

Rapporto dell'OMS sulla valutazione del programma nazionale trapianti in Italia (gennaio 2008)

RIASSUNTO

Dopo la trasmissione del virus HIV in tre riceventi in Toscana (Firenze) nel 2007, le autorità sanitarie hanno richiesto all'Organizzazione Mondiale della Sanità Europa – (OMS, Europa) di effettuare un audit dei programmi italiani per i trapianti di organi e tessuti. Successivamente a questa richiesta e in collaborazione con il programma dedicato dell'OMS centrale, un esperto internazionale, il Professor Jay Fishman è stato identificato per effettuare questo audit e scriverne un rapporto. Durante la sua missione di 4 giorni dal 17 al 21 dicembre 2007, tre centri sono stati visitati (CNT Roma, centro interregionale di Bologna e il centro regionale di Firenze) e sono stati analizzate le linee guida attuali e l'organizzazione completa del sistema. Come accade per molti servizi legati al trapianto, alcuni problemi sono emersi a causa di un aumento nel numero dei centri che effettuano trapianti d'organo e del numero e del successo del trapianto di organi e tessuti. La centralizzazione a livello nazionale è stato un grande avanzamento nel processo per migliorare il trapianto d'organi in Italia. Il sistema si contraddistingue per la presenza di personale altamente qualificato che si dedica al benessere di chi ha ricevuto un trapianto.

Parole chiave

Audit, programma trapianto, sicurezza, qualità.

OMS report on evaluation of Italian national transplantation programme (January 2008)

SUMMARY

Following transmission of HIV to three blood recipients in the Tuscany Region (Florence) in 2007, the Italian health authorities requested the World Health Organization Regional Office for Europe (WHO Europe) to undertake a review of the Italian programmes for organ and tissue transplantation. Subsequent to this request and in collaboration with the World Health Organization Headquarters dedicated programme, an international expert in the person of Professor Jay Fishman was identified to carry out and report on this review. During his 4-day mission 17 to 21 December 2007, three sites were visited (CNT Rome, interregional centre Bologna and regional centre Florence), and the current guidelines and overall organization of the system were studied. As for many transplantation services, certain problems have emerged as a result of an increase in the number of centres performing organ transplants and in the number and success of organ and tissue transplantation. The national centralization of the transplant system was a great advance for the process of improving organ transplantation in Italy. Many individuals highly expert and committed to the well being of transplant recipients distinguish the system.

Key words

Inspection, transplant programme, safety, quality.

Jay A. Fishman

Transplant Infectious Disease and Compromised Host Program, Infectious Disease Division, Massachusetts General Hospital

● **Premessa**

Si riportano di seguito alcune osservazioni emerse in termini di assicurazione della sicurezza degli organi e tessuti.

Risorse Umane

1. Didattica e training

- Ogni soggetto deve conoscere l'importanza del proprio ruolo nel successo del processo del trapianto, in particolare le persone coinvolte nei test di laboratorio, i chirurghi, i medici e i coordinatori.
- Devono essere fissati standard per la formazione dei chirurghi nell'effettuare trapianto e dei coordinatori nel procurement. Il personale del coordinamento e quello chirurgico, che si occupano del donatore, devono avere un'esperienza nell'escludere tumori maligni per quanto possibile attraverso l'esame obiettivo.
- Il training continuo degli specialisti del settore deve essere specificato e documentato.
- Ogni centro e regione deve sponsorizzare regolari incontri sulla morbosità e la mortalità dei trapiantati e mantenere un registro dei partecipanti e delle discussioni e dei cambiamenti sviluppati soprattutto come conseguenza di eventi avversi.

2. Coordinatori al trapianto

A livello regionale e interregionale i soggetti che svolgono la funzione di coordinatori al trapianto devono avere tempo dedicato sufficiente e formazione adeguata da dedicare all'attenzione necessaria per assicurare il rispetto delle linee guida locali e nazionali.

Sicurezza e qualità

1. Protocolli e procedure

Molti centri non hanno o non seguono protocolli scritti per ogni aspetto del trapianto come previsto dalle disposizioni nazionali. Questo deve essere corretto e gli standard e il loro rispetto devono essere analizzati annualmente come condizione della certificazione.

2. Laboratori

- Gli standard nazionali (linee guida) esistono per lo screening microbiologico dei donatori di organi e tessuti. I laboratori clinici (inclusi quelli di microbiologia, patologia e immunologia/HLA) devono essere accreditati a livello nazionale. Per assicurare la sicurezza, è necessario effettuare la valutazione e la certificazione periodica dei laboratori clinici e la certificazione del personale tecnico che effettua test di screening.
- I test devono essere standardizzati il più possibile dal punto di vista tecnico.
- La refertazione dei test e il trattamento dei campioni devono essere automatizzati il più possibile.

- In ogni regione deve essere presente un nucleo di laboratori selezionati che effettuino test speciali (per esempio molecolari, test di patologia speciale). Più di un laboratorio dovrebbe essere disponibile per questi test. Questi laboratori devono essere coordinati a livello nazionale per una flessibilità in termini di ottimizzazione di protocolli e anche per lo sviluppo di nuovi paradigmi di test in base alle necessità (per es. malattia di Chagas, virus Chikungunya).
- Le considerazioni devono essere fatte sviluppando un bioconservatorio per il sangue, cellule e tessuti del donatore soprattutto visto che viene incoraggiato a livello nazionale l'utilizzo del donatore a rischio aumentato.

3. Gestione dei dati

- I dati devono essere condivisi tra le strutture che si occupano dei test su tessuti, sangue e organi per assicurare la comunicazione di nuovi focolai epidemici che possano incidere sui trapiantati e sulla popolazione in generale.
- Bisogna provvedere all'analisi dei dati degli esiti locali (centro e regione) e nazionali su base annuale.
- I dati sulla qualità e sicurezza dovrebbero essere disponibili a chi fornisce le cure mediche, ai pazienti potenziali e alle loro famiglie, e al pubblico in generale. Questo è un incentivo per i centri trapianto a migliorare i risultati.

Strategie di miglioramento

- Il questionario sul donatore per le famiglie dei donatori dovrebbe essere migliorato per includere domande che si sovrappongano e che richiedano una risposta aperta più che un elenco di domande a risposta chiusa. L'attuale questionario non è abbastanza dettagliato.
- La "second opinion" ha fornito un servizio importante alla comunità trapiantologica. Il sistema è troppo dipendente dai 4 esperti di malattie infettive e anatomia patologica che includono il direttore. Un programma di training (che può essere supportato dagli attuali esperti della second opinion) dovrebbe essere sviluppato così che l'expertise di anatomia patologica e malattie infettive venga condivisa a livello nazionale, e fornita in ogni centro medico universitario. Rendere possibile la condivisione di informazioni aggiornate con altri professionisti che si occupino o meno di trapianti aumenterà ulteriormente la qualità della cura a livello locale, regionale e nazionale.
- Creare programmi nazionali periodici di revisione, che includano l'accreditamento periodico delle strutture dedicate, dovrebbe aumentare l'aderenza alle linee guida già esistenti e aumentare l'attuazione di protocolli standardizzati riguardanti ogni aspetto del processo di trapianto.
- Attenzione dovrebbe essere dedicata a stabilire un sistema nazionale di allocazione di tutti i tipi di organo basato sull'urgenza di protocolli nazionali.

- Il governo italiano dovrebbe considerare il patrocinio di programmi di ricerca di base e clinica nel trapianto di organi e tessuti.

• **Introduzione**

Il successo del trapianto allogenico – cellule, tessuti, occhi (cornea) e organi vascolarizzati tra esseri umani – è un riflesso degli avanzamenti tecnologici nella chirurgia e in campo farmaceutico. Questo include sia agenti immunosoppressori, che prevengono e curano il rigetto d'organo, sia agenti antimicrobici usati nella profilassi e per il trattamento di infezioni opportunistiche. Di contrasto, l'immunosoppressione sempre più efficace ha la capacità di prevenire efficacemente il rigetto degli organi trapiantati con il rischio che i riceventi diventino vulnerabili ad una serie di potenziali agenti microbici derivati dal donatore o dal ricevente stesso o da altre esposizioni epidemiologiche. L'immunosoppressione permette agli organismi a bassa virulenza nativa o che necessitano di un vettore unico per la trasmissione di superare le difese dell'ospite per infettare il ricevente immunosoppresso.

Come risultato, i riceventi trapiantati sono “sentinelle” per l'infezione da un punto di vista epidemiologico. Le infezioni in questi ospiti non solo sono più comuni, ma sono anche più gravi, più rischiose per la vita, rispetto ad individui con un sistema immunitario normale. Perciò la trasmissione nel trapianto allogenico comporta malattie più nel caso del ricevente d'organi che in quello del ricevente di tessuti o cornea. Questi eventi sono rari e perciò i test di laboratorio sono la protezione migliore, secondo il giudizio clinico dei medici.

Alcune infezioni nel donatore precludono generalmente la donazione degli organi (per es. sepsi non curata, infezione in corso da HIV o dal virus West Nile) mentre altri donatori sono valutati sullo status di urgenza del ricevente e della disponibilità di terapie antimicrobiche efficaci. Lo screening di routine del donatore generalmente si basa sulla ricerca di un gruppo limitato di test anticorpali su siero per infezioni comuni più che test molecolari più sensibili. Entrambi i tipi di test sono utili nello screening. Poiché la siero-conversione può non verificarsi durante infezioni acute, alcune infezioni in atto non sono rilevate dai test sierologici durante il “periodo finestra” prima della siero-conversione. Questo periodo è più breve per i test basati sull'acido nucleico (NAT) rispetto a quello per i test basati sugli anticorpi. I test basati sugli antigeni avranno un'utilità basata sull'intensità della risposta anticorpale. I test NAT possono essere resi “non risolutivi” in campioni post-mortem o emolizzati. Risultati “falsi positivi” causano lo scarto di organi potenzialmente utili per il trapianto. È quindi essenziale che ai laboratori che effettuano i test sia richiesto di adeguarsi a standard per la performance dei test, che effettuino il monitoraggio continuo per la sensibilità e la specificità di ogni test, e siano sottoposti ad una valutazione/accredimento periodici da auditor esterni. Le strategie attuali di screening hanno due obiettivi: escludere infezioni attive ed individuare il ri-

schio di trasmissione di infezioni dovuto a particolari combinazioni donatore-ricevente come base della profilassi post-trapianto. Lo screening del donatore include diverse fasi di valutazione tra le quali l'anamnesi sociale e medica resa disponibile dai parenti o conoscenti del donatore. La storia epidemiologica del donatore può suggerire ulteriori strategie di test enfatizzando l'importanza dei questionari sociali e medici. Possono essere utilizzate le colture ottenute dai campioni di sangue e urine, dati di sensibilità come lo screening per esposizioni distanti (PPD, Istoplasma, Strongyloides) e sierologie per il toxoplasma e VDRL. Le sierologie virali (citomegalovirus – CMV, il virus Epstein Barr – EBV, herpes simplex – HSV, varicella zoster – VZV, l'anticorpo contro l'antigene di superficie [agS] del virus epatite B – HBV, o contro il core antigen) sono utilizzati per identificare il rischio di infezioni e terapie post-trapianto. Molti test sierologici, benché utili, mancano di sensibilità e specificità fornite dei test molecolari HIV, HCV, HBV, HTLV, virus West Nile e LCMV. L'uso di organi da alcune tipologie di individui è stato escluso precedentemente sulla base della mancanza di terapie per questi agenti patogeni (per es. per HBV e HIV). Tuttavia, queste linee guida sono in corso di revisione.

Lo screening del donatore per il trapianto è in ogni caso limitato dalla tecnologia disponibile e dal tempo a disposizione, entro il quale gli organi del donatore devono essere utilizzati.

● **Descrizione della visita**

La missione si è svolta dal 17 al 21 dicembre 2007, allo scopo di valutare le misure di sicurezza in essere nella Rete Nazionale Trapianti come indicatore della “vulnerabilità” del sistema di fronte a errori che pregiudicano la cura del paziente. È stata effettuata a cura dell'Ufficio Regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) su richiesta delle autorità sanitarie italiane, a seguito della trasmissione di virus HIV a tre riceventi nella Regione Toscana (Firenze) nel 2007.

L'analisi, che è stata svolta da un esperto internazionale identificato dall'OMS, è stata incentrata sulle linee guida emanate dal Centro Nazionale Trapianti (CNT), sulla coerenza della rete trapianti esistente in base ai risultati di un sondaggio nazionale dedicato, su incontri con esperti e visite a centri selezionati (la sede di Roma del CNT, il centro interregionale di Bologna e il centro regionale di Firenze).

Background

La realizzazione della Rete Nazionale dei Trapianti coordinata dal CNT rappresenta un programma di grande successo (eccellente) che fornisce organi solidi e tessuti al sistema sanitario italiano. Al suo interno numerosi professionisti sono altamente impegnati nel trapianto e svolgono un eccellente servizio in modo volontario.

La rete era inizialmente basata su accordi regionali di centri medici universitari e grandi centri clinici con liste di attesa e sistemi di allocazione che variavano in una certa misura tra tre grandi reti interregionali. Medici esperti svolgono il coordinamento locale su base volontaria: sono in genere anestesisti, medici di terapia intensiva, nefrologi, chirurghi o immunologi e mettono in contatto i centri trapianto con i potenziali donatori e le loro famiglie e servono a segnalare i donatori disponibili ai centri regionali.

I centri regionali gestiscono le liste d'attesa, i prelievi di organi e tessuti, coordinano lo screening del donatore, gestiscono i rapporti con i centri di trapianto e i centri interregionali. I centri regionali possono anche fornire e monitorare programmi di formazione per il loro personale e possono non avere un ufficio centrale dedicato.

I centri interregionali svolgono molte delle stesse funzioni, ma possono gestire liste d'attesa per le tre strutture sovregionali e possono stabilire programmi di formazione e attività di promozione della donazione degli organi. La valutazione di idoneità del donatore è coordinata a livello interregionale; lo screening spesso include i test microbiologici e altri svolti da molti diversi laboratori, servizi anatomopatologici e centri amministrativi.

Sulla base della recente legislazione, il sistema sanitario italiano è basato sulla regionalizzazione delle cure sanitarie, suggerendo l'ipotesi che nel tempo il ruolo dei centri interregionali possa rientrare in quello delle organizzazioni nazionale e regionali.

L'introduzione di un programma nazionale assicura una uniformità significativa delle regole di sicurezza, sebbene i sistemi di allocazione e gli screening di laboratorio utilizzati dai centri interregionali e regionali varino. Esistono attualmente linee guida per "Prelievo, lavorazione e distribuzione di tessuti a scopo di trapianto" (19/06/07). Le linee guida europee sono incorporate nelle linee guida esistenti definite dal CNT. Tutti i tessuti e organi di ogni donatore (con un unico numero di identificazione del donatore) sono rintracciabili attraverso una rete informatica nazionale altamente integrata e mantenuta che traccia ogni tessuto di un donatore ad uno specifico ricevente. Tale sistema informativo viene anche utilizzato per analizzare gli esiti di ogni trapianto.

I dati degli esiti sono forniti su base regolare al data base nazionale: tali dati sono spesso disponibili nel database del CNT prima che negli uffici interregionali. L'analisi di questi dati non è stata finora utilizzata per incrementare la letteratura medica o per cercare margini di miglioramento a livello di rete nazionale o a livello locale, benché molti singoli operatori vorrebbero svolgere tale analisi.

La Consulta Nazionale per i trapianti ha sede in Roma ed è composta dal Direttore del CNT, dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, dai coordinatori regionali e interregionali e da tre esperti clinici di donazione e trapianto.

Insieme al Centro Nazionale, alla Consulta e alle linee guida nazionali per la sicurezza e idoneità del donatore, è stato inoltre sviluppato un

inedito programma di “second opinion”. Tale programma fornisce un supporto telefonico h 24 per tutti i programmi di trapianto in Italia e include un meccanismo per risolvere i conflitti amministrativi e i dubbi consentendo a tutti di avere accesso (secondo protocolli definiti) ad un esperto di malattie infettive, uno di anatomia patologica e a un medico-legale. Singoli esperti nominati dal CNT sono utilizzabili per il sistema senza supporto finanziario definito. Questi soggetti sono forniti di telefono satellitare quando operano fuori dall'Italia.

Il sistema non prevede finora la formazione di altri esperti in questi settori o l'assunzione di altri esperti che condividano questa responsabilità. Di conseguenza il sistema riflette gli input di un piccolo numero di individui, ancorché esperti di talento. La sicurezza del paziente sarebbe migliorata dalla diffusione della loro expertise nel sistema. Inoltre, può essere il caso che più soggetti (chirurghi, coordinatori) debbano comprendere il processo di valutazione del donatore e il significato dei diversi test.

Tale analisi dovrebbe essere inquadrata nel contesto di una “opportunità transizionale” – un sistema che va incrementando la professionalità e la centralizzazione di funzioni. Inoltre, il ruolo del sistema trapianti andrebbe visto nel contesto più ampio degli orientamenti futuri del Sistema Sanitario Nazionale Italiano.

● **Analisi delle linee guida CNT**

Le caratteristiche univoche del sistema CNT includono il coordinamento e l'allocazione di tutti i tessuti così come degli organi. La valutazione dei donatori nel trapianto di tessuti viene svolta sulla base degli standard della Food and Drug Administration americana e per gli organi secondo le linee guida utilizzate in generale per il procurement degli organi. La necessità dell'eccellenza nei test di laboratorio viene resa ancora più necessaria dalle condizioni mediche di molti donatori in cui si può verificare l'emolisi post mortem e il deterioramento dei campioni. I test di screening del donatore devono essere svolti con tempismo e grande accuratezza. Le analisi devono essere standardizzate e guidate da protocolli.

L'analisi delle linee guida del CNT ha identificato alcuni punti di debolezza del sistema da prendere in esame, elencati più avanti. Bisogna tuttavia dire che tali carenze nel monitoraggio non sono specifiche del sistema italiano.

● **Performance dei laboratori**

Esistono molti laboratori coinvolti nello screening dei donatori a livello regionale e nazionale (microbiologia e anatomia patologica), senza una reale standardizzazione dei test (analisi, procedure e formazione tecnica) introducendo così il rischio dell'“errore analitico”. I laboratori utilizzano vari standard interni, che non sono armonizzati a livello nazionale.

Non esiste un'autorità uniforme per la certificazione clinica dei laboratori, mentre molti laboratori sono certificati dall'esterno su una base *ad hoc*. Un sistema nazionale deve includere sia programmi di certificazione dei laboratori, sia programmi di formazione per i laboratori e i tecnici.

I test di screening dei donatori di organi e tessuti sono svolti, per la maggior parte, separatamente. È essenziale che i dati di laboratorio vengano comunicati tra questi canali.

- Considerare lo sviluppo di un sistema di certificazione nazionale per i laboratori clinici.
- Svolgere corsi di formazione e mantenimento delle capacità e programmi di certificazione per il personale tecnico.
- Fornire incentivi per educazione continua del personale tecnico.

• **Strategie per i test**

La progettazione del sistema deve tenere conto della flessibilità in termini di paradigma di analisi ed esigenze delle diverse regioni. Un comitato di sicurezza di esperti di malattie infettive potrebbe determinare il migliore sistema di analisi per tali problemi.

Il sistema deve compensare la frequenza dell'Herpes Virus 8 (HHV8) nel Sud Italia, così come il rischio che si sviluppi il Sarcoma di Kaposi nei riceventi. Per l'HHV8 i test dovrebbero essere fatti su base sierologica, poiché la maggior parte dei test ad acido nucleico non sono abbastanza sensibili per rilevare un livello di infezione scarso o latente.

Inoltre, se un nuovo patogeno (per es. i virus di West Nile o Chikungunya) facesse la sua comparsa in Italia (come è già avvenuto nel caso della Chikungunya), il sistema di analisi dovrebbe essere in grado di richiedere e svolgere test ad alta sensibilità per questi virus con tempestività. Tale osservazione riveste crescente importanza con cambiamento dei modelli di immigrazione (per es. malaria, morbo di Chagas, Dengue, leishmaniosi).

Il test di amplificazione degli acidi nucleici (NAT) viene attualmente effettuato per i donatori a rischio aumentato basato sulla storia comportamentale/sociale o medica – per HCV, HIV, HBV. I test NAT sono standardizzati in modo incompleto in termini di caratteristiche della performance e di uso. Se il pool dei donatori viene ampliato, questi test dovranno essere svolti più frequentemente, e in modo più vantaggioso, in un numero più piccolo di laboratori in ogni regione.

Bisogna considerare che il NAT non è infallibile e ha un "periodo finestra" (test falso negativo) che va da 3 giorni a 2 settimane per la maggior parte dei patogeni.

- Considerare lo sviluppo di un sistema nazionale che risponda alle necessità di analisi regionali.
- Supportare l'introduzione di procedure di analisi standardizzate e algoritmi di testing.
- Svolgere formazione e programmi di certificazione per il personale tecnico.

● **Selezione del donatore**

Questionario sullo screening del donatore – le domande di routine sono una semplice check list, che può richiedere adattamenti al singolo donatore/alla famiglia, con domande più approfondite alle famiglie del donatore in modo routinario.

Donatori ad alto rischio. Il progetto del CNT di utilizzare organi da donatori ad alto rischio richiede affidabilità dei test microbiologici e standardizzazione dell'istopatologia dei tumori (classificazione OMS: criteri 3/1/05) oltre agli attuali standard. I protocolli attuali esistono per tutti i maggiori gruppi di rischio di donatori sieropositivi e infetti (2003).

Il sistema ha iniziato ad utilizzare donatori a rischio aumentato per riceventi urgenti con un consenso informato (modulo di consenso nazionale) in due momenti (all'iscrizione in lista e al momento dell'offerta). Questo richiede lo stoccaggio abituale di campioni di riferimento dei sieri (biobanca nazionale) per future indagini epidemiologiche e per un riesame routinario del primo gruppo di riceventi (per es. i primi 100) per possibili HIV/HCV a intervalli regolari e per sindromi cliniche non definite.

Tessuti vascolari (vasi arteriosi). Questi sono in genere regolati e considerati come tessuti piuttosto che organi, anche se comunque i vasi sanguigni trasportano cellule vitali e pertanto determinano lo stesso rischio per il ricevente di un organo intero. Dovrebbero essere regolati come gli organi oppure scartati quando non vengono utilizzati per il ricevente iniziale organi provenienti dallo stesso donatore.

- Migliorare il questionario del donatore con domande aggiuntive sui possibili fattori di rischio per esposizione a infezioni o a tumori.
- Creare una banca nazionale per i campioni di riferimento dei sieri in riferimento agli organi da donatori ad alto rischio.
- Rivalutare i regolamenti riguardanti i tessuti vascolari per regolamentarli come gli organi.

● **Indagini**

Epidemiologia. Lo stoccaggio dei campioni di siero e cellule del donatore dovrebbe essere fatto in un archivio separato per esigenze di indagini future (per es. una sindrome insolita nel ricevente). Questo andrebbe coordinato attraverso l'informatica, su basi cliniche e di ricerca con il Centro Italiano di Malattie Infettive. Garantisce anche il sistema CNT da possibile trasmissione di malattie derivate dal donatore.

“Innesco” delle indagini. Esiste un sistema che definisce una serie di scenari clinici nel trapianto di tessuti che richiede indagini sugli eventi avversi. Nel trapianto di organi tale sistema ha anche bisogno di migliorare la sorveglianza e fornire una matrice di rischio per ogni evento. Gli eventi riportati e sottoposti a indagine da una “autorità competente”. Non è chiaro quale sia il lasso temporale per riportare tali eventi o se la notifica sia ben definita.

- Considerare un archivio separato di stoccaggio di campioni di sieri e cellule da donatori.
- Coordinamento clinico e ricerca con il Centro Italiano per le Malattie Infettive.
- Ampliare l'attuale sistema di reportistica degli eventi avversi anche al trapianto di organi.
- Definire protocolli per notificare possibili sindromi infettive o neoplasie.

• **Analisi del sistema trapianti in Italia (sondaggio nazionale)**

Il sondaggio nazionale, svolto nel 2007, è stato promosso dal Ministero della Salute al fine di valutare le misure di sicurezza esistenti e percepite in riferimento ai servizi trapiantologici. Tale sondaggio è stato effettuato attraverso questionari e rivolto alla comunità trapiantologica italiana. I dati sono stati rivisti manualmente negli uffici del CNT. L'esame di tali dati è basato sull'interpretazione delle informazioni pervenute in italiano all'esperto. I risultati confermano la percezione di potenziali carenze negli attuali meccanismi di sicurezza del sistema trapianti italiano.

Non esistono protocolli scritti per tutte le attività in tutti i centri locali e regionali. Molti di questi non sono stati aggiornati da 2 anni. In alcuni casi questo è dovuto all'assenza di attività di trapianto. Il 63,2% dei centri regionali ha procedure scritte che descrivono le collaborazioni dei laboratori clinici con i centri trapianto. Il 57,9% dei coordinatori regionali ha incontri di routine con il personale dei laboratori per verificare le procedure di donazione (42,1% con il personale trasfusionista). Viene affermato che esistono meccanismi di notifica degli eventi avversi e di follow up degli esiti del trapianto (100%). I protocolli regionali per la documentazione di eventi legati al trapianto (trasporto, tracciabilità) esistono nella maggioranza dei centri. Esistono protocolli scritti per il trasferimento di dati sul gruppo sanguigno nell'84,2% delle strutture. Esistono protocolli per la diagnosi di morte cerebrale nel 68,2% dei centri. Le liste di donatori potenziali sono messe in evidenza a livello regionale e interregionale (soggetti con lesioni cerebrali) e sono disponibili nel 65,1%.

Non vengono effettuati aggiornamenti delle liste di attesa in modo abituale in tutte le istituzioni. Gli aggiornamenti non sono sempre immediati – a seconda della natura della lista d'attesa e dell'uso di sistemi computerizzati.

Screening del donatore: non esistono requisiti di certificazione per i laboratori clinici. Il 73,7% dei laboratori ha procedure scritte per le analisi sierologiche e biochimiche per lo screening del donatore di organi. I test sierologici sono effettuati nel centro della donazione nel 41,1% dei casi – suggerendo che molte rianimazioni usano laboratori centralizzati per questo scopo. Miglioramenti centralizzati sono stati apportati nella gestione dei dati di screening del donatore a livello naziona-

le – tuttavia non esistono dati sull'affidabilità dei dati di laboratorio a causa dell'assenza di standardizzazione dei test o delle valutazioni di competenza. I miglioramenti fatti finora sono pertanto incompleti, inclusi: il trasferimento automatico dei dati (89,5%), la conferma di risultati positivi sia a voce che per fax, l'evidenziazione di risultati positivi pertinenti (68,4%), la quantificazione dei dati accanto ai risultati +/- (73,7%), la verifica di strumenti da 2 operatori diversi (36,8%), la certificazione volontaria dei laboratori (68,4%). L'88,2% dei laboratori di screening del donatore utilizza una checklist, il 57,9% ha un algoritmo dedicato per lo screening, il 29% ha campioni di sangue conservati per evitare problemi di emodiluizione, e il 62,2% ha protocolli standardizzati per i servizi diagnostici relativi alle linee guida nazionali per le segnalazioni. Molti non hanno ancora dei referti automatizzati, referti positivi evidenziati, valori numerici accanto ai risultati (positivo o negativo), soggetti multipli che ricontrollano i risultati prima di refertarli, o certificazione dei laboratori stessi. La PCR per i virus o per altre analisi molecolari (NAT) sono disponibili solo nel 64,8% delle regioni in modo abituale per lo screening del donatore. È possibile effettuare test per HIV con Western Blot (test confermatario nella maggior parte delle regioni), PCR (1,2%), ELISA (59,5%), chemiluminescenza (31,5%) o non noto (7,5%). Quando un test HIV è positivo, non viene sempre confermato e non viene sempre girato in maniera tempestiva. La certificazione/accreditamento per i test HIV viene effettuata (in qualche modo) nel 68,4% dei laboratori (inclusa attualmente la Toscana). La natura di questi test non viene valutata nel questionario.

Le esigenze di formazione continua per i coordinatori locali e regionali non sono uniformi. Un programma nazionale potrebbe offrire formazione sulle procedure di procurement degli organi. Solo il 26% dei centri trapianto regionali ha tali programmi. Solo l'86% ha protocolli standardizzati per l'esame fisico dei donatori potenziali. Sembra che la maggioranza del procurement di organi sia effettuata da chirurghi residenti e sono organizzati localmente. Questo è un limite in termini di esperienza con l'ispezione anatomica del donatore nella prevenzione per la trasmissione di neoplasie. L'analisi degli esiti dei trapianti non viene svolta regolarmente. La maggior parte dei coordinatori locali è volontaria e ha altre posizioni a tempo pieno. Non tutti questi coordinatori sono formati o seguono una formazione continua sul trapianto. Pochi centri di coordinamento regionali analizzano l'esito di ogni trapianto (38,9%), mentre alcuni analizzano solo gli eventi avversi (16,7%) o hanno incontri regolarmente pianificati su questo tema (44,4%). La "second opinion" è utilizzata largamente a tutti i livelli della rete trapiantologica. È considerato un fatto pregevole – in quanto la maggior parte dei centri non ha l'expertise in malattie infettive o anatomia patologica fornita dai soggetti che rilasciano i pareri. Tale opportunità consente la risoluzione rapida di problematiche legali o cliniche da parte del comitato nazionale, ma mantiene limitato il nucleo disponibile di expertise di alto livello.

● **Analisi dei centri dedicati**

Siti visitati e incontri con gli esperti

Roma: Centro Nazionale Trapianti italiano

Incontri con: Alessandro Nanni Costa, Director-General del Centro Nazionale Trapianti; Paolo Antonio Grossi, Esperto Malattie Infettive - Esperto Second Opinion Nazionale, Professore Università dell'Insubria, Varese, Italy; Deirdre Fehily, Ispettore Banche dei tessuti, Consulente.

Bologna: Centro Interregionale Trapianti

Incontri con: Augusto Cavina, Direttore generale Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Kyriakoula Petropulacos, Direttore Servizi Ospedalieri Assessorato regionale alle Politiche per la Salute; Walter Grigioni, Direttore Anatomia Patologica Azienda O-U di Bologna, referente regionale per la Sicurezza anatomopatologica dei donatori e per la qualità degli organi donati, Second Opinion Nazionale; Maria Paola Landini (e Tiziana Lazzarotto), Direttore Microbiologia Azienda O-U di Bologna, Referente regionale per la Sicurezza infettivologica dei donatori; Paola Boni, Direttore Laboratorio Centralizzato Azienda O-U di Bologna referente regionale per la Sicurezza laboratoristica dei donatori; Lorenza Ridolfi, Direttore Centro Riferimento Trapianti dell'Emilia-Romagna e, pro tempore, del CIR-AIRT.

Firenze: Centro Regionale per i Trapianti

Incontri con: Franco Filippini, Direttore OTT; Roberto Lippi, Coordinatore Centro Regionale Trapianti Toscana; Tommaso Bellandi, Coordinatore del progetto per la Gestione del Rischio Clinico e la sicurezza del paziente nella Regione Toscana; Paolo De Simone, Chirurgo Trapianto di Fegato at liver transplant centre at University Hospital of Pisa; Claudia Zurli, Tuscany Transplant Regional centre; Lorenzo D'Antoni, Tuscany Transplant Regional centre; Sandro Pacini, Accreditation Responsible Tuscany Transplant Organization; Francesco Leoncini, Director Department Infectious Disease Careggi Hospital Florence.

Centro Interregionale Trapianti di Bologna

La visita a questo centro è stata incentrata su tre settori:

- 1. i laboratori clinici** (microbiologia e anatomia patologica) per analizzare le procedure di analisi molecolare e sierologica e per gli aspetti di istopatologia;
- 2. analisi** dei programmi e delle procedure di formazione;
- 3. analisi** dei programmi computerizzati per i possibili candidati alla donazione di organi e delle lista d'attesa a livello locale.

I laboratori clinici sono estremamente professionali e pienamente esperti sia nei test tradizionali (istologia e sierologia) sia in quelli

avanzati (immunoistochimica e diagnostica molecolare) utilizzati per il trapianto. I test sono disponibili a tutte le ore con esperti a livello tecnico e di supervisione.

Per la sierologia microbiologica, i processi sono automatizzati inclusa la manipolazione del fluido e i referti, meccanismi di referti multipli e di evidenziazione dei test positivi, con controlli multipli sul sistema (controlli interni, sia di analisi tecnologica che di supervisione e sistemi di backup).

Per l'istologia, sono disponibili sia sezioni congelate che tradizionali come anche test avanzati (per la colorazione insitu, marker EBV, antigeni dell'epatite, coloranti reattivi per citomegalovirus).

Per le analisi NAT, un laboratorio dedicato alle analisi molecolari fornisce test sofisticati per HCV e HBV nonché test P24 per HIV, con esame confermatario. La maggior parte dei centri si sta spostando dal P24 al test mRNA NAT, ma ha sviluppato controlli ed esperienza adeguati con questo tipo di test. Può darsi che sia necessario raggiungere un consenso a livello nazionale riguardo il test ottimale.

La formazione viene svolta in modo abituale e ne viene tenuta traccia per completare i cicli educativi. Non è compito di questo audit stabilire se lo stesso livello di rigore formativo venga applicato ai medici trapiantatori e ai coordinatori locali.

Un coordinatore esperto con molti anni di esperienza nei trapianti dirige il programma interregionale. Il sistema computerizzato fornisce accesso immediato alle liste di attesa e ai pazienti con danni neurologici noti, probabili candidati alla donazione di organi.

Le linee guida nazionali sono utilizzate per tutte le procedure ed esistono protocolli scritti, che vengono aggiornati annualmente nella maggior parte dei casi.

Centro Regionale Trapianti di Firenze

La presente analisi è partita dal luogo del recente incidente di trasmissione di HIV farmaco-resistente a 3 riceventi di organi solidi in Toscana. Sono stati esaminati i documenti originali.

Le caratteristiche dell'evento includevano:

- Tre organi (fegato e due reni) da un donatore HIV, positivo sono stati trapiantati con esito tecnicamente positivo. Tutti e tre i riceventi hanno una carica virale HIV attualmente "sotto controllo", ma all'inizio difficili da controllare per resistenza antivirale.
- Errata trascrizione manuale di risultati positivi di test ELISA per HIV (test effettuato correttamente a apparentemente senza conferma formale dal referto rispetto all'uscita automatizzata ELISA).
- Il problema è stato complicato dal contemporaneo procurement dei tessuti per cui le analisi erano separate e l'ELISA è stato effettuato e refertato correttamente. Tuttavia il test positivo per HIV è stato inviato per fax il sabato agli uffici del CNT e non è stato collegato ai riceventi di organi fino al lunedì.

- La base dell'errore è la mancanza di procedure confirmatorie all'interno dei laboratori clinici e non un errore nell'effettuazione del test. È stato affrontato incaricando due soggetti indipendenti per confermare i risultati dei test di laboratorio e da una registrazione automatizzata dei risultati dei test.

A seguito di tali avvenimenti, l'organizzazione regionale trapianti della Toscana (OTT) ha messo in atto una varietà di cambiamenti procedurali che sono stati adottati a livello nazionale includendo:

1. la registrazione automatizzata dei dati di laboratorio ad un sistema centrale computerizzato;
2. un doppio controllo da due persone diverse dei risultati utili a scopo trapianto;
3. la comunicazione attraverso due meccanismi (importazione diretta dei dati, fax, posta elettronica, e telefono per i dati di screening) dal laboratorio al sistema di procurement degli organi;
4. stampa del referto dei risultati sia in termini qualitativi che quantitativi.

Inoltre, sulla base di una valutazione strategica dei punti di forza, debolezza, opportunità e rischi, l'OTT ha sviluppato un sistema di gestione del rischio e un sistema separato di Assicurazione di Qualità in aggiunta al sistema amministrativo della Regione Toscana. Un coordinatore a tempo pieno ha di recente sostituito il direttore chirurgico part-time. Tutti i protocolli sono stati rivisti e documentati.

In relazione al sondaggio nazionale sopracitato, le seguenti osservazioni sono state fatte all'OTT; specificando che molte delle procedure sono state messe in pratica dopo gli eventi descritti:

- Procedure standard per la valutazione del donatore e assicurazione di qualità in conformità a quelle del CNT.
- L'anamnesi medica e sociale del donatore deceduto viene fatta attraverso una checklist (nazionale) piuttosto che attraverso una serie di domande incrociate mirate ad evidenziare possibili fattori di rischio.
- Accredimento: i laboratori devono essere valutati da un gruppo esterno (*ad hoc*).
- Programmi di formazione incentrati su standard, tecniche e competenze centrali

Come importante problema di atteggiamento (e riflesso della recente trasmissione di malattia), i rischi sono definiti in termini delle potenziali "conseguenze" dell'errore per il ricevente, invece che per sviluppare un sistema privo di errori. Un esperto di gestione del rischio guida il sistema presso OTT.

Tuttavia esiste una distinzione fatta tra sicurezza e gestione del rischio – questo si riferisce all'accettazione dell'importanza di tutte le procedure di sicurezza nel trapianto ad ogni livello.

● **Conclusioni e raccomandazioni**

Quest'analisi fornisce un punto di vista esterno del sistema nazionale italiano per il trapianto di organi e tessuti. Dato il rischio di trasmissione delle malattie e l'esposizione dei riceventi ad infezioni invasive, il trapianto di organi deve essere usato per stabilire standard minimi per molti aspetti della sicurezza del sistema. Tuttavia, si possono anche considerare suggerimenti alla luce del futuro sviluppo del sistema per l'impianto di tessuti.

Tutte le persone intervistate sono di grande professionalità e impegnate per il successo del trapianto di organi e tessuti in Italia. Lo sviluppo di un sistema centralizzato per il paese (il CNT) è stato un grande passo avanti per il processo di miglioramento del trapianto di organi in Italia. C'è una naturale reticenza ad avere un'autorità nazionale che fissi gli standard per la pratica medica locale e, a causa della natura dell'evoluzione del sistema nelle varie regioni, punti di forza e di debolezza variano tra centri trapianto, regioni e organizzazioni interregionali.

Il processo del cambiamento è difficile in qualunque sistema strutturato. Il cambiamento richiede impegno e leadership ad ogni livello del sistema – tanto attitudine quanto abilità tecnica. Ogni soggetto deve riconoscere e deve rammentare l'importanza del proprio ruolo nel successo del processo di trapianto. Questo include le persone coinvolte nei test di laboratorio, la pulizia degli ospedali, chirurghi e medici, e coordinatori. Non è chiaro se i soggetti con un impegno importante in un altro ruolo come clinici o chirurghi possano avere il tempo o dedicare la dovuta attenzione a guidare questo processo – a livello locale, regionale, interregionale o nazionale. Può darsi che una percentuale del tempo debba essere dedicata a queste attività ad ogni livello. Un certa considerazione deve essere data al conflitto naturale tra le autorità nazionale e chirurghi locali e/o medici che fungono da coordinatori. Questo richiederà, nel tempo, ulteriori risorse per sostenere i professionisti del trapianto che fungono da coordinatori con strutture/uffici centralizzati.

Possano essere presi in considerazione i seguenti aspetti:

1. Equità

L'assegnazione degli organi può richiedere l'utilizzo di un sistema unico nazionale per ogni tipo di organo e basato sul criterio di urgenza e su protocolli nazionali.

2. Sicurezza e qualità: laboratori

Procedure. Molti centri non hanno o non seguono protocolli scritti per ogni aspetto del trapianto come prescritto dalle regole nazionali. Questo deve essere corretto e rivisto su base annua.

I laboratori clinici (inclusi i servizi di microbiologia, anatomia patologica e immunologia/HLA) dovrebbero essere accreditati su base nazionale. L'accreditamento dovrebbe includere speciale attenzione alle esigenze del trapianto di organi ma non dovrebbe essere limitato a tale specializzazione.

I tecnici e tecnologi dovrebbero essere certificati per i test che svolgono per il programma di trapianto.

Test speciali (per es. molecolari) dovrebbero essere svolti da laboratori nucleo accreditati selezionati in ogni regione. Laboratori multipli dovrebbero essere a disposizione per tali test in ogni regione. Tali laboratori devono avere un coordinamento nazionale che fornisca flessibilità in termini di ottimizzazione dei protocolli ed anche per sviluppare nuovi paradigmi di test per nuovi focolai epidemici ove necessario (per es. morbo di Chagas, virus della Chikungunya).

Le informazioni devono essere rapidamente condivise tra le strutture di analisi di tessuti, sangue e organi per assicurare la comunicazione di risultati nuovi che possono influire sul trapianto o sul pubblico. Un bioconservatorio dovrebbe essere sviluppato per sangue, cellule e tessuti del donatore soprattutto in quanto l'uso di donatori a rischio aumentato è incoraggiato a livello nazionale.

3. Sicurezza e qualità: screening e procedure

Il questionario per la valutazione del donatore deve essere migliorato per includere domande che si sovrappongano, sollecitando risposte "aperte" piuttosto che un semplice checklist per le famiglie del donatore.

I programmi di donazione e trapianto locali sono molto attivi, ma non standardizzati in termini di liste di attesa. Le procedure/protocolli dovrebbero essere standardizzati per tracciare i pazienti in attesa di trapianto o in grado minore che hanno ricevuto un trapianto.

In generale, i programmi di assicurazione di qualità non esistono per i trapianti. Questi dovrebbero includere revisioni periodiche di protocolli e procedure, incontri sulla morbosità e mortalità, e piani di misure correttive laddove si osservino carenze.

La trasparenza dei dati fornirebbe accesso pubblico all'informazione sui trapianti e servirebbe a controllare i dati di ogni centro.

4. Sicurezza e qualità: formazione

La formazione deve includere un impegno all'eccellenza (condotta) in tutte le fasi del processo di trapianto. Ogni partecipante deve capire l'importanza del proprio ruolo per la sicurezza del ricevente.

La formazione e l'educazione continua degli specialisti del trapianto (medici, personale del procurement, coordinatori) dovrebbe essere specifica e documentata. Andrebbe fissato uno standard minimo per le procedure di procurement con una supervisione del personale.

Bisognerebbe prevedere una analisi dei dati degli esiti locali e nazionali su base annuale. Ogni centro e regione dovrebbe sponsorizzare incontri su morbosità e mortalità su base regolare per analizzare gli esiti del trapianto e considerare modifiche nei protocolli e nelle procedure. Ogni programma interregionale dovrebbe individuare almeno un anatomopatologo e un esperto di malattie infettive (possibilmente uno per ogni centro medico universitario) per lavorare con l'attuale esperto della second opinion.

Il CNT dovrebbe sviluppare un Fondo per Borse di Studio, ossia un programma di formazione annuale per giovani medici per creare specialisti in malattie infettive, anatomia patologica, e amministrazione sanitaria. L'obiettivo a lungo termine sarebbe costruire la capacità di avere un sistema di consultazione su base locale e fornire supporto per i protocolli nazionali e il programma trapianti.

5. Trasparenza

In un sistema pubblico, i dati su qualità e sicurezza dovrebbero essere disponibili per i fornitori di assistenza medica, i potenziali pazienti e le loro famiglie e il pubblico.

6. Innovazione/ricerca

Andrebbero presi in considerazione programmi di ricerca clinica e di base per il trapianto di organi e tessuti.