità campana di campionamento	Deviazione del primo flusso nella sacca di campionamento e assenza di gocciolamenti dalla campana di campionamento	x	
3	Apertura valvole set in fase di raccolta	Deviazione del flusso nelle sacche di raccolta	x	
4	Resistenza della sacca in fase di centrifugazione	Assenza di rotture della sacca in fase di centrifugazione	x	
5	Apertura valvole set in fase di scomposizione	Apertura dei break-off	x	
6	Assenza di perdite in fase di segmentazione e connessione sterile	Vedi qualificazione dei connettori sterili e dei saldatori	x	
7	Integrità sacca dopo separazione	Assenza di perdite o rotture in fase di conservazione e distribuzione	x	

Come affermato sopra, non sono state eseguite ulteriori prove di riqualificazione dei materiali, contestualmente, è stata aggiornata la modulistica sulla scorta delle indicazioni della guida alle attività di convalida del 2021.

7.3. Apparecchiature

La qualifica delle apparecchiature è stata senz'altro l'attività più onerosa che il gruppo di lavoro ha dovuto affrontare.

Le operazioni di qualifica sono iniziate come di consueto con la definizione dei requisiti e delle prestazioni da verificare per le attrezzature impiegate nel processo di trasporto.

L'analisi, anche in questo frangente, è riassunta nella tabella che segue¹²⁶.

Attrezzature	Requisiti
Contenitore isotermico per il trasporto di emocomponenti	Conformità alla normativa vigente.
	Borsa isotermica con contenitore isotermico per il trasporto di emocomponenti, realizzata in polipropilene espanso con relativo coperchio. Il tutto è contenuto in una borsa esterna dotata di due manici in tessuto per permettere un facile trasporto del materiale.

¹²⁶ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



	Distribuzione uniforme della temperatura all'interno del contenitore.
	Dotazione di sistemi di monitoraggio e di registrazione continua della temperatura, verificabili in tempo reale attraverso il portale fornito dalla ditta appaltatrice.
	Componenti sono latex free e facilmente lavabili. È consigliabile la pulizia e disinfezione del contenitore entro i 100 cicli di utilizzo.
	Materiale rigido e termoisolante; chiusura ermetica.
Dispositivi di monitoraggio e registrazione	Range di rilevazione della temperatura e grado di precisione compatibile con i parametri da monitorare.
	Resistenza agli urti.
	Monitoraggio e registrazione continua della temperatura verificabili in tempo reale attraverso il portale della ditta appaltatrice.
	Protezione dei dati acquisiti, accesso mediante password.

Come abbiamo visto in precedenza la qualificazione delle attrezzature consta di tre fasi, la qualificazione dell'installazione (IQ), la qualificazione delle funzioni (OQ) e la qualificazione delle prestazioni (PQ).

Per ogni fase sono previste specifiche di seguito riportate¹²⁷:

Fase di qualificazione	Verifiche
Qualificazione della installazione (IQ)	Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente.
	Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.).
	Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata.
	Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura.
	Stato di taratura delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti.

Nella fase di qualificazione dell'installazione le verifiche sono prevalentemente documentali e sono eseguite, di norma, in collaborazione con il fornitore e l'ingegneria clinica¹²⁸.

¹²⁷ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.

¹²⁸ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



Fase di qualificazione	Verifiche
Qualificazione delle funzioni (OQ) Collaudo funzionale	Conformità temperatura ai range definiti.
	Distribuzione uniforme temperatura all'interno del dispositivo.
	Funzionamento dispositivi per il monitoraggio continuo della temperatura.
	Funzionamento dispositivi per la registrazione della temperatura.
	Interfacciamento con sistema gestione informatizzato per la lettura e la tracciabilità dei dati di trasporto.
Qualificazione delle funzioni (OQ) Standard operativi previsti per l'utilizzo o la gestione	Parametri di processo: temperatura, volume di carico previsto
	Istruzioni per l'uso dei dispositivi di trasporto.
	Procedure per la preparazione dei dispositivi da impiegare per il trasporto (refrigerazione, etc.).
	Procedure per il confezionamento delle unità di emocomponenti e per il loro posizionamento nei dispositivi impiegati per il trasporto.
	Piani di controllo, per la manutenzione e la pulizia periodici dei dispositivi impiegati per il trasporto.
	Piani di manutenzione e controllo dei dispositivi di monitoraggio e registrazione della temperatura.
	Procedure per la movimentazione dei contenitori durante il trasporto e per l'eventuale utilizzo di mezzi di trasporto specifici.
	Procedura per i controlli da effettuare alla fine del trasporto.
	Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico.
	Piani di addestramento del personale addetto al trasporto degli emocomponenti e alla gestione dei dispositivi impiegati per il trasporto.

La qualificazione delle funzioni consta di due differenti fasi operative, il collaudo funzionale diretto a verificare la funzionalità del dispositivo, come il mantenimento della temperatura, il suo monitoraggio e il corretto passaggio dei dati rilevati dalle sonde al software di gestione.

Nel secondo step il gruppo di lavoro è stato impegnato nella verifica degli standard operativi, quali la presenza del manuale d'uso, la verifica della presenza, all'interno della struttura trasfusionale, delle procedure operative legate alle specifiche attività, quali il confezionamento, la movimentazione ed i controlli da effettuare, oltre ai piani di controllo delle temperature, della manutenzione e delle pulizie dei dispositivi.

L'ultima fase consta nella qualificazione delle prestazioni¹²⁹.

¹²⁹ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



Fase di qualificazione	Verifiche
Qualificazione delle prestazioni (PQ)	Mantenimento della temperatura come definito nella tabella risultati attesi (vedi capitolo sesto, paragrafo 6). La qualificazione delle prestazioni dei dispositivi di trasporto coincide con la qualificazione delle prestazioni di convalida del processo.

Come annotato anche in tabella, secondo la guida alle attività di convalida, per il processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti, la qualificazione delle prestazioni delle attrezzature corrisponde alla convalida del processo; quindi, una volta qualificati i nostri dispositivi il processo è da ritenersi convalidato e quindi in grado di garantire la qualità e la sicurezza degli emocomponenti trasportati¹³⁰.

8. Protocollo di convalida e verifica delle prestazioni

Nella stesura del protocollo di convalida il gruppo di lavoro ha dovuto tener conto dei potenziali fattori di stratificazione presenti, come la differente tipologia di contenitori, le diverse temperature di trasporto nonché le destinazioni differenti con una tempistica molto variabile. Nella tabella che segue sono riassunti i fattori di stratificazione presi in considerazione¹³¹:

Potenziali fattori di stratificazione	Variabili	Livelli
Tipologia del contenitore	Grande	Massimo carico
		Minimo carico
	Medio	Massimo carico
		Minimo carico
Vincoli di temperatura in base all'emocomponente trasportato	+20 °C ÷ +30 °C	
	+22 °C +/- 2 °C	
	+2 °C ÷ +10 °C	
	≤ -25 °C	
Destinazione del trasporto	Treviso (TV)	Tempi di trasporto differenti
	Conegliano (CN)	
	Montebelluna (MB)	
	Castelfranco (CF)	

Gli emocomponenti sono trasportati per mezzo di due tipologie di contenitori terziari, dotati di sonda atta a misurare la temperatura in continuo e bretelle per l'inserimento delle piastre eutettiche per il mantenimento della temperatura.

¹³⁰ MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.

¹³¹ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



La numerosità degli emocomponenti trasportati varia in relazione alla tipologia di contenitore il cui carico massimo è descritto in tabella¹³²:

Contenitore	Sangue intero	Plasma	Emazie concentrate	Concentrati piastrinici
Grande	20	//	50	4
Medio	12	6	25	2

In relazione ai fattori di stratificazione analizzati, il gruppo di lavoro ha stabilito in 24 le prove da effettuare. Tale numero deriva dalla moltiplicazione della variabile (2) tipologia di contenitore, moltiplicato per la variabile vincoli di temperatura (4), moltiplicato la variabile destinazioni (3), $2 \times 4 \times 3$ uguale a 24.

Prendendo a riferimento le indicazioni della letteratura attualmente riconosciuta per la convalida dei processi farmaceutici, verrebbero ripetute per 3 batch, pertanto, il numero complessivo delle prove è pari a 72.

I vincoli di temperatura inseriti come variabili nella tabella dei fattori di stratificazione sono stati impostati sul software che gestisce il tracking dei contenitori della ditta appaltatrice.

Per quanto concerne il livello di carico dei contenitori, è stato stabilito che i soli trasporti di concentrati piastrinici saranno da considerarsi come carico minimo, tutte le altre prove con gli altri vincoli di temperatura saranno effettuate a pieno carico, essendo i trasporti effettuati in condizioni standard durante il normale processo di raccolta e lavorazione degli emocomponenti compresa la distribuzione dei prodotti lavorati. Il livello di carico del contenitore, perciò, non è una variabile del trasporto a parità di tipologia di contenitore, emocomponente e tragitto.

Durante le prove, si è convenuto di destinare al trasporto di unità di plasma congelato i soli contenitori medi, perciò per il vincolo di temperatura ≤ -25 °C non viene considerata come variabile per la tipologia del contenitore, riducendo la numerosità delle prove da effettuare.

Di seguito sono indicate le specifiche prove da eseguire per le diverse tipologie di emocomponente trasportato¹³³:

Sangue Intero/Plasma da Aferesi da avviare alla lavorazione (Vincolo +20 °C ÷ +30 °C)

- 3 prove contenitore Medio, trasporto CN-CF
- 3 prove contenitore Medio, trasporto MB-CF
- 3 prove contenitore Medio, trasporto TV-CF
- 3 prove contenitore Grande, trasporto CN-CF
- 3 prove contenitore Grande, trasporto MB-CF
- 3 prove contenitore Grande, trasporto TV-CF

Concentrati Piastrinici (Vincolo +22 °C +/- 2 °C)

- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-CN

¹³² Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.

¹³³ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-MB
- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-TV
- 3 prove contenitore Grande, trasporto CF-CN
- 3 prove contenitore Grande, trasporto CF-MB
- 3 prove contenitore Grande, trasporto CF-TV

Emazie Concentrate (Vincolo +2 °C ÷ +10 °C)

- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-CN
- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-MB
- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-TV
- 3 prove contenitore Grande, trasporto CF-CN
- 3 prove contenitore Grande, trasporto CF-MB
- 3 prove contenitore Grande, trasporto CF-TV

Plasma Congelato (Vincolo ≤ -25 °C)

- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-CN
- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-MB
- 3 prove contenitore Medio, trasporto CF-TV

Ogni viaggio è monitorato con la lettura ottica del bar-code dei contenitori, la selezione da parte dell'operatore del vincolo di temperatura, del tipo di emocomponente, del luogo di carico e di scarico, in questo modo per ogni trasporto è possibile risalire alla temperatura iniziale, temperatura finale, temperatura media, temperatura di minima e di massima e tempo di trasporto.

Un software gestisce questi dati e li rende accessibili per le elaborazioni finali.

Il trasporto è considerato conforme se la temperatura media risulta entro il range di temperatura di conservazione corretto per il rispettivo emocomponente.

In particolare, per il trasporto del plasma congelato si è preso come riferimento quanto stabilito dalla Farmacopea: la temperatura non dovrà MAI superare i -5 °C, potrà salire sopra i -15 °C solo una volta e l'esposizione a una temperatura superiore ai -20 °C non dovrà superare le 72h.¹³⁴ Considerando che la conservazione del plasma congelato per uso clinico avviene in congelatori alla temperatura di -30 °C, a temperatura controllata, nelle strutture trasfusionali, secondo la normativa vigente, la distribuzione del plasma dal polo di lavorazione costituisce l'unico rischio nella catena del freddo, per cui le eccezioni della farmacopea saranno i criteri per la valutazione della conformità del trasporto.

Di seguito viene riportato un breve estratto della procedura di effettuazione delle prove di convalida stilata dal gruppo di lavoro.

Preparazione dei materiali e degli strumenti per l'effettuazione delle prove¹³⁵:

- Se possibile, preraffreddare in frigorifero i contenitori per il trasporto di emazie concentrate, in alternativa preparare il contenitore in tempo utile affinché possa raffreddarsi in frigorifero almeno per un'ora prima del trasporto.

¹³⁴ European Pharmacopoeia, Monografia 853, Human Plasma for Fractionation, 10th Ed. (2020).

¹³⁵ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021



- I contenitori per il trasporto di sangue intero o piastrine non necessitano di particolari accorgimenti in quanto devono essere mantenuti a temperatura ambiente controllata (+22 °C).
- Disporre le unità nelle buste di plastica in numero tale da garantire la perfetta chiusura ermetica, porre nella busta un foglio di carta assorbente.
- Porre le unità di sangue intero nel contenitore dopo un raffreddamento a temperatura ambiente; porre le unità di emazie concentrate nel contenitore e mantenere il tutto in frigorifero; lasciare i concentrati piastrinici in agitazione e fuori dalla busta in plastica fino alla consegna.
- Per il confezionamento di emazie concentrate, applicare nella parte interna del coperchio del contenitore la piastra eutettica da frigorifero o da congelatore, trattenuta dalle apposite cinghie; quindi, inserire del materiale isolante per evitare il contatto dell'emocomponente con superfici congelate.
- I contenitori per il trasporto di plasma congelato sono preparati utilizzando le apposite custodie rigide di plastica per plasma da aferesi, e dopo confezionamento stazionano nei congelatori orizzontali a -30 °C per almeno 2 ore in attesa del trasporto. In genere gli invii di plasma congelato sono prestabiliti, per cui i contenitori sono preparati il giorno prima della spedizione.

9. Prove di worst case

Per quanto concerne le prove di worst case, nel processo in esame le condizioni limite in cui ci si può trovare riguardano la temperatura esterna, che subisce notevoli variazioni in relazione alla stagionalità in cui viene eseguito il trasporto, il mancato preraffreddamento del contenitore, oppure un errato confezionamento.

Il gruppo di lavoro ha deciso di eseguire una serie di prove finalizzate a valutare la proprietà del contenitore di isolare il contenuto dall'ambiente esterno, mantenendo al tempo stesso la temperatura prestabilita.

Le prove hanno interessato il vincolo +2 °C ÷ +10 °C, per cui sono stati simulati trasporti di emazie concentrate, ritenuti i più frequenti e problematici.

In relazione alla temperatura esterna, le condizioni di worst case sono state simulate inserendo i contenitori in apparecchiature per la conservazione degli emocomponenti mantenute a set-point paragonabili alle temperature estreme, registrate dalle stazioni dell'ARPA in Veneto nell'estate 2019 e 2020 e nell'inverno 2019¹³⁶.

L'analisi delle temperature estreme ha evidenziato, per i tragitti interessati dai nostri trasporti una temperatura minima pari a -8 °C ed una massima pari a 37 °C, pertanto sono state simulate tali condizioni estreme inserendo in un contenitore una sacca test dotata di sensore di rilevazione della temperatura, il contenitore è stato posto in un congelatore mantenuto a -10 °C per la durata della prova. Analogo confezionamento è stato posto in un'attrezzatura settata a 40 °C.

Per la condizione di temperatura ambiente, i contenitori sono stati mantenuti in stanze a temperatura controllata +22/+24 °C.

Riguardo l'errato confezionamento, sono state simulate condizioni in cui il contenitore era sprovvisto di piastra eutettica con il confezionamento sopradescritto.

¹³⁶ https://www.arpa.veneto.it/bollettini/storico/Mappa_2019_TEMP.htm?t=RC



I risultati sono riassunti nella tabella che segue¹³⁷:

RANGE TEMPERATURA TRASPORTO EMASIE CONCENTRATE +2 °C ~ +10 °C				
Temperatura esterna	CONTENITORE NON PRERAFREDDATO		CONTENITORE PRERAFREDDATO	
	CON PIASTRA T°C SACCA TEST	SENZA PIASTRA T°C SACCA TEST	CON PIASTRA T°C SACCA TEST	SENZA PIASTRA T°C SACCA TEST
T.A.	9 °C dopo 2h	> 10 °C dopo 1h10'	9,7 °C dopo 3h20'	> 10 °C dopo 1h50'
40 °C	> 10 °C dopo 1h50'	> 10 °C dopo 1h20'	> 10 °C dopo 1h50'	> 10 °C dopo 1h
-10 °C	3,5 °C dopo 2h20'	< 2 °C dopo 1h30'	3,9 °C dopo 2h20'	< 2 °C dopo 2h

Le prove di worst case hanno evidenziato che il contenitore è in grado di mantenere la temperatura per l'intera durata delle tratte interessate, fatto salvo il suo preraffreddamento e l'inserimento delle piastre eutettiche. La temperatura degli emocomponenti, infatti, raggiunge il limite di accettabilità trascorse le tre ore e venti minuti. Tale durata è generalmente inferiore alla tratta di trasporto più lunga, pari mediamente a tre ore.

Tutte le altre condizioni possono essere oggetto di criticità nella tratta in questione. In considerazione del fatto che i contenitori sono posti nei veicoli e trasportati, in ambiente refrigerato a 4 °C anche in condizioni esterne fortemente avverse, non sono riscontrati particolari criticità, anche tenendo in considerazione che la temperatura viene monitorata in continuo ed il personale della struttura trasfusionale può effettuare il controllo in qualsiasi momento del trasporto.

Le prove di worst case hanno dimostrato che per brevi tratte, con tempi di percorrenza inferiori a sessanta minuti, in assenza di piastre di raffreddamento e in condizioni estreme, il contenitore ha la capacità di mantenere la temperatura entro i limiti prefissati, pertanto il gruppo di lavoro ha stabilito che in caso di emergenza i trasporti tra il presidio ospedaliero di Castelfranco Veneto e quello di Montebelluna può essere effettuato senza l'ausilio di particolari accorgimenti come il preraffreddamento del contenitore.

10. Risultati

Il personale tecnico incaricato per l'esecuzione delle prove ha iniziato il lavoro terminata la fase di qualificazione delle funzioni.

Ogni viaggio è stato monitorato con la lettura ottica del bar-code dei contenitori, la selezione da parte dell'operatore del tipo di emocomponente, del luogo di carico e di scarico, così per ogni

¹³⁷ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



trasporto è possibile risalire alla temperatura iniziale, temperatura finale, temperatura media, minima, massima e tempo di trasporto.

I dati grezzi sono stati estratti dal software di gestione fornito dalla ditta appaltatrice e successivamente elaborati con le piattaforme messe a disposizione dall'azienda.

L'esecuzione dei test non ha riscontrato deviazioni o situazioni critiche; i dati grezzi sono stati resi immediatamente disponibili e il gruppo lavoro si è dedicato alla loro analisi e successiva compilazione del report finale da sottoporre ad approvazione al direttore della struttura trasfusionale.

Nelle figure che seguono sono sintetizzati i risultati relativi al trasporto del sangue intero, delle emazie concentrate, dei concentrati piastrinici e del plasma congelato.

La rappresentazione grafica è relativa al trasporto eseguito con il contenitore medio, analogo riepilogo è stato eseguito per il contenitore grande che non viene riportata per brevità¹³⁸.

Sintesi del trasporto del sangue intero con contenitore medio:

PERCORSO	TRASPORTO SANGUE INTERO +20°C ÷ +30°C											
	1°				2°				3°			
	DATA	TEMPERATURA RILEVATA			DATA	TEMPERATURA RILEVATA			DATA	TEMPERATURA RILEVATA		
		T °C media	T °C Max	T °C min		T °C media	T °C Max	T °C min		T °C media	T °C Max	T °C min
TV-CF	XXXXXXXX	+26,0	+26,3	+25,8	XXXXXXXX	+25,6	+26,1	+25,2	XXXXXXXX	+26,3	+26,4	+25,9
MB-CF	XXXXXXXX	+24,0	+24,5	+23,5	XXXXXXXX	+26,9	+27,8	+26,1	XXXXXXXX	+23,8	+23,9	+23,6
CN-CF	XXXXXXXX	+25,3	+25,4	+25,2	XXXXXXXX	+25,9	+26,0	+25,8	XXXXXXXX	+26,0	+26,1	+26,0

Sintesi del trasporto delle emazie concentrate con contenitore medio:

PERCORSO	TRASPORTO EMAZIE CONCENTRATE +2°C ÷ +10°C											
	1°				2°				3°			
	DATA	TEMPERATURA RILEVATA			DATA	TEMPERATURA RILEVATA			DATA	TEMPERATURA RILEVATA		
		T °C media	T °C Max	T °C min		T °C media	T °C Max	T °C min		T °C media	T °C Max	T °C min
CF-TV	XXXXXXX	+8,5	+8,7	+8,4	XXXXXXX	+8,2	+8,8	+6,9	XXXXXXX	+7,7	+8,1	+7,1
CF-MB	XXXXXXX	+7,9	+8,1	+7,7	XXXXXXX	+8,9	+9,4	+8,4	XXXXXXX	+8,3	+9,2	+7,3
CF-CN	XXXXXXX	+8,0	+8,2	+7,7	XXXXXXX	+7,5	+7,7	+7,3	XXXXXXX	+7,9	+8,1	+7,6

¹³⁸Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



Sintesi del trasporto dei concentrati piastrinici con contenitore medio:

PERCORSO	TRASPORTO CONCENTRATI PIASTRINICI +22°C +/- °C											
	1°				2°				3°			
	DATA	TEMPERATURA RILEVATA			DATA	TEMPERATURA RILEVATA			DATA	TEMPERATURA RILEVATA		
		T °C media	T °C Max	T °C min		T °C media	T °C Max	T °C min		T °C media	T °C Max	T °C min
CF-TV	XXXXXXX	+22,5	+22,9	+22,2	XXXXXXX	+22,4	+23,0	+21,9	XXXXXXX	+23,3	+23,6	+23,0
CF-MB	XXXXXXX	+22,8	+22,9	+22,7	XXXXXXX	+23,5	+23,8	+23,0	XXXXXXX	+22,5	+22,5	+22,5
CF-CN	XXXXXXX	+22,7	+23,2	+22,3	XXXXXXX	+22,8	+22,9	+22,6	XXXXXXX	+22,4	+23,6	+21,1

Sintesi del trasporto plasma congelato con contenitore medio:

PERCORSO	TRASPORTO PLASMA CONGELATO <-20°C											
	1°				2°				3°			
	DATA	TEMPERATURA RILEVATA			DATA	TEMPERATURA RILEVATA			DATA	TEMPERATURA RILEVATA		
		T °C media	T °C Max	TEMPO		T °C media	T °C Max	TEMPO		T °C media	T °C Max	TEMPO
CF-TV	XXXXXXX	-20,6	-17,7	50'52"	05/08/21	-24,1	-21	53'11"	XXXXXXX	-20,5	-17,0	51'31"
CF-MB	XXXXXXX	-22,5	-21,6	35'03"	06/08/21	-23,9	-22,9	49'49"	XXXXXXX	-20,5	-20,0	57'30"
CF-CN	XXXXXXX	-22,0	-19,2	1h07'	09/08/21	-23,8	-20	1h	XXXXXXX	-20,6	-18,0	1h05'

È interessante riportare la tabella dell'elaborazione statistica di tutti i trasporti suddivisi per tipologia di emocomponente¹³⁹:

¹³⁹ Piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



Indici statistici	Emocomponente			
	Sangue intero	Emazie concentrate	Concentrati piastrinici	Plasma congelato
Media Temperature	+ 25,8	+ 8,2	+ 22,6	- 22,1
Deviazione Standard	0,95	0,81	0,84	1,49
Coefficiente di variazione	3,66 %	9,89 %	3,73 %	6,74 %

I risultati ottenuti dalle prove hanno evidenziato la conformità di tutti i trasporti, con il mantenimento della corretta temperatura di conservazione dell'emocomponente e all'ispezione visiva non sono state riscontrate né anomalie conformazioni delle sacche, né rotture con spandimenti di liquidi biologici.

Gli indici statistici della tabella sono stati calcolati tenendo conto delle diverse misurazioni effettuate con le due diverse tipologie di contenitori e dimostrano che la temperatura di trasporto rientra pienamente nei range stabiliti dagli standard internazionali; i contenitori in esame, quindi, garantiscono qualità e sicurezza nel processo di confezionamento e di trasporto degli emocomponenti.

Prima di procedere alla stesura del report di qualifica il gruppo di lavoro ha stabilito che alla luce dell'analisi dei rischi effettuata, i parametri da tenere sotto controllo al fine di verificare il mantenimento dello stato di convalida del processo, sono:

- capacità durante il trasporto di mantenere le temperature stabilite;
- assenza di anomalie di conformazione nelle unità;
- adeguatezza delle etichette per tenuta del collante e leggibilità ad esame visivo e scanner ottico.

Per quanto concerne il parametro a), si prevede di controllare, alla ricezione delle unità trasportate, la congruenza tra temperatura registrata e tipologia dell'emocomponente trasportato, con l'ausilio di un termometro a infrarossi.

Per quanto riguarda i parametri b) e c), si prevede di effettuare, un controllo a campione, con frequenza almeno settimanale.

Le suddette attività di controllo e la gestione delle eventuali deviazioni rilevate, sono definite all'interno delle procedure e dei documenti citati all'interno del piano di convalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale dell'Azienda ULSS2 Marca Trevigiana della Regione Veneto.

In assenza di criticità emerse nel corso delle attività di controllo o di modifiche del processo, lo stato di convalida dello stesso e lo stato di qualificazione delle apparecchiature deve essere comunque attestato almeno una volta ogni tre anni.

L'ultima fase del processo di convalida è stata la stesura del report di qualificazione delle attrezzature che coincide con la convalida del processo.

Di seguito le figure relative al report di convalida¹⁴⁰:

¹⁴⁰ Report di convalida del processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti della UOC Medicina Trasfusionale AULSS2 Regione Veneto, Treviso, 2021.



	Modulo QUALIFICAZIONE ATTREZZATURE Contenitore isotermico per il trasporto di emocomponenti Medicina Trasfusionale Distretto Asolo	Rev. XX del XXXXXXXXX Pagina 1 di 4
---	--	---

APPARECCHIATURA	PROCESSO/ATTIVITÀ INTERESSATO/A
Contenitore isotermico per il trasporto di emocomponenti	Processo di confezionamento e trasporto del sangue, degli emocomponenti e dei campioni biologici

MODELLO	PRODUTTORE	IDENTIFICATIVO
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

Qualificazione

x	Riqualificazione a seguito di verifica periodica	Emanazione di nuove linee guida
----------	--	---------------------------------

	Riqualificazione a seguito di change control	//
--	--	----

	Riqualificazione a seguito di intervento	//
--	--	----

Documenti di riferimento per la qualificazione	
1	PG Manutenzione e taratura delle apparecchiature rev4
2	Piano di convalida processo di confezionamento e trasporto di emocomponenti
3	PS Produzione e conservazione emocomponenti
4	PS Tecniche di produzione emocomponenti

Requisiti	
1	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE)
2	Dotazione di sonda di registrazione in continuo
3	Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)
4	Idoneità a garantire il mantenimento delle caratteristiche qualitative degli emocomponenti trasportati
5	Idoneità a garantire accuratezza e facilità delle operazioni di pulizia e di decontaminazione
6	Disponibilità Standard operativi previsti per utilizzo/gestione: • Manuale uso • Piano di controllo/manutenzione contenitori • Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico • Standard di riferimento per ogni parametro di processo (linee guida e normativa vigente)

SOGGETTI INCARICATI DELLE FASI DI QUALIFICAZIONE	
IQ	Fornitore; Verifica documentazione: Responsabile produzione emocomponenti, Coordinatore UOC
OP	Fornitore; Verifica documentazione: Responsabile produzione emocomponenti, Coordinatore UOC
PQ	Responsabile produzione emocomponenti, Coordinatore UOC, tecnici incaricati

Note	
//	



	Modulo QUALIFICAZIONE ATTREZZATURE Contenitore isoteramico per il trasporto di emocomponenti Medicina Trasfusionale Distretto Asolo	Rev. XX del XXXXXXXXX Pagina 2 di 4
---	---	--

SEZIONE 1 - QUALIFICAZIONE DELLA INSTALLAZIONE (IQ)

Requisiti/prestazioni attese		Doc. di rif.	Esito	
			ok	no
1	Conformità apparecchiatura alle specifiche tecniche dichiarate dal produttore	Verbale di installazione	x	
2	Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)	Scheda tecnica	x	
3	Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo dell'apparecchiatura	Scheda tecnica	x	
4	Disponibilità/identificazione componenti, accessori e parti di ricambio a corredo dell'apparecchiatura	Scheda tecnica	x	

Allegati

Fascicolo tecnico e certificati CE a garanzia di qualità di produzione.
Verbale di collaudo. Verbale IQ.

Deviazioni riscontrate nel corso delle verifiche di IQ

☒ No ☐ Sì Mod... "Gestione deviazioni" n°
 Mod... "Gestione deviazioni" n°

Soggetto/i incaricato/i delle verifiche

Ruolo	Fornitore	Ruolo	Coordinatore	Ruolo	Responsabile produzione
Firma:	XXXXXXXXXX	Firma:	XXXXXXXXXX	Firma:	XXXXXXXXXX
Data:	XXXXXXXX	Data:	XXXXXXXX	Data:	XXXXXXXX



	Modulo QUALIFICAZIONE ATTREZZATURE Contenitore isotermico per il trasporto di emocomponenti Medicina Trasfusionale Distretto Asolo	Rev. XX del XXXXXXXXX Pagina 3 di 4
---	--	--

SEZIONE 2 - QUALIFICAZIONE DELLE FUNZIONI (OQ)

2.1 - COLLAUDO FUNZIONALE

Requisiti/prestazioni attese		Doc. di rif.	Esito	
			ok	no
1	Funzionamento dei dispositivi per il monitoraggio della temperatura	Registrazioni	x	
2	Registrazione dati sonda di rilevazione	Registrazioni	x	
3	Grado di precisione compatibile con le esigenze di misurazione previste	Verifica del CV con almeno 5 valori di Temperatura	x	
4	Trasferibilità dei dati rilevati su PC attraverso apposito software di elaborazione dei dati	Registrazioni	x	
5				

Allegati

Verbale OQ.

Deviazioni riscontrate nel corso delle verifiche di OQ

☒ No	☐ Sì	Mod... "Gestione deviazioni" n°	
		Mod... "Gestione deviazioni" n°	

2.2 - VERIFICA DISPONIBILITÀ DOCUMENTI/STANDARD OPERATIVI

Documento/Standard operativo		Rev.	OK
1	Procedura convalida processi e change control		x
2	Linee guida CNS		x
3			
4			
5			

Soggetto/i incaricato/i delle verifiche/prove

Ruolo	Fornitore	Ruolo	Coordinatore	Ruolo	RAQ
	Firma: XXXXXXXXXXXX		Firma: XXXXXXXXXXXX		Firma: XXXXXXXXXXXX
	Data: XXXXXXXXX		Data: XXXXXXXXX		Data: XXXXXXXXX



	Modulo QUALIFICAZIONE ATTREZZATURE Contenitore isotermico per il trasporto di emocomponenti Medicina Trasfusionale Distretto Asolo	Rev. XX del XXXXXXXXX Pagina 4 di 4
--	--	--

SEZIONE 3 – QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI (PQ)

CONDIZIONI DI PROVA

In seguito alla consegna dell'attrezzatura sono state verificate le prestazioni sottostanti.

	Prestazioni/risultati attesi	Standard di rif.	Esito	
			ok	no
1	Mantenimento delle temperature entro i range previsti: Sangue intero tra +20°C e +30°C Concentrati eritrocitari tra +2°C e +10°C Plasma da aferesi da avviare al congelamento +20°C e +30°C Piastrine da aferesi e buffy coat Tra +20°C e +24°C Plasma fresco congelato <-20 °C	Linee guida CNS EDQM AABB Technical manual	x	
2	Mantenimento della integrità delle unità di emocomponenti durante il trasporto	Normativa vigente	x	
3	Monitoraggio e tracciabilità della temperatura di trasporto con sistema fornito da ditta esternalizzata	Normativa vigente	x	
4	Assenza di dispersione di materiale biologico all'interno e all'esterno del dispositivo impiegato per il trasporto	Normativa vigente	x	

Note relative alle prove effettuate

//

Allegati

Report prove di qualifica contenitori di trasporto.

Deviazioni riscontrate nel corso della PQ

☒ No	☐ Sì	Mod... "Gestione deviazioni" n°	
		Mod... "Gestione deviazioni" n°	

Soggetto incaricato della PQ

Firma: Coordinatore

Data: XXXXXXXX

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche/prove eseguite, l'apparecchiatura viene:

☒ QUALIFICATA

☐ NON QUALIFICATA

Autorizzazione ad utilizzo apparecchiatura

Ruolo RAQ

Firma: XXXXXXXX

Data: XXXXXXXX

Note



Il lavoro analizzato è stato oneroso per l'intera struttura trasfusionale, ha infatti coinvolto tutte le figure professionali in un periodo particolarmente difficile, tuttavia ha dato i suoi frutti, poiché la convalida del processo presentata in sede di audit, da parte della ditta di plasmaderivazione, ha certificato il nostro servizio, come fornitore qualificato, per due anni, con grande soddisfazione da parte di tutto il personale.



Conclusioni

Nella nostra analisi abbiamo trattato l'evoluzione della medicina trasfusionale, passata da una gestione rudimentale ad un sistema moderno, focalizzato sulla gestione dei processi secondo le solide regole del sistema qualità. Un sistema che inizialmente ha faticato a prendere piede, perché visto come un aggravio del lavoro, ma diventato obbligatorio in ambito sanitario con l'introduzione del d.lgs. 502/92.

La prescrizione normativa ha spinto le Aziende Sanitarie a dotarsi di strumenti organizzativi e tecnologici, in grado di soddisfare i requisiti qualitativi imposti dagli enti governativi, migliorando le loro performance al punto che alcune aziende hanno intrapreso percorsi di accreditamento di eccellenza e certificazione ottenendo ottimi risultati.

Nella medicina trasfusionale i requisiti di qualità sono prevalentemente normativi in considerazione dell'impatto che può avere una trasfusione errata o qualitativamente non adeguata, ma il sistema di emovigilanza ha registrato 1756 reazioni avverse, pari allo 0,06 % delle unità trasfuse nel nostro paese. Questo risultato è stato possibile solo grazie alla implementazione di robusti sistemi di qualità nelle strutture trasfusionali italiane, i quali devono tenere in debito conto della specificità dell'erogazione delle cure mediche.

La nostra ricerca ha dimostrato che un sistema di gestione qualità è necessario nelle Aziende Sanitarie per riuscire a soddisfare le esigenze di salute della popolazione. Il sistema qualità è stato sviscerato in tutti i suoi aspetti peculiari ed è emerso il ruolo strategico della direzione che deve dettare le politiche della qualità attraverso una attenta pianificazione, coinvolgendo il personale e stilando piani di miglioramento.

La formazione ed il coinvolgimento del personale sono fondamentali per garantire cure appropriate, poiché la sanità è costituita da persone che hanno anch'esse i loro bisogni, si rende quindi necessario instaurare un buon clima organizzativo che favorisca la circolazione delle informazioni e la visibilità dei risultati.

Su questo aspetto sarebbe auspicabile la presenza di standard predefiniti per tutte le figure professionali operanti nell'ambito della medicina trasfusionale.

Nel proseguo del lavoro è emersa la necessità, sempre più stringente, di una medicina basata esclusivamente su prove scientifiche, dove le prestazioni erogate siano appropriate, sia sotto il profilo clinico, sia sotto il profilo organizzativo. Tale necessità deriva da un sempre crescente bisogno della popolazione di ricevere le prestazioni appropriate, sia in termini di beneficio per il paziente, sia in termini economici, poiché le risorse disponibili sono limitate.

Purtroppo, in questo ambito vi sono ampi margini di miglioramento. Come abbiamo visto nella nostra analisi, infatti, il quarto rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale ha dimostrato un alto numero di ricoveri ospedalieri inappropriati e un utilizzo ingiustificato di prestazioni riguardanti la diagnostica per immagini e di laboratorio, mentre i programmi di screening non raggiungono i risultati attesi.

In ambito trasfusionale la strada tracciata sembra portare a risultati soddisfacenti. L'applicazione di programmi di Patient Blood Management, migliora gli outcome clinici, riducendo i costi di gestione e contribuisce ad aumentare la sicurezza trasfusionale.

Su questo fronte l'Italia si pone tra le nazioni trainanti, grazie all'iniziativa "Only One" e alla forte promozione dei programmi da parte della società scientifica SIMIT.

Nella seconda parte del nostro lavoro, abbiamo trattato alcune specificità della medicina trasfusionale, come la qualificazione e la convalida dei processi.

Secondo quanto previsto dalle linee direttrici di buone prassi e dagli standard internazionali, sono stati trattati gli strumenti di analisi del rischio, reattivi e proattivi. Abbiamo visto come il rischio



zero non sia raggiungibile in medicina trasfusionale e l'errore umano è praticamente ineliminabile, tuttavia, possono essere introdotti dei sistemi barriera che riescano ad intercettare l'errore, prima che questo causi delle conseguenze al paziente. Pertanto, l'analisi del rischio è uno strumento di prevenzione del danno imprescindibile, tenendo sempre in debito conto che all'accadere di un errore si devono analizzare le cause e non ricercare il colpevole.

Sicurezza e qualità dei prodotti, in medicina trasfusionale, passano per la convalida dei processi e la qualificazione dei loro componenti. Il rispetto degli standard definiti dalla normativa e dalle società scientifiche è in grado di garantire una trasfusione sicura.

Tutti i componenti dei processi trasfusionali devono essere sottoposti a qualificazione, sia che si tratti di locali, di materiali, di apparecchiature sia, del personale stesso.

La qualificazione è una parte delicata della complessa attività di convalida che nelle sue fasi iniziali richiede una precisa definizione delle responsabilità di tutti i professionisti coinvolti, seguita da una attenta analisi del rischio, ormai ritenuta una attività essenziale per garantire il buon funzionamento di un processo e ottenere un prodotto di qualità.

La convalida deve essere attentamente pianificata dalla struttura trasfusionale e tradotta in un documento che contiene tutte le attività necessarie per verificare e monitorare uno specifico processo. Il documento deve prevedere una sezione dedicata alla verifica del comportamento del processo in condizioni sfavorevoli, in modo da far comprendere la solidità del processo. È di facile intuizione che un processo che reagisce ottimamente a stress esterni, funziona senza alcun problema in condizioni ottimali, in caso contrario la struttura dovrà fornire le corrette indicazioni in caso di rotture e malfunzionamenti di apparecchiature che possono influenzare la qualità dei prodotti.

Nel caso di studio, è stata analizzata nel dettaglio, la pianificazione della convalida del processo di conservazione e trasporto degli emocomponenti della struttura trasfusionale dove attualmente riveste il ruolo di coordinatore. È stato presentato il piano di convalida nei suoi elementi essenziali, dove sono state definite le responsabilità.

Tra le fasi critiche della pianificazione rinveniamo la descrizione del processo, in quanto le sedi di raccolta nella Provincia di Treviso sono numerose ed il traffico è spesso congestionato. Un'altra fase critica è la definizione dei risultati attesi, a causa della mancanza di unilaterali tra gli standard.

È stato elaborato il protocollo di qualificazione dei contenitori adibiti al trasporto degli emocomponenti, nelle sue fasi caratteristiche, quali, la qualificazione dell'installazione, la qualificazione delle funzioni e la qualificazione delle prestazioni.

Il caso di studio, presentato in questo elaborato, ha messo in luce il grosso lavoro che le strutture trasfusionali sono chiamate a svolgere, per ottemperare agli standard europei e ai requisiti dettati dall'accreditamento istituzionale, infatti, nella nostra unità operativa per qualificare i contenitori di trasporto sono state necessarie 63 prove in condizioni normali di utilizzo e 12 prove in condizioni di worst case.

I dati presentati soddisfano pienamente gli standard internazionali, i range di temperatura sono sempre rispettati e l'analisi statistica dimostra come il processo oggetto di studio, sia sotto controllo.

Le prove di worst case hanno dimostrato che in condizioni di emergenza e per brevi tratte, i contenitori per il trasporto degli emocomponenti, potrebbero essere utilizzati senza particolari accorgimenti.

Grazie all'impegno di tutto il personale interessato nelle attività di qualificazione e convalida è stato raggiunto un ottimo risultato, ovvero, l'attestazione che la UOC Medicina Trasfusionale dell'AULSS2 rispetta gli standard internazionali ed è stata recentemente qualificata dall'industria farmaceutica, come fornitore di plasma da avviare alla lavorazione industriale per due anni, ossia il periodo massimo previsto dagli accordi con l'industria stessa.



In conclusione, possiamo affermare che il crescente sviluppo del sistema gestione qualità, unito all'applicazione della medicina basata sull'evidenza, oltre a garantire la sicurezza e la qualità delle prestazioni sanitarie, possa essere un prezioso strumento di governo delle Aziende Sanitarie, sempre tenendo in debito conto la specificità delle stesse.



Bibliografia

AA.VV., Strumenti per la verifica delle competenze del tecnico sanitario di laboratorio nelle strutture trasfusionali, Milano 2017.

AGOSTINI V. et altri, Implementazione dei programmi di Patient Blood Management in Italia: risultati della prima survey, Roma, 2020.

BALDUZZI R., CARPANI G., Manuale di Diritto Sanitario, Bologna, 2013.

BERTI P, FIORIN F. Stato di applicazione del DM 2 novembre 2015: La sicurezza trasfusionale REO2 Blood Transfusion giornale ufficiale della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, abstract book 5° Conferenza Nazionale dei Servizi trasfusionali Firenze, 2017.

BRECHER M. E. et al., American Association of Blood Banks. Technical Manual 19th editions, Bethesda, 2017.

BURNET D., PLEBANI M., Guida pratica all'accreditamento dei laboratori clinici, Milano, 2003.

CATALANO L., PICCININI V., PATI I., MASIELLO F., MARANO G., PUPELLA S., DE ANGELIS V., Italian Blood System 2020: activity data, haemovigilance and epidemiological surveillance (Rapporti ISTISAN 21/14), Roma, 2021.

DAMIANI G., RICCIARDI W., SPECCHIA M.L., Manuale di programmazione e organizzazione sanitaria, Napoli, 3th edizione 2018.

DESTRI G., Sistemi informativi. Il pilastro digitale di servizi e organizzazioni, Milano, 2013.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE (EDQM) Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Strasbourg (France) 20th Edition, 2020.

European Medicines Agency, ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management, Amsterdam, 2021, disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management#current-version-section>

European Pharmacopoeia, Monografia 853, Human Plasma for Fractionation, 10th Ed. (2020).

Fondazione GIMBE 4° rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, Roma, 2019.

GINNANE G. et altri, National Blood Authority Australia, Annual Report 2013-2014, Canberra 2014.

GOODNOUGH LT, SHANDER A. Current status of pharmacologic therapies in patient blood management, Anesthesia & Analgesia 2013.



GRAZZINI G., BERTI P., BOCCAGNI P., BONINI R., FIORIN F., GANDINI G., MENICHINI I., Standard di Medicina Trasfusionale, Milano, 2017.

HOFMANN A, FARMER S, SHANDER A., Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist*, 2011.

LEAHY, M.F., et al., Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals, *Transfusion*, 2017.

MANZONI G.C., DE ANGELIS F., Sviluppo e gestione della qualità in azienda, Milano, 2007.

MENICHINI I., PATI I., PISANI G., PUPELLA S., VASELLI G.M., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2021.

MENICHINI I., LANZONI M., LIUMBRUNO G.M., PISANI G., PUPELLA S., GRAZZINI G., Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, Roma, 2014.

REASON J., Human error: models and management *British Medical Journal*, 2000.

RODINO D., La trasfusione del sangue, La nascita dei Centri Trasfusionali Italiani dall'immediato dopoguerra al loro inserimento nelle Unità Operative Ospedaliere, Torino, 2013.

SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON WS, et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2 ed. London: Churchill Livingstone, 2003.

SATURNI V., FIORENTINI G. A Cura di, A.V.I.S. nel sistema trasfusionale italiano, Milano, 2013.

PIERANTOZZI D., la gestione dei processi nell'ottica del valore, miglioramento graduale e reengineering: criteri metodi esperienze, Milano, 1998.

VAGLIO S., PRISCO D., BIANCOFIORE G., RAFANELLI D., ANTONIOLI P., LISANTI M., ANDREANI L., BASSO L., VELATI C., GRAZZINI G., LIUMBRUNO G.M., a cura di, Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management: applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto, Roma, 2015.

WHO. World health report 2010. Health systems financing: the path to universal coverage. Ginevra: WHO, 2010.

Principali fonti normative

Consiglio d'Europa, Comitato dei ministri, "Sulle responsabilità delle autorità sanitarie in tema di trasfusione del sangue", Raccomandazione n. 88 del 7 marzo 1988.

Consiglio delle Comunità Europee, che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative



relative alle specialità medicinali e che fissa disposizioni speciali per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, direttiva n. 89/381/CEE del in GU L n. 181 del 28 giugno 1989.

Consiglio d'Europa, Comitato dei ministri, sulla preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti raccomandazione R (95) n. 15 del 12 ottobre 1995.

Consiglio d'Europa, recante "un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano", direttiva 2001/83/CE in GU L del 28 novembre 2001.

Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione Europea recante regolamento (UE) 2017/746 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione.

Consiglio d'Europa, recante "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 e che modifica la direttiva 2001/83/CE", in GU L del 8 febbraio 2003.

Commissione delle Comunità Europee, recante "Applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti", in GU L n.91 del 30 marzo 2004.

Commissione delle Comunità Europee, recante "Applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i Servizi trasfusionali". In GU L n. 256 del 1° ottobre 2005.

Commissione Europea, Direzione Generale Imprese e Industria, Salute Pubblica e valutazione dei rischi dei prodotti farmaceutici, EudraLex "The rules governing medicinal products in the European Union", Volume 4. https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_it

Commissione Europea, Direzione Generale Imprese e Industria, Salute Pubblica e valutazione dei rischi dei prodotti farmaceutici, EudraLex The rules governing medicinal products in the European Union", Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 14 "Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma" (2011). https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/annex14_rev30-03_2011_en_0.pdf

Commissione Europea, MDCG 11 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR, Bruxelles, 2019.

ISO 9001:2015 Quality management systems – requirements, Bruxelles, 2015.

ISO/IEC Guide 2: provides general terms and definitions concerning standardization and related activities, Ginevra, 2004.

Legge 4 maggio 1990, n. 107, recante "Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasma derivati", in Gazzetta Ufficiale n. 108 del 11 maggio 1990.



Legge 25 febbraio 1992, n. 210, recante "Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicazioni di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati" in Gazzetta Ufficiale n. 55 del 6 marzo 1992.

Legge n. 219, 21 ottobre 2005 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati", in Gazzetta Ufficiale n. 251 del 27 ottobre 2005.

Decreto-legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421" in Gazzetta Ufficiale n. 305 del 30 dicembre 1992.

Decreto-legislativo del 19 giugno 1999 n. 229, recante "Norme per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419" in Gazzetta Ufficiale n. 132 del 16 luglio 1999.

Decreto-legislativo 9 aprile 2008, n. 81, recante "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro" in Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008.

Decreto-legislativo 19 marzo 2018, n. 19, recante "Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i Servizi trasfusionali", in Gazzetta Ufficiale n. 66 del 20 marzo 2018.

Decreto del Presidente della Repubblica del 23 luglio 1998, n. 323, recante "Approvazione del Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000", in Gazzetta Ufficiale n. 288, del 10 dicembre 1998.

Decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 1994, recante "Approvazione del piano per la razionalizzazione del sistema trasfusionale italiano per il triennio 1994-1996", In Gazzetta Ufficiale n. 93 del 22 aprile 1994.

Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502", in Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017.

Decreto-ministeriale 18 giugno 1971 recante "Direttive tecniche per la determinazione dei requisiti del sangue umano e dei suoi derivati, dei sieri reattivi emodiagnostici e per le apparecchiature per la trasfusione", in Gazzetta Ufficiale n. 176 del 14 luglio 1971.

Decreto-ministeriale 1° settembre 1995, recante "Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri", in Gazzetta Ufficiale n. 240 del 13 ottobre 1995.

Decreto-ministeriale 15 maggio 1997 recante "Attuazione della direttiva 96/86/CE del Consiglio dell'Unione europea che adegua al progresso tecnico la direttiva 94/55/CE" in Gazzetta Ufficiale n. 128 del 4 giugno 1997.

Decreto-ministeriale del 3 marzo 2005 recante "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti", in Gazzetta Ufficiale n. 85 del 13 aprile 2005.



Decreto-ministeriale 2 novembre 2015, recante “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”, in Gazzetta Ufficiale n. 300 del 28 dicembre 2015.

Decreto del Ministro della salute 4 settembre 2012 recante “Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno” in Gazzetta Ufficiale n. 241 del 15 ottobre 2012.

Ministro della Funzione Pubblica, Direttiva del 24 marzo 2004, recante “Misure finalizzate al miglioramento del benessere organizzativo nelle Pubbliche Amministrazioni”.

Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome sul documento recante “Disciplina per la revisione della normativa dell'accreditamento”, in attuazione dell'articolo 7, comma 1 del nuovo Patto per la salute per anni 2010-2012 (Rep. Atti n. 243/CSR del 3 dicembre 2009).

Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano in materia di adempimenti relativi all'accreditamento delle strutture sanitarie. (SALUTE) Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131. (Rep. Atti n. 32/CSR del 19 febbraio 2015).

Accordo tra il Governo e le Regioni concernente la revisione e l'aggiornamento dell'accordo Stato Regioni del 20 marzo 2008 relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, Province autonome e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue rep. atti 61/CSR del 14 giugno 2016.

Accordo ai sensi dell'articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, recante “Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010) 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” (rep. atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021).

Delibera Consiliare n. 18 del 25 marzo 2004, relativa a “Quarto Piano Sangue e Plasma Regionale per il triennio 2004-2006, predisposto ai sensi dell'art. 11, comma 2 della Legge 4 maggio 1990, n. 107, concernente la disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati. Approvazione legge n. 107/1990, legge regionale 15 novembre 1994, n. 65, articolo 10, comma 1” in Bollettino Ufficiale Regione Veneto.

Delibera della Giunta Regionale N. 954 del 18 giugno 2013, recante Recepimento Accordo n. 149/CSR del 25 luglio 2012 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente "Linee guida per l'accreditamento dei Servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti" ed ulteriori determinazioni, in Bollettino Ufficiale della Regione Veneto del 5 luglio 2013.

Centro Nazionale Sangue, Linee Guida per il trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti e dei relativi campioni biologici LG CNS 06, Roma, 2020.

Circolare del Ministro della Salute n. 3 dell'8 maggio 2003, recante “Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici” disponibile su:

<https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/archivioNormativaMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&iPageNo=39>



Principali siti consultati:

www.accredia.it

<https://www.funzionepubblica.gov.it/articolo/dipartimento/24-03-2004/direttiva-benessere-organizzativo-nella-pa>

www.aifa.gov.it

www.gimbe.it

www.snlg.iss.it

www.pne.agenas.it/

<https://apps.who.int/gb/>

https://ec.europa.eu/health/index_en

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management#current-version-section>

www.salute.gov

www.arpa.veneto.it



Ringraziamenti

Innanzitutto, desidero ringraziare il mio relatore, il Prof. Giuseppe Melone, per avermi dato la possibilità di trattare un argomento che mi sta molto a cuore e con i suoi preziosi suggerimenti ha permesso la realizzazione di questo lavoro.

Ringrazio la dott.ssa Arianna Veronesi, direttrice della UOC Medicina Trasfusionale dell'AULSS2 Marca Trevigiana Regione Veneto, che ha permesso l'utilizzo dei dati per la stesura dell'elaborato. Le donne della mia vita, mia moglie Liliana e mia sorella Fiorella che mi hanno sostenuto e rincuorato nei momenti più difficili del mio percorso di studi, infine a tutti i colleghi del polo di lavorazione del P.O. di Castelfranco Veneto.

Dedico questo lavoro a mia madre, venuta a mancare nel 2020, persona davvero speciale, pragmatica, ironica e sensibile, che sarebbe stata estremamente orgogliosa per questo traguardo.