



*Ministero della Salute*



Centro Nazionale Trapianti

***“PRESENTAZIONE DEI RISULTATI  
DELL’AUDIT  
SULLA SICUREZZA INFETTIVOLOGICA  
NEL PROCESSO  
DI DONAZIONE-TRAPIANTO”***

*Il ruolo dei laboratori ai fini della qualità e della sicurezza*

*Maria R. Capobianchi  
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “L. Spallanzani”*

*Roma, 16 febbraio 2012*

## Sommario

- Il punto sulle criticità emerse dall'Audit
- Limitazioni dei saggi di laboratorio
- Organizzazione del laboratorio trapianti nel Lazio
- Il laboratorio come parte integrante del processo trapianti

# IL PROGRAMMA SICUREZZA INFETTIVOLOGICA

## I Laboratori: Metodologia

REGIONE		DATA DELL'AUDIT
_____		____/____/____

REFERENTI DEL CRT/LABORATORIO PRESENTI ALL'AUDIT	MEMBRI DELLA COMMISSIONE AUDIT
1 _____	1 _____
2 _____	2 _____
3 _____	3 _____
4 _____	4 _____
5 _____	5 _____
6 _____	6 _____

**I. La struttura**

1.1	AZ. SAN. / AZ. OSP. UNIV.	
1.2	DIRETTORE DELLA STRUTTURA _____	RESPONSABILE/I DEL LABORATORIO (indicare in dettaglio i nominativi e le singole strutture) _____



Site Visit

Gennaio 2009  
Marzo 2010

Per ogni regione 2 centri  
✓ 33 Aziende Ospedaliere  
✓ 54 Laboratori

# QUESTIONARIO

## 1. La struttura

Tipologia, certificazione, personale, rapporti col CRT, formalizzazione della attività diagnostica su donatori

## 2. La sicurezza/Second Opinion

Conoscenza linee guida, conoscenza Second Opinion

## 3. Volume di attività

Attività di diagnostica microbiologica generale e su donatore, LIS

## 4. Procedure volte all'accettazione del campione

Modalità strutturata, responsabilità, valutazione qualità pre-analitica

## 5. Apparecchiature utilizzate per analisi sierologiche e molecolari

Tipologia dei test utilizzati, controllo reagenti, programma di manutenzione

## 6. Validazione dei risultati

Modalità e fasi della validazione, passaggio a LIS, gestione risultato inatteso, conservazione, comunicazione interna

## 7. Gestione della risposta

Trasmissione all'UO richiedente, al CRT, possibile allertamento in caso di rischio infettivologico, registrazione/documentazione

## 8. Sistemi di controllo della qualità

VEQ, controlli interni/esterni, azioni correttive

## 9. Gestione del rischio

Procedura/modalità di gestione del rischio clinico

## 10. Formazione

Formazione per gestione campione di donatore, piano formativo generale e specifico, verifica competenze

## Configurazione della struttura

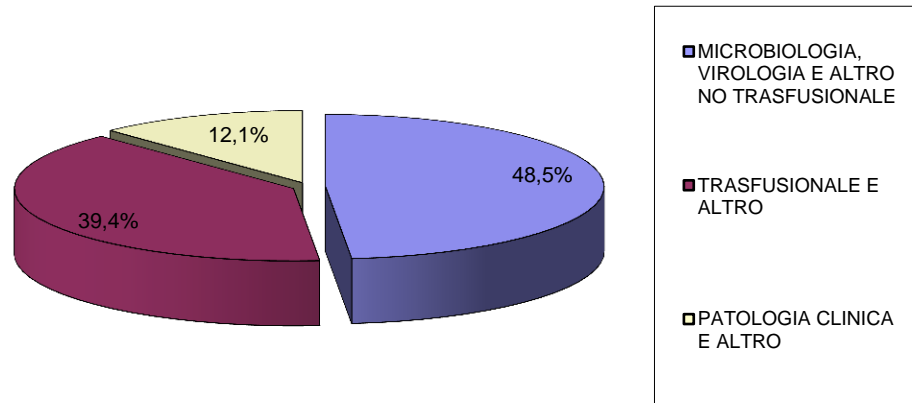
54 laboratori appartenenti a 33 Aziende Ospedaliere

23 afferenti alla disciplina di Microbiologia e Virologia

14 afferenti alla disciplina di Patologia Clinica

15 afferenti alla Medicina Trasfusionale

2 laboratori di tipo differenti





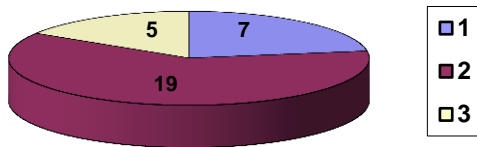
# Criticità

- Mancanza di un modello organizzativo di riferimento; coinvolgimento di laboratori assai diversificati per tipologia organizzativa e per tipo e livello di specializzazione professionale
- Attività di valutazione microbiologica del donatore suddivisa spesso in modo frammentario fra più laboratori, anche per test analitici dello stesso tipo
- Frequente impossibilità del laboratorio di confrontare la congruità dei risultati analitici con il quadro generale del donatore (70% dei laboratori non riceve notizie cliniche sul donatore)

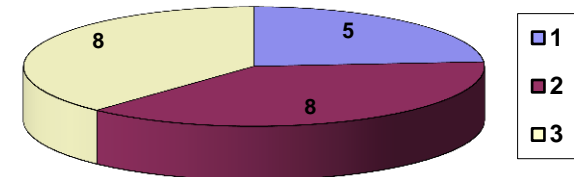
# Volume di attività

I laboratori coinvolti nel processo di validazione microbiologica dei donatori di organo/tessuti hanno prevalentemente volume di attività analitica generale e dedicata di livello medio

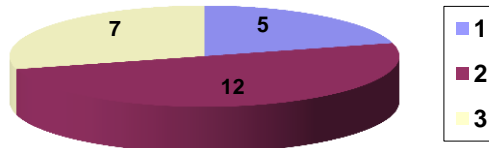
Attività di routine 2008 (n=31)  
Score Sierologia  
1 = < 50.000; 2 = 50.000-200.000; 3 = > 200.000



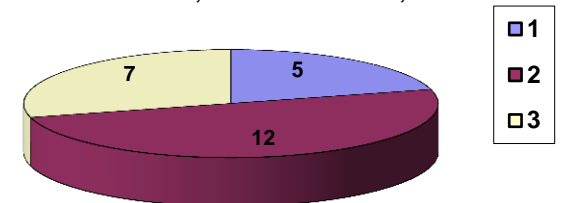
Attività per donatori 2008 (n=21)  
Score Sierologia  
1 = < 100; 2 = 100-500; 3 = > 500



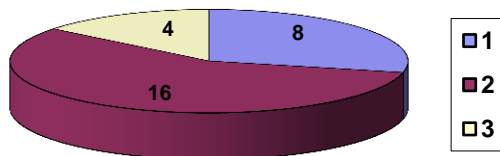
Attività di routine 2008 (n=24)  
Score Microbiologia  
1 = < 50.000; 2 = 50.000-200.000; 3 = > 200.000



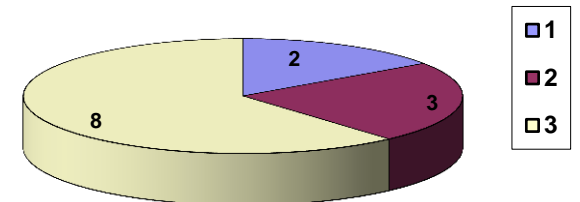
Attività di routine 2008 (n=24)  
Score Microbiologia  
1 = < 50.000; 2 = 50.000-200.000; 3 = > 200.000



Attività di routine 2008 (n=28)  
Score Molecolare  
1 = < 10.000; 2 = 10.000-50.000; 3 = > 50.000



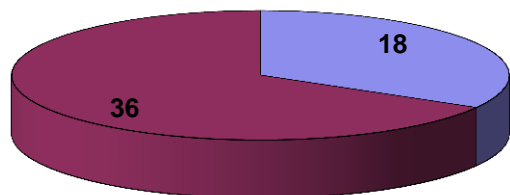
1 = < 10; 2 = 10-20; 3 = > 20



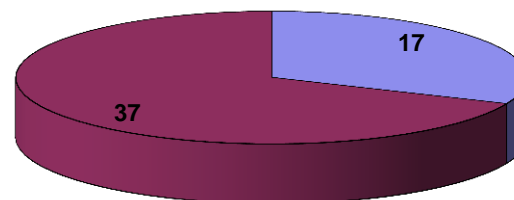


# Riconoscimento formale dell'attività svolta nell'ambito della sicurezza trapianti

1.6 E' presente l'atto formale del CRT di individua laboratorio



1.7 E' presente l'atto formale nel piano aziendale di definizione dell'attività di laboratorio



SI

NO

Criticità

Il ruolo del laboratorio nell'attività di validazione infettivologica dei donatori non ha un riconoscimento adeguato sia nella rete trapiantologica che all'interno delle strutture ospedaliere di appartenenza

## Gestione della qualità

Presenza e tipologia del sistema di qualità e dell'accreditamento

	<b>Certificazione ISO 9001- 2002</b>	<b>Certificazione ISO 9001-2002 e Accreditamento</b>	<b>Sistema interno di gestione della qualità</b>	<b>Sistema interno di gestione della qualità e accreditamento</b>	<b>NESSUN Sistema di gestione della qualità</b>
<b>N.</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>19</b>
<b>%</b>	<b>18.5%</b>	<b>24.1%</b>	<b>14.8%</b>	<b>7.4%</b>	<b>35.2%</b>

- 10% dei laboratori NON ha definito modalità specifiche di validazione dei risultati
- 15 % dei laboratori NON ha fasi plurime di validazione (tecnica, analitica, clinica)
- 10% dei laboratori NON ha un controllo congiunto tecnico-dirigente dei risultati
- 5% dei laboratori NON ha una modalità di comunicazione di problemi insorti durante l'esecuzione e la validazione dei test
- 24% dei laboratori NON ha un sistema di tracciabilità della validazione tecnica; 8% dei laboratori NON ha un sistema di tracciabilità della validazione “clinica”
- 15% dei laboratori NON ha un sistema informatico che permette il passaggio diretto dei risultati sul LIS
  - in alcuni di questi laboratori NON si ha un controllo della trascrizione dei risultati, né un controllo incrociato dei dati
- 25% dei laboratori NON ha una modalità predefinita di gestione dei risultati dubbi o inattesi

Criticità

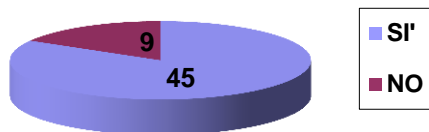
Necessità di innalzamento del livello qualitativo dei laboratori con sviluppo di procedure standardizzate di validazione, controllo e tracciabilità dei dati

# Gestione reagenti e strumenti

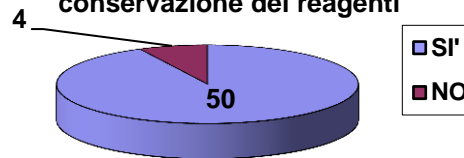
Dei 54 laboratori:

- 20% NON ha piano di manutenzione periodica degli strumenti
- 10% NON ha sistema di controllo della conservazione dei reagenti
- 35% NON ha un sistema di controllo della idoneità dei reagenti

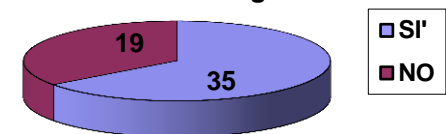
5.2 Esiste un piano di manutenzione periodica della strumentazione



5.4 Esiste un sistema di controllo della idonea conservazione dei reagenti



5.5 Esiste una procedura che preveda il controllo di idoneità dei reagenti



Criticità

Necessità di innalzamento del livello qualitativo dei laboratori con adozione di modelli organizzativi certificati

## Sommario

- Il punto sulle criticità emerse dall'Audit
- Limitazioni dei saggi di laboratorio
- Organizzazione del laboratorio trapianti nel Lazio
- Il laboratorio come parte integrante del processo trapianti



# Tempi di comunicazione



Ideale

Possibile

Eccessiva

< 3 h

3-6 h

> 6 h



< 4 h

4-8 h

> 8 h



< 6 h

6-10 h

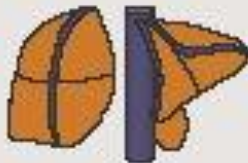
> 10 h



< 10 h

11-20 h

> 20 h



< 12 h

12-24 h

> 24 h



< 12 h

13-30 h

> 30 h

# Consider two aspects of screening assays

- **Detection**
  - Sensitivity - need to exclude risk
  - Specificity – donor shortage vs. false + assay
  - Timeliness – organ use in 4-24 hours
  - Cost (assays and personnel)
- **Communication (pre- & post-transplant)**
  - Speed - physicians determine risk/benefit
  - Accuracy of information
  - Data to correct people for timely intervention (Public Health + care providers)

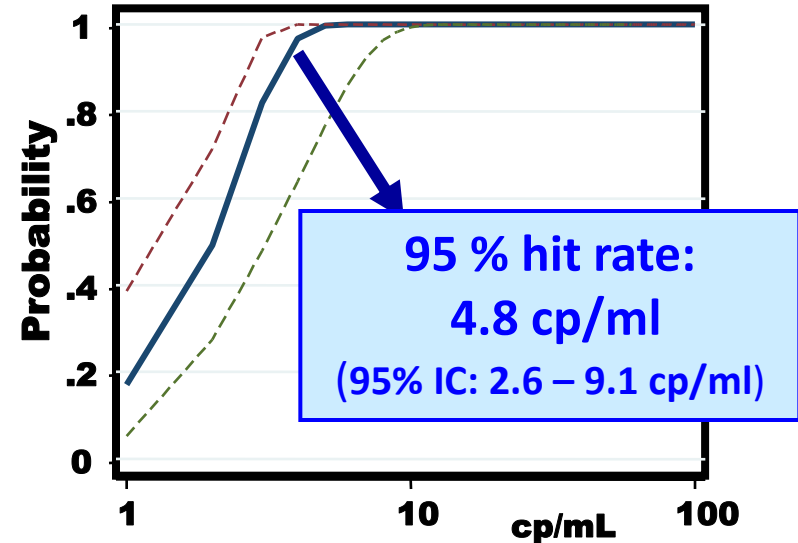
## Glossario

- Sensibilità: capacità di un test di identificare gli infetti
    - ✓ S. Analitica: Concentrazione dell'analita in cui il test risulta positivo nel 95% dei casi
  - Specificità: capacità di un test di individuare i veri negativi
  - Potere predittivo positivo (PPV): probabilità che un test positivo individui un vero positivo
  - Potere predittivo negativo (NPV): probabilità che un test negativo individui un vero negativo
  - PPV e PPN dipendono non solo da sensibilità e specificità, ma anche dalla prevalenza dell'infezione nella popolazione in esame
    - ✓ In una popolazione a bassa prevalenza il NPV è alto, mentre il PPV è basso
-



## Calcolo della sensibilità analitica: probit analysis

Concentration (cp/ml)	Number teestes	Number positive	% detected
64	9	9	100
32	9	9	100
8	9	9	100
4	8	6	75
2	9	3	33.3
1	9	3	33.3
0.5	9	0	0



### Sensibilità 4,8 cp/ml:

Il test ha:

- ✓ 95% di probabilità di essere positivo a 4.8 cp/ml
- ✓ 5% di probabilità di essere negativo a 4.8 cp/ml

# Specificità

N casi negativi	n. Test falsi positivi (%)	specificità (1-% falsi positivi)
1000	2 (0.20%)	99.8%

# Test di screening con 99.8% di specificità

Sensibilità 94-100%

## Positive Predictive Value of HIV Tests in Populations with Differing HIV Prevalence Example: Testing 1000 Persons

HIV Prevalence	True Positive (Number)	False Positive (Number)	Positive Predictive Value
10%	100	2	98%
5%	50	2	96%
2%	20	2	91%
1%	10	2	83%
0.5%	5	2	71%
0.2%	2	2	50%
0.1%	1	2	33%



## Sommario

- Il punto sulle criticità emerse dall'Audit
- Limitazioni dei saggi di laboratorio
- Organizzazione del laboratorio trapianti nel Lazio
- Il laboratorio come parte integrante del processo trapianti

Prima del 2009

Centro di Donazione



**Invio campioni biologici**

Laboratorio locale

Prima del 2009

Risultati Laboratorio locale



Centro di Donazione



Centro Regionale Trapianti

## Prima del 2009 Difficoltà

- Tempistica variabile
- Markers infettivologici in urgenza
- Esecuzione di tutti i test del pannello (inclusi i molecolari)

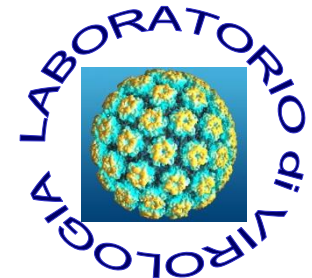
Marzo 2009

Convenzione CRT – Lazio / I.N.M.I. L.Spallanzani



Centralizzazione esami infettivologici

- Dirigente + tecnico urgenze disponibile h24
- n. telefono dedicato







# U.O. Virologia - INMI Spallanzani

## Laboratorio di Riferimento Regionale



per la sicurezza infettivologica nei trapianti

- ✓ Ab anti HIV 1,2 ed Ag p24
- ✓ Ab anti HCV
- ✓ HBsAg - HBcAb
- ✓ IgG, IgM anti HDV; HDV Ag
- ✓ TPHA/VDRL
- ✓ Ab anti CMV\*
- ✓ Ab anti VZV\*
- ✓ Ab anti HSV 1-2\*
- ✓ Ab anti EBV (IgG VCA, EA, EBNA)\*

Esami per definire  
il livello di rischio  
del donatore

\* si possono eseguire anche dopo il trapianto

**Possibile fase finestra sierologica**  
(anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio)

- HIV-RNA e/o
- HCV-RNA e/o
- HBV-DNA



## Se la valutazione clinico-epidemiologica lo richiede

- ❖ **WNV RNA, IgG ed IgM**
- ❖ **Influenza RNA**
- ❖ **CHIK RNA, IgG ed IgM**
- ❖ **Ab anti HTLV-I/II**
- ❖ **Ab anti HHV-8**
- ❖ **Ab anti Parvo B19, B19 DNA**
- ❖ **Altro.....**



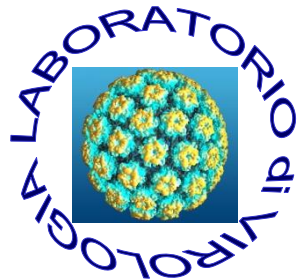
**Per definire il livello  
di rischio  
del donatore  
in particolari situazioni**

Centro di Donazione



**Invio campioni biologici**

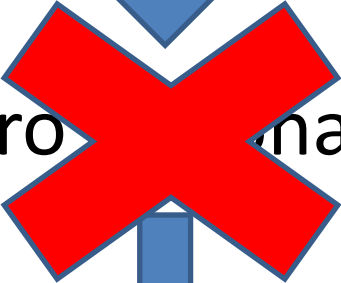
Laboratorio di Virologia I.N.M.I. – L. Spallanzani



*Istituto Nazionale per le Malattie Infettive  
"L. Spallanzani" IRCCS*

Risultati Laboratorio



Centro  nazione



Centro Regionale Trapianti

## Tempi di esecuzione concordati

Sierologia standard  2 ore

Esami biomolecolari  5 ore

Protocollo di comunicazione definito

GEDON System .it

◀ ○○○ clicca sul logo

**Abruzzo**  
**Basilicata**  
**Calabria**  
**Campania**  
**Lazio**  
**Molise**  
**Sardegna**  
**Sicilia**  
**Umbria**

Link Utili

powered by TRACCIA

**Centro di Donazione**





**Esami Ematochimici (dal 20/09/2001 al 20/09/2002)**

Modello... **Markers infettivologici**

Esami singoli...

Informazioni sugli esiti

Data e ora 23/02/2002 08:51:08

Laboratorio Interno

Visualizza informazioni aggiuntive

Cambia unità di misura...

Cambia paziente...

	23/02/2002
HBsAg	Negativo
HBeAg	Negativo
HBsAb	Positivo
HBsAb - Titolo (U.A.)	109
HBcAb	Negativo
HBcAb - IgM	
HBV-DNA	

*Ultimo Aggiornamento*

Data 24/07/2002 08.52

Utente valeri (valeri maurizio)

Visione quadro clinico e di laboratorio

Inserimento esami su Gedon



Condivisione con:

- Centri di Donazione
- Centri di Trapianto



## Vantaggi

- H 24
- Responsabilità pre-definite
- Protocolli condivisi
  - tempistica, gestione casi dubbi, ev. approfondimenti
- Uniformità di valutazione
- Tracciabilità completa
- Comunicazione diretta Laboratorio-CRT
- Valutazione congiunta situazioni problematiche
- Rapporto fiduciario
- Il team del centro donazione può dedicarsi totalmente al donatore

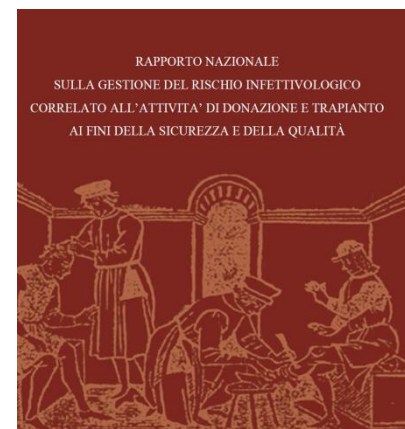


## Sommario

- Il punto sulle criticità emerse dall'Audit
- Limitazioni dei saggi di laboratorio
- Esempi di situazioni complesse
- Organizzazione del laboratorio trapianti nel Lazio
- Il laboratorio come parte integrante del processo trapianti

# Conclusioni.....

- Rivalutazione del ruolo del laboratorio nel processo di “validazione infettivologica” del donatore di organi/tessuti e aumento della consapevolezza di tale ruolo da parte dei laboratoristi coinvolti
- Adozione di modelli organizzativi che riducano (aboliscano) la frammentazione dell’attività di laboratorio dedicata alla valutazione del donatore di organi/tessuti
- Aumento dell’expertise microbiologica del personale di laboratorio coinvolto
- Valutazione (scelta) della tipologia di test da adottare per l’analisi microbiologica/ virologica per il rischio infettivologico dei donatori di organi/tessuti
- Aumento degli standard qualitativi (formali e sostanziali)
- Adozione di procedure che aumentino il controllo e la tracciabilità dei risultati di laboratorio connessi alla valutazione del donatore
- Formazione professionale e aggiornamento tecnico-scientifico



# Rete di sicurezza



**Centro Sicurezza Infettivologica**



**Centri Regionali di Riferimento**



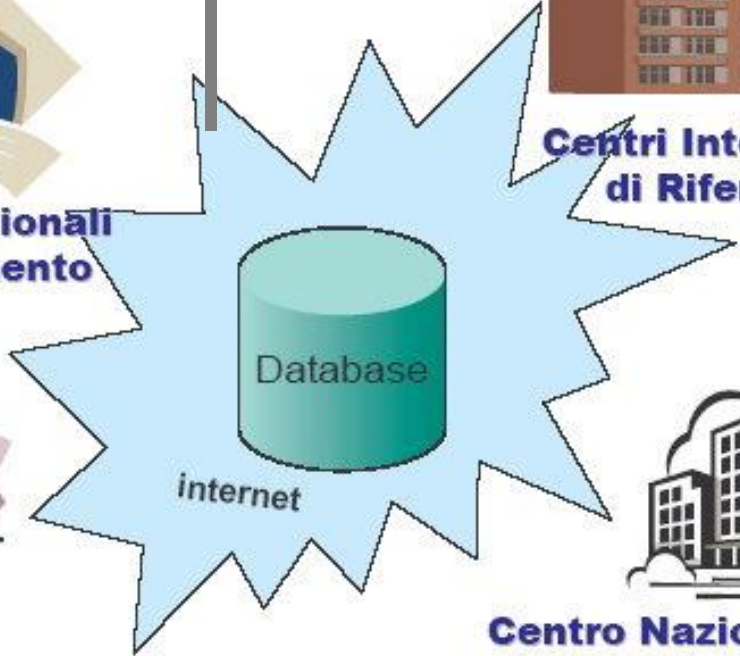
**Centri Interregionali di Riferimento**



**BIOBANCA**



**Esperti**



**Database**  
**internet**



**Centro Nazionale Trapianti Istituto Superiore di Sanità**

## *Il ruolo dei laboratori ai fini della qualità e della sicurezza*

Grazie a:

- Pier Giulio Conaldi Laboratorio di Patologia Clinica, Microbiologia e Virologia, ISMETT, Palermo
- Giovanni Gesu Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
- Tiziana Lazzarotto Laboratorio di Microbiologia, AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

*Roma, 16 febbraio 2012*