

# RIQUALIFICAZIONE IMMUNOEMATOLOGICA DEI DONATORI PERIODICI DOPO L'ACCENTRAMENTO IN UN'OFFICINA TRASFUSIONALE: METODOLOGIA ED IMPATTO CLINICO.

Focosi Daniele <sup>1,\*</sup>

Silvestri Dina<sup>1</sup>

Russo Domenico Franco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.V.D. Officina Trasfusionale di Area Vasta Nord-Ovest, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy

\* l'autore dichiara, ex D.P.R. n. 445/2000, la piena proprietà del lavoro presentato, tenendo indenne e manlevando OCD da ogni responsabilità a qualsiasi titolo nei confronti di terzi, rimanendo in capo all'autore stesso la responsabilità completa del proprio lavoro. Allego al presente copia fotostatica non autenticata del documento di identità in corso di validità.

## Introduzione

Con la Delibera della Giunta Regionale Toscana (DGRT) n.1235/2012 la Regione Toscana ha stabilito la creazione dell'Officina Trasfusionale regionale, operativa su tre sedi (una per ciascuna delle 3 Aree Vaste che compongono la Regione stessa). L'Area Vasta Nord-Ovest (AVNO) ha un bacino di utenza di oltre 1.200.000 abitanti, e 12 Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT).



La successiva DGRT 635/2014 stabiliva l'organico della sede pisana dell'OT-AVNO in 2 dirigenti medici, 1 dirigente biologo, e 12 TSLB, nonché la dotazione strumentale in 4 autoanalizzatori (3 con metodica agglutinazione su colonna ed 1 con metodica agglutinazione su piastra), quale migrazione strumentale dai SIMT. A novembre 2014 l'Officina Trasfusionale dell'Area Vasta Nord-Ovest (OT-AVNO) veniva infine inaugurata presso il presidio ospedaliero di Cisanello dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

## Metodi

Nell'anno solare 2015 sono state gestite 63.817 donazioni (43.499 di sangue intero e 20.318 plasmaferesi). Su di esse e sugli aspiranti donatori sono stati eseguiti dal Centro di Qualificazione Immunoematologica (CQI) dell'OT-AVNO 273.195 esami. In media venivano accettati 150 campioni al giorno, con picchi di 370 nei periodi prefestivi.

In una prima fase l'algoritmo di qualificazione immunoematologica (impostato sui gestionali dei SIMT dell'AVNO, ovvero ovunque TMM di MeSIS S.r.l.) era impostato come segue, con l'obiettivo di avere tutti i dati necessari in singola copia, e senza alcun controllo sulla presenza dell'esito degli esami cellano, Du e Kell nello storico del donatore presso il SIMT.

Tabella 1.

Fase Transitoria	Esami richiesti
Donatore Aspirante in differita.	Profilo manuale "Aspirante donatore". ABO (CQB), RH (CQB), TCI (CQB)
Donatore che dona.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se nello storico sono presenti meno di 2 gruppi completi (ABO, RH)</li> </ul>	ABO (CQB), RH (CQB)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Su ogni donazione in cui non sia già stato richiesto ABO (CQB), RH (CQB).</li> </ul>	ABO verifica (CQB), RH verifica (CQB)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se nello storico non è presente nessun fenotipo RH archiviato dal 1/1/2010</li> </ul>	Fenotipo (CQB), Kell (CQB)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se nello storico non risulta l'esecuzione del TCI.</li> </ul>	TCI (CQB)

Quanto sopra basava il suo razionale su alcuni punti:

- al momento della nascita dell'OT-AVNO solo circa il 50% dei donatori aveva un fenotipo Rh eseguito dopo l'anno 2010 (anno in cui l'ultimo servizio trasfusionale dell'AVNO si era dotato di autoanalizzatori) nella "cartella del donatore" sul TMM;
- al momento della nascita dell'OT-AVNO solo circa il 12% dei donatori aveva già 2 gruppi ABO completi nella "cartella del donatore" sul TMM;

- l'esecuzione di almeno un TCI era raccomandata per prevenire l'invio di unità di plasma da donatori con TCI positivo, secondo il vigente Quality Agreement tra Regione Toscana e l'industria convenzionata per la plasmalavorazione (Kedrion S.p.a.)

Dal 15/10/2015, in virtù dell'imminente entrata in vigore del D.M. 2/11/2015, le cui bozze già circolavano nell'ambiente trasfusionale, fu deciso un cambiamento dell'algoritmo, spostandosi dalle categorie (aspirante donatore/donatore nuovo/donatore periodico) agli obiettivi (secondo una logica del tipo "if" → "then"). Il rationale si basava stavolta sui seguenti nuovi punti:

- Tutti i dati statici (genetici) dovevano essere infine presenti in doppia copia per una maggiore sicurezza trasfusionale;
- Per evitare l'accidentale donazione di plasma da parte di donatori che avevano avuto un precedente TCI positivo, magari senza che il medico selezionatore prescrivesse il TCI, veniva richiesto automaticamente a costoro un nuovo TCI di controllo;

Ne derivava lo schema riprodotto in Tabella 2, con un profilo manuale per l'aspirante donatore e richieste automatizzate per tutti i donatori.

Tabella 2.

Aspirante/candidato donatore (profilo manuale)		<b>Profilo manuale "Aspirante donatore" :</b> <b>ABO (CQI), RH (CQI), Fenotipo(CQI), Kell (CQI), TCI (CQI)</b>
Donatore che dona (profilo automatizzato)	per tutti i donatori che non hanno in storico 2 gruppi completi (viene controllata la doppia presenza dell'esame ABO che dovrebbero essere configurati presso i SIT come di tipo "ABO Completo").	ABO (CQI), RH (CQI)
	per tutti i donatori che hanno in storico 2 gruppi completi	ABO verifica (CQI), RH verifica (CQI)
	per tutti i donatori che non hanno in storico almeno due determinazioni di esame Kell*	Kell (CQI)
	per tutti i donatori con Kell Positivo che non hanno in storico almeno due determinazioni Cellano*	Cellano (CQI)
	per tutti i donatori con Rh Negativo che non hanno in storico almeno due determinazioni Du*	Du (CQI)

	per tutti i donatori che non hanno in storico almeno due determinazioni fenotipi Rh*	Fenotipo (CQI)
	per tutti i donatori che non hanno in storico un esame TCI  OPPURE  che hanno in storico l'ultimo TCI eseguito con risultato non Negativo.	TCI (CQI)

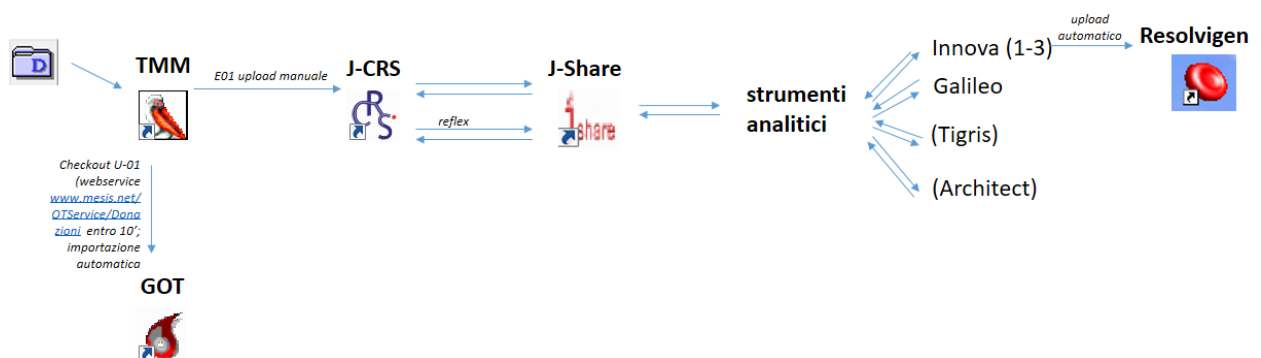
\*Per motivi di budget, se erano presenti in storico almeno 2 determinazioni, ne veniva richiesta una ulteriore solo le precedenti erano tutte pre-2010 (ovvero verosimilmente eseguite in modalità non automatizzata)

L'elevata mole di esami gestiti ogni pomeriggio dall'unico TSLB presente al CQI imponeva una forte automazione del processo, basata su 3 presupposti:

- 1) Autoaccettazione, da parte dei gestionali intrinseci agli autoanalizzatori, della grande maggioranza degli esiti, in base a soglie di score preimpostate sugli strumenti;
- 2) Gestione manuale (modifica ed accettazione) da parte di 2 utenti (il TSLB ed il dirigente di turno al CQI) dei rimanenti esiti non autoaccettabili per score o incongruenti;
- 3) Programmazione degli esami a valle secondo un algoritmo di test reflex informatizzato;
- 4) Necessità di importare dal gestionale intrinseco degli autoanalizzatori al gestionale informatico unico del CQI anche gli esiti (score) dei singoli pozzetti, per meglio determinare i test reflex a valle;

Il sistema informatico del ramo CQI dell'OT-AVNO era quello riprodotto in Figura 1.

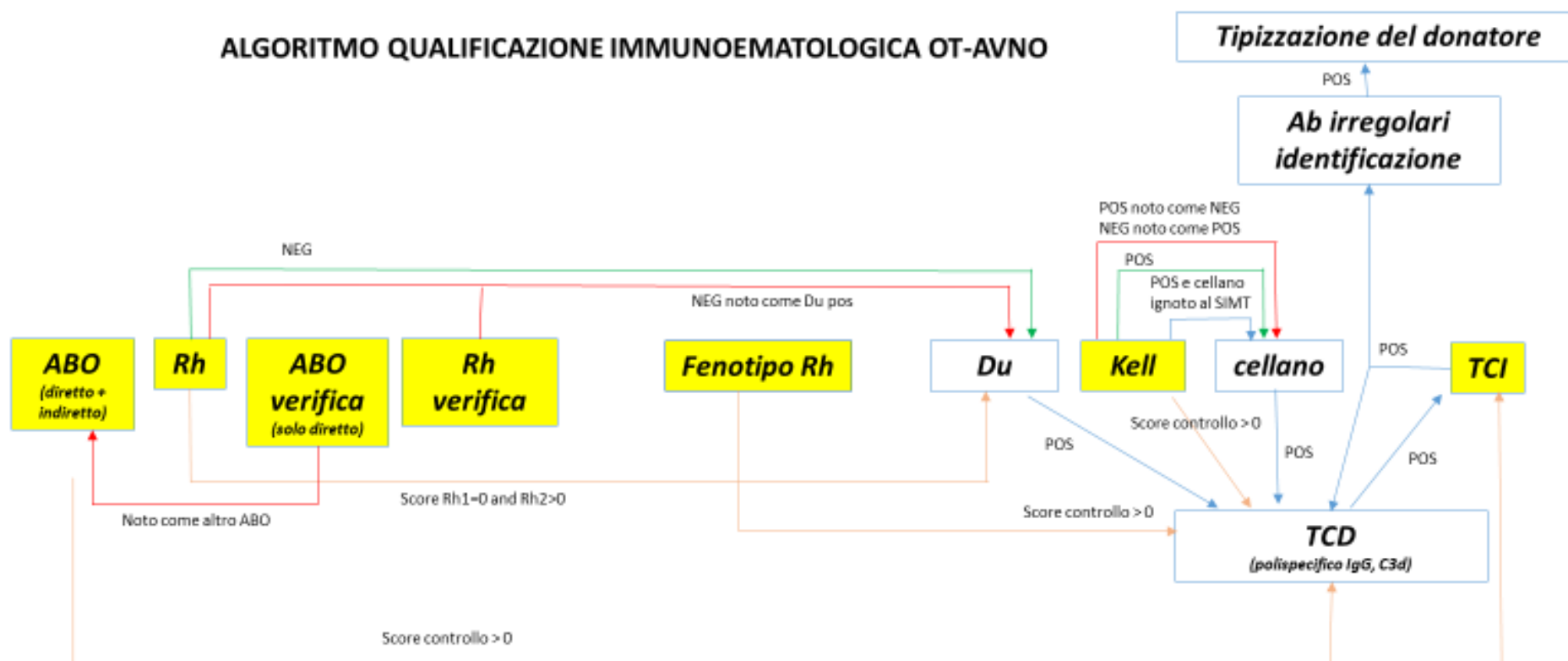
Figura 1.



La presenza di una rete mista di autoanalizzatori imponeva la disabilitazione della gestione strumentale dei test reflex per farli invece gestire ad un middleware unico ("J.Share", sviluppato da Zucchetti Centro Sistemi S.r.l.) che dialoghi tra il gestionale regionale del CQI ("J.CRS", pure sviluppato da Zucchetti Centro Sistemi S.r.l.) e gli autoanalizzatori.

Nel suo complesso, l'algoritmo del CQI era quello rappresentato di seguito:

Figura 2.



- Esame J.CRS richiedibile front-line in base a profili automatici definiti su TMM del SIMT
- Esame J.CRS reflex in caso di 1<sup>a</sup> donazione in quel SIMT (salta la visita da aspirante (da implementare)) o aspirante donatore
- Esame J.CRS reflex su ogni categoria di donatore
- Esame J.CRS reflex in caso di incongruenze con storico di quel SIMT
- Esame J.CRS reflex in caso di esami ricevuti da Innova

Per scelta interna, i test TCI venivano eseguiti su Innova, mentre i test Du venivano eseguiti solo su Galileo Neo.

Poiché l' "aggancio" dei 12 SIMT dell'AVNO al CQI dell'OT-AVNO è stato progressivo (non simultaneo), le rilevazioni sono state condotte a partire dalla data di completamento delle attività (4/1/2015) fino al 31/12/2015. Sono stati esclusi dalle analisi gli aspiranti donatori

### Risultati

Come evidenziato nel grafico a torta sotto riportato, nel periodo in studio sono stati evidenziati 492 donatori periodici con errori di vario tipo : oltre il 60% di essi coinvolgevano il fenotipo Rh, 15% l'antigene Rh/Du, 18% il Kell, e 4% il cellano. Dei 281 errori su fenotipo Rh (la cui frequenza variava molto tra i SIMT di AVNO), 131 erano clinicamente "pericolosi", riferendosi a donatori noti come omozigoti ma in realtà eterozigoti. Allo stesso modo degli 85 errori su Kell, 56 erano "pericolosi".

La tendenza nel tempo mostrava un andamento caratteristico dovuto alle seguenti fasi: iniziale picco di errori rilevati (80 al mese) dovuto all'aggancio progressivo del CQI ai vari SIMT, poi calo progressivo fino a 30 al mese, nuovo picco (40 al mese) dopo l'implementazione del nuovo algoritmo (doppia determinazione di ogni esame, con almeno una esecuzione su autoanalizzatore) e infine calo progressivo (meno di 10 al mese) dovuto all'esaurirsi nel tempo dei donatori non ancora riqualificati.

Figura 3.

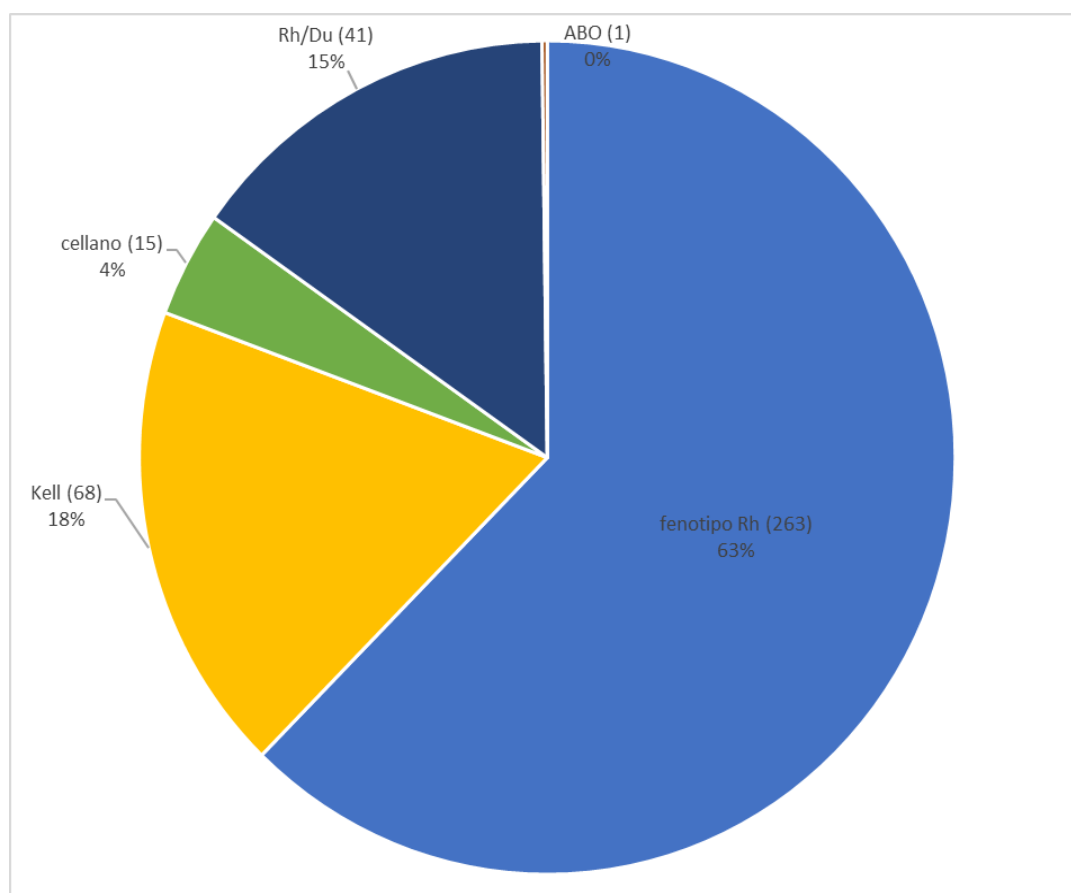
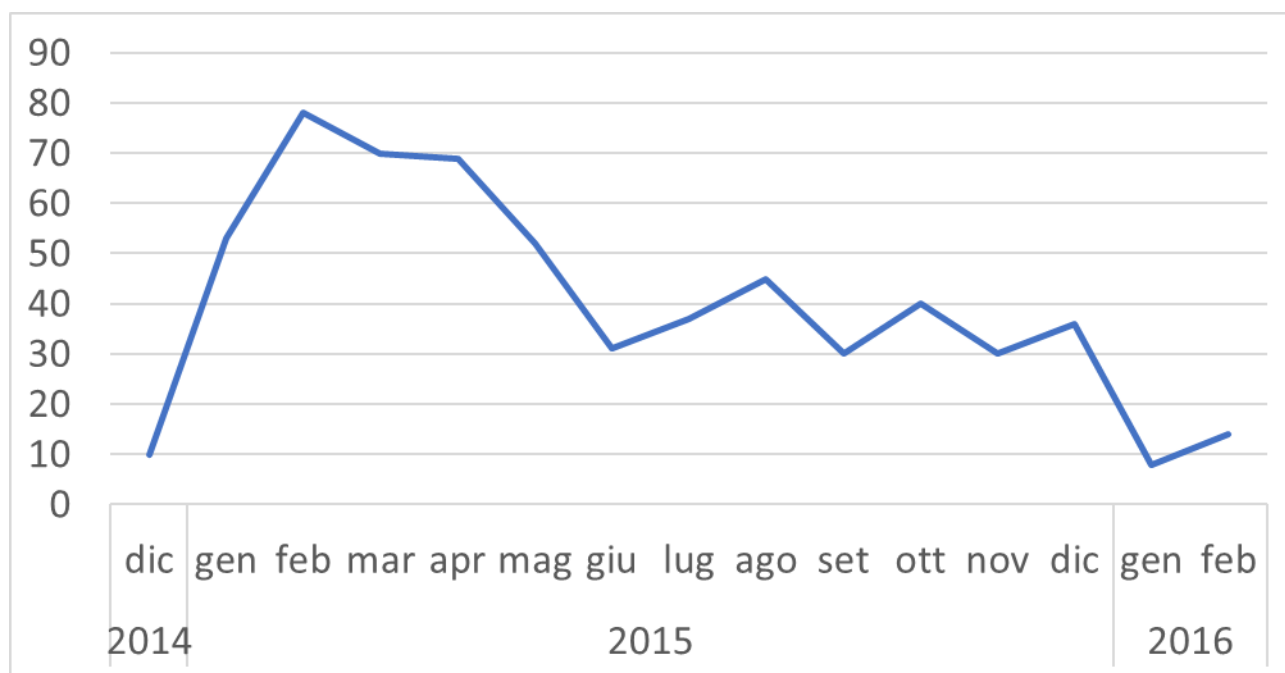


Figura 4. Tendenza nel tempo nella rilevazione delle incongruenze immunoematologiche.



## Conclusioni

Il presente studio dimostra che nel primo anno dopo il processo di accentramento delle attività CQI nei Poli di Lavorazione e Qualificazione Biologica è prevedibile la rilevazione di circa 500 errori per milione di abitanti serviti. L'imponente incidenza iniziale (quasi 80 errori rilevati al mese nella nostra esperienza) impone un'attenta riorganizzazione dell'algoritmo CQI.

Il processo di accentramento offre altresì un'occasione unica per l'implementazione di una omogeneità nazionale, sotto l'auspicabile egida del Centro Nazionale Sangue. Si raccomanda quindi l'istituzione di apposite e dettagliate Linee Guida.

Fondamentale per la buona riuscita della riqualificazione è l'automazione spinta, che consente non solo minor rischio clinico, ma anche consistenti risparmi in termini di risorse umane, sfruttando al massimo le peculiarità delle due piattaforme tecnologiche disponibili sul mercato (agglutinazione su colonna e su micropiastra).

Resta da definire l'opportunità di azioni di lookback sui riceventi potenzialmente immunizzati a seguito di trasfusione con unità da donatori mal tipizzati, visto il rischio di procurare allarme (e conseguenti azioni risarcitorie) nei riceventi e la scarsità di trattamenti disponibili in caso di immunizzazione. Si possono comunque riconoscere il diritto alla conoscenza da parte del paziente, ed il teorico vantaggio in caso di successive necessità trasfusionali, maggiore se in regime di urgenza.

**Ringraziamenti** : si ringraziano per la preziosa collaborazione :

- tutto il personale TSLB ed OTL dell'Officina Trasfusionale dell'Area Vasta Nord-Ovest
- tutti i Colleghi dei Servizi Trasfusionali dell'Area Vasta Nord-Ovest.
- Il personale delle Aziende MeSIS S.r.l. e Zucchetti Centro Sistemi S.r.l. per lo sviluppo dei sistemi gestionali informatici discussi

- Il personale delle Aziende OrthoClinical Diagnostics e Immucor per la formazione e l'assistenza all'uso degli autoanalizzatori

#### **Riferimenti bibliografici**

- D.M. n.69 del 2/11/2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"
- SIMTI. Standard di Medicina Trasfusionale. 2^ edizione, 2017
- EDQM. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 19^ edizione, 2017