

Centro Nazionale Sangue

In Italia, il sistema trasfusionale è pubblico, fa parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), eroga prestazioni di diagnosi e cura di medicina trasfusionale e realizza attività di produzione che comprendono, oltre agli emocomponenti ad uso trasfusionale, anche la raccolta del plasma nonché il trattamento e la conservazione delle cellule staminali emopoietiche.

La Legge n. 219/2005 ha ridisegnato il sistema nazionale per lo svolgimento delle attività trasfusionali e il nostro Paese si è dotato di strumenti organizzativi che hanno rafforzato l'impegno diretto a conseguire l'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti, in armonia con i principi fondanti del SSN, ovvero: efficacia, efficienza, equità ed omogeneità di cura, appropriatezza.

In particolare, il sistema si fonda, in linea con le normative europee, sui seguenti principi:

- donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita del sangue e dei suoi componenti, grazie al ruolo assunto dalle Associazioni e Federazioni di volontariato, istituzionalmente riconosciute;
- perseguimento dell'autosufficienza del sangue, degli emocomponenti e dei farmaci emoderivati come obiettivo strategico nazionale, non frazionabile e sostenibile con il concorso di tutti gli attori del sistema;
- efficace tutela della salute dei cittadini (donatori e pazienti) attraverso una accurata applicazione dei sistemi di controllo sulla sicurezza del sangue raccolto e trasfuso e della rete di emovigilanza sulle corrette applicazioni delle procedure di somministrazione in ambito ospedaliero e sulla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili;
- gratuità del sangue e dei suoi componenti per tutti i cittadini;
- sviluppo della medicina trasfusionale e dell'utilizzo clinico appropriato degli emocomponenti e farmaci emoderivati.

A livello organizzativo, la rete del sistema trasfusionale, coordinata a livello nazionale dal Centro Nazionale Sangue (CNS) al quale spettano i compiti di coordinamento e controllo tecnico-scientifico del sistema trasfusionale, è delocalizzata su base territoriale e le strutture regionali di coordinamento sono individuate dalle Regioni. Le Autorità sanitarie del Governo e delle Regioni hanno il compito e l'impegno di promuovere una donazione periodica, non-remunerata, responsabile e volontaria.

Nel presente Capitolo vengono presentati, seppur in maniera sintetica e non esaustiva, alcuni indicatori fondamentali del sistema trasfusionale, costantemente monitorati dal CNS, sia per quanto riguarda "l'offerta" di sangue ed emocomponenti, con particolare riferimento al numero di donazioni totali di sangue ed emocomponenti e ai chili di plasma conferiti all'industria di frazionamento per la produzione di medicinali plasmaderivati, sia per quanto riguarda "la domanda" di emocomponenti e di medicinali plasmaderivati, con particolare riferimento agli emocomponenti trasfusi e al consumo di medicinali plasmaderivati.

Vengono presentati, inoltre, due *Box* relativi a due programmi che il CNS sta coordinando. Il primo riguarda il Programma di *Patient Blood Management* (PBM) Italia, promosso dal CNS già dal 2012, che si basa sull'ottimizzazione della risorsa sangue del paziente, per il conseguimento di due diversi obiettivi: il miglioramento degli *outcome* clinici e la riduzione dei costi. Uno degli obiettivi più significativi della implementazione del programma di PBM è rappresentato dalla prevenzione della trasfusione evitabile.

Il secondo *Box*, invece, è relativo al Programma Nazionale Plasma e Medicinali Plasmaderivati, che stabilisce i principi di riferimento di cui tenere conto e gli obiettivi strategici da perseguire, nel quinquennio 2016-2020, ai fini del raggiungimento dell'obiettivo dell'autosufficienza nazionale del plasma e dei medicinali plasmaderivati sancito dalla Legge n. 219/2005, norma quadro del sistema trasfusionale italiano.

Donazione di sangue ed emocomponenti

Significato. Il sangue e gli emocomponenti sono prodotti biologici non riproducibili in laboratorio; pertanto, la donazione deve essere effettuata in accordo con le reali esigenze terapeutiche del Servizio Trasfusionale (ST) di riferimento. La donazione di sangue o di emocomponenti è un atto volontario e gratuito che ogni cittadino in buona salute può effettuare (1). È possibile donare sangue intero tramite prelievo venoso, o singoli emocomponenti (globuli rossi, piastrine e plasma) tramite procedure di aferesi ottenute mediante l'uso di separatori cellulari. Queste ultime possono essere di due tipi: monocomponente (viene donato un solo tipo di emocomponente) o multicomponente (vengono donati nella stessa seduta di donazione due o tre emocomponenti diversi) (2).

La raccolta può essere effettuata sia presso i ST, sia presso le Unità di Raccolta (UdR) gestite dalle Associazioni e Federazioni di donatori volontari. In Italia, per tali funzioni sia i ST che le UdR devono essere autorizzati e accreditati dalle Regioni ai sensi delle norme vigenti (3). Tali autorizzazioni sono

necessarie affinché venga salvaguardata la salute dei donatori e dei pazienti che necessitano di trasfusioni e affinché vengano garantite su tutto il territorio nazionale le stesse caratteristiche di qualità e sicurezza.

La raccolta di sangue e di emocomponenti deve essere programmata perché la possibilità di effettuare donazioni è limitata nel tempo per salvaguardare la salute del donatore; ad esempio la donazione di sangue intero può essere effettuata quattro volte l'anno per l'uomo e due per la donna in età fertile. Inoltre, i tempi di conservazione degli emocomponenti sono diversi e variano da un minimo di 5 giorni per i concentrati piastrinici a un massimo di 2 anni per il plasma fresco congelato, mentre i globuli rossi possono essere conservati fino a 42 giorni. Anche il tipo di donazione da effettuare deve essere stabilito dai medici in base alle caratteristiche cliniche del donatore e alle esigenze terapeutiche delle strutture collegate.

L'indicatore intende misurare la capacità di una popolazione di soddisfare i bisogni terapeutici di sangue ed emocomponenti parametrando il numero di donazioni complessive effettuate rispetto alla popolazione residente.

Tasso di donazione di emocomponenti

Numeratore	Procedure di raccolta di emocomponenti (donazioni di sangue intero e procedure di aferesi) effettuate presso Servizi Trasfusionali e Unità di Raccolta associative	x 1.000
Denominatore	Popolazione residente al 1 gennaio dell'anno di riferimento	

Validità e limiti. I dati sono relativi al quinquennio 2011-2015 e sono elaborati dal Sistema Informativo per i Servizi Trasfusionali (SISTRA) istituito con Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007 e sviluppato come supporto cruciale per il conseguimento degli obiettivi strategici di autosufficienza previsti dalle norme vigenti. Il SISTRA è parte integrante del Nuovo Sistema Informativo Sanitario del Ministero della Salute e, come tale, consente di avere dati aggiornati in tempo reale coprendo il 100% dei ST. Il flusso informativo gestito dal SISTRA origina dai ST e, dopo la validazione a cura delle Strutture Regionali di Coordinamento, perviene al Centro Nazionale Sangue (CNS) per la successiva verifica che ne precede la pubblicazione. Sono state considerate tutte le procedure di raccolta effettuate da donazioni sia di sangue intero che da aferesi mono e multicomponente.

Valore di riferimento/Benchmark. Come valore di riferimento viene preso il dato nazionale non essendo ci valori specifici per l'indicatore.

Descrizione dei risultati

L'analisi dei dati relativi alla donazione di emocomponenti rapportata alla popolazione residente nel

periodo 2011-2015 mostra una riduzione del 6,15%, passando da un valore di 53,66 procedure per 1.000 abitanti effettuate nel 2011 a 50,36 procedure (per 1.000) effettuate nel 2015 (Tabella 1). Nel periodo 2013-2015, invece, la riduzione risulta pari a -4,89%, più marcata rispetto al triennio 2011-2013 (-1,32%).

Un'analisi dei trend regionali consente di verificare come il dato osservato a livello nazionale non sia confermato in tutte le regioni e PA. In particolare, è possibile suddividere quattro macro categorie:

- regioni e PA in linea con il trend riscontrato a livello nazionale (nello specifico nei trienni 2011-2013 e 2013-2015), prevalentemente appartenenti all'Italia centro-settentrionale: Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Lazio e Puglia;
- regioni in linea con il trend riscontrato a livello nazionale nel quinquennio in esame, ma in cui la riduzione nella donazione di emocomponenti è stata più marcata nel triennio 2011-2013 rispetto al triennio 2013-2015: Valle d'Aosta, PA di Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Umbria e Calabria;
- regioni in cui nel periodo 2011-2015 vi è stata una riduzione della donazione di emocomponenti, ma senza un trend uniforme: Liguria, Abruzzo e Basilicata;
- regioni e PA in controtendenza in cui si è osservato un

incremento delle donazioni di emocomponenti, prevalentemente appartenenti all'Italia meridionale: PA di Trento, Molise, Campania, Sicilia e Sardegna.

Rispetto al valore di riferimento, nei 3 anni considerati, la maggior parte delle regioni e PA si collocano sopra il benchmark, anche se si denota un divario Nord-Sud ed Isole. In questo caso le regioni e PA possono essere suddivise in tre categorie:

- regioni che presentano sistematicamente un valore superiore al dato nazionale, tendenzialmente collocate nell'Italia centro-settentrionale: Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia,

Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Marche e Basilicata; - regioni che presentano sistematicamente un valore inferiore al dato nazionale, tendenzialmente collocate nell'Italia centro-meridionale: Lazio, Abruzzo, Campania, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna; - regioni e PA il cui trend non è omogeneo: PA di Bolzano (che presenta valori inferiori alla media sia nel 2013 che nel 2015), PA di Trento e Sardegna (che presentavano valori inferiori alla media nel 2011 e nel 2013), Umbria e Molise (in cui, nel 2013 per la prima e nel 2011 per la seconda, il valore dell'indicatore è stato inferiore al benchmark).

Tabella 1 - Tasso (valori per 1.000) di donazioni di emocomponenti per regione - Anni 2011, 2013, 2015

Regioni	2011	2013	2015
Piemonte	64,25	62,40	57,33
Valle d'Aosta-Vallée d'Aoste	69,16	64,67	61,65
Lombardia	60,89	59,65	56,67
Bolzano-Bozen	55,54	50,67	48,74
Trento	48,45	50,49	52,51
Veneto	66,91	66,13	64,15
Friuli Venezia Giulia	78,96	74,87	71,40
Liguria	54,90	52,95	53,21
Emilia-Romagna	72,44	68,71	63,14
Toscana	70,65	67,62	59,29
Umbria	53,72	52,55	52,32
Marche	67,30	66,93	65,33
Lazio	38,45	37,63	34,40
Abruzzo	49,49	50,55	47,64
Molise	50,68	53,12	57,38
Campania	27,09	28,57	29,36
Puglia	43,48	42,83	41,48
Basilicata	58,98	62,98	56,25
Calabria	38,44	36,54	35,90
Sicilia	41,87	44,96	44,06
Sardegna	47,27	49,50	51,25
Italia	53,66	52,95	50,36

Fonte dei dati: Rapporto Istisan 14/25 (4). Anno 2011. Rapporto Istisan 15/37 (5), Centro Nazionale Sangue - Sistema Informativo per i Servizi Trasfusionali. Anno 2013 (6). Istat. Anno 2015.

Raccomandazioni di Osservasalute

In Italia, dal 2008 viene effettuato il programma nazionale di autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti (2) coordinato dal CNS in collaborazione con i responsabili delle Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali. Il programma si prefigge lo scopo di monitorare gli elementi strategici prioritari per garantire l'autosufficienza regionale e nazionale del sangue e dei suoi prodotti.

Il monitoraggio dell'indicatore relativo alle donazioni di sangue ed emocomponenti viene regolarmente effettuato per garantire il mantenimento dell'autosufficienza nazionale.

Si raccomanda, pertanto, il rispetto del fabbisogno indicato nel programma nazionale di autosufficienza, al fine di garantire la disponibilità del sangue e dei suoi prodotti a favore di tutte le regioni e PA.

Riferimenti bibliografici

- (1) Legge 21 ottobre 2005, n. 219 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati" Gazzetta Ufficiale n. 251 del 27 ottobre 2005 serie generale.
- (2) DM 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" Gazzetta Ufficiale n. 300 del 28 dicembre 2015 serie generale.
- (3) Accordo Stato-Regioni n. 242 del 16 dicembre 2010 "Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 8 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica". Gazzetta Ufficiale n. 124 del 17 maggio 2011 Supplemento ordinario.
- (4) Catalano L, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Liumbruno GM, Grazzini G Attività del sistema trasfusionale italiano (2009-2011). Rapporto ISTISAN 2014; 14/25.
- (5) Catalano L, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Liumbruno GM, Grazzini G. Attività del sistema trasfusionale italiano (2013). Rapporto ISTISAN 2015; 15/37.
- (6) SISTRA. Disponibile sul sito: www.centronazionale sangue.it; ultimo accesso: luglio 2016.

Trasfusioni

Significato. Il sangue e gli emocomponenti sono prodotti che costituiscono la terapia di elezione in moltissime situazioni cliniche, mediche e chirurgiche, e nelle emergenze-urgenze. Le trasfusioni rappresentano una terapia salvavita: negli eventi traumatici, negli interventi chirurgici che prevedono perdite massive di sangue (chirurgia ortopedica, cardiocirurgia, ginecologia etc.), nelle patologie croniche (talassemie e anemie congenite), nelle patologie tumorali del sangue (leucemia, mielomi etc.) e nei trapianti di organo (fegato, rene etc.).

Tuttavia, poiché il sangue intero è da considerarsi una materia prima e in quanto tale non può essere utilizzata, se non in alcuni casi molto limitati, per le terapie trasfusionali vengono utilizzate unicamente trasfusioni di globuli rossi, di plasma e di piastrine (1). L'indicatore intende misurare le trasfusioni effettuate per 1.000 abitanti ed, in particolare, è stato scomposto in unità di globuli rossi trasfuse, unità di plasma trasfuse e dosi terapeutiche di piastrine per un adulto rispetto alla popolazione residente.

Tasso di unità di globuli rossi trasfuse

$$\text{Numeratore} \quad \frac{\text{Unità di globuli rossi trasfuse}}{\text{Popolazione residente al 1 gennaio dell'anno di riferimento}} \times 1.000$$

Tasso di unità di plasma trasfuse

$$\text{Numeratore} \quad \frac{\text{Unità di plasma trasfuse}}{\text{Popolazione residente al 1 gennaio dell'anno di riferimento}} \times 1.000$$

Tasso di dosi di piastrine adulto trasfuse

$$\text{Numeratore} \quad \frac{\text{Dosi di piastrine adulto trasfuse}}{\text{Popolazione residente al 1 gennaio dell'anno di riferimento}} \times 1.000$$

Validità e limiti. I dati sono relativi al quinquennio 2011-2015 e sono elaborati dal Sistema Informativo per i Servizi Trasfusionali (SISTRA), istituito con Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007 e sviluppato come supporto per il conseguimento degli obiettivi strategici. Il SISTRA è parte integrante del Nuovo Sistema Informativo Sanitario del Ministero della Salute e, come tale, consente di avere dati aggiornati in tempo reale coprendo il 100% dei Servizi Trasfusionali (ST). Il flusso informativo gestito dal SISTRA origina dai ST e, dopo la validazione a cura delle Strutture Regionali di Coordinamento, perviene al Centro Nazionale Sangue per la successiva verifica che ne precede la pubblicazione.

Le unità di plasma trasfuse comprendono il plasma ottenuto da scomposizione del sangue intero, il plasma ottenuto da procedure di aferesi mono e multicomponente e il plasma virus inattivato di produzione farmaceutica (prodotto in conto lavorazione ed eventualmente acquisito sul mercato commerciale). Le unità di piastrine sono espresse in dosi terapeutiche adulto corrispondenti a $2-4,5 \times 10^{11}$. Non sono incluse nell'indicatore le unità e le dosi pediatriche.

Valore di riferimento/Benchmark. Come valore di riferimento per il confronto tra regioni e PA viene preso il dato nazionale, mentre per quanto riguarda il valore medio italiano, per gli anni 2011 e 2013, questo può essere confrontato con i dati pubblicati dall'*European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare* (2), prendendo a riferimento i Paesi con pari sviluppo socio-economico rispetto all'Italia (Tabella 1).

Per i globuli rossi, un valore <20 unità trasfuse per 1.000 abitanti riflette una insufficiente raccolta di sangue ed emocomponenti o una limitata assistenza ospedaliera (2).

Descrizione dei risultati

L'analisi dei dati relativi alle unità di globuli rossi e di plasma trasfuse rapportate alla popolazione residente nel periodo 2011-2015 mostra una riduzione del 4,6% per quanto riguarda i globuli rossi e del 27,7% per quanto riguarda il plasma (Tabella 2). In entrambi i casi, la riduzione risulta essere più marcata nel triennio 2011-2013 rispetto al periodo 2013-2015.

Una analisi dei trend regionali consente di verificare come i dati osservati a livello nazionale non siano

confermati in tutte le regioni e PA. In particolare, per quanto riguarda le unità di globuli rossi, le regioni in controtendenza sono 7, prevalentemente del Sud ed Isole (Abruzzo, Basilicata, Molise, Campania, Puglia, Calabria e Sicilia), mentre per quanto riguarda le unità di plasma le regioni sono 3: Liguria, Molise (in cui, seppure nel quinquennio si assista ad una lieve riduzione delle unità trasfuse, tra il 2011-2013 queste sono aumentate) e Puglia (in cui le unità di plasma trasfuse per 1.000 abitanti sono aumentate dell'86,0% nel periodo di riferimento).

Rispetto al valore di riferimento nazionale, sono 7 le regioni e PA, prevalentemente dell'Italia meridionale (Valle d'Aosta, PA di Trento, Abruzzo, Campania, Puglia, Calabria e Sicilia) che presentano, sia per le unità di globuli rosse trasfuse che per le unità di plasma trasfuse, un valore inferiore al dato nazionale in almeno due dei 3 anni presi a riferimento. In particolare, la Campania, per quanto riguarda le unità di globuli rossi trasfuse, presenta, nel quinquennio preso a riferimento, un valore di poco superiore alla soglia minima di riferimento (pari a 20 unità trasfuse per 1.000 abitanti). Altre 5 regioni e PA (PA di Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Emilia-Romagna e Toscana) presentano valori inferiori al benchmark

nazionale unicamente per quanto riguarda le unità di plasma trasfuse e altre 2 regioni (Lazio e Basilicata) valori inferiori rispetto alle unità di globuli rossi trasfuse. Sono 1 regione e 1 PA (Valle d'Aosta e PA di Trento) che trasfondono poco più di 1 unità di plasma per 1.000 abitanti nel 2015.

Per quanto riguarda, invece, le dosi di piastrine adulto trasfuse rapportate alla popolazione residente (Tabella 3), si osserva un trend complessivamente in diminuzione tra il 2011-2015 (-2,2% a livello nazionale). Tuttavia, se tra il 2011-2013 si è registrata, sia a livello nazionale che in 16 delle 21 regioni e PA, una riduzione nella trasfusione delle dosi di piastrine, tra il 2013-2015, sia a livello nazionale che in 13 regioni e PA, vi è stato un incremento, in alcuni casi anche >20% (Calabria e Sardegna). Le uniche 2 regioni in controtendenza rispetto al trend nazionale sono la Lombardia e la Liguria, in cui le trasfusioni sono aumentate sia nel periodo 2011-2013 che nel periodo 2013-2015. Da evidenziare sono anche i valori del Veneto, della Toscana e del Molise in cui si registra in tutto il quinquennio un trend in costante diminuzione. Rispetto al valore medio nazionale, nel quinquennio di riferimento le regioni che presentano valori inferiori al benchmark sono rimaste invariate.

Tabella 1 - Unità di globuli rossi e di plasma e dosi di piastrine adulto trasfuse (valori per 1.000) per alcuni Paesi dell'Unione Europea - Anni 2011 e 2013

Paesi	Unità di globuli rossi		Unità di plasma		Dosi di piastrine adulto	
	2011	2013	2011	2013	2011	2013
Belgio	44,70	41,50	7,90	7,40	6,28	6,22
Danimarca	52,80	47,90	11,89	9,80	6,19	6,11
Finlandia	45,00	38,70	9,23	7,60	7,76	7,00
Francia	37,50	38,10	5,81	6,10	4,48	4,67
Germania	57,20	54,60	14,58	12,60	6,36	7,16
Italia	42,68	40,84	7,50	6,25	3,65	3,52
Paesi Bassi	31,80	27,00	5,21	4,00	3,83	3,43
Norvegia	39,00	36,10	9,76	9,40	4,49	5,10
Portogallo	25,60	32,40	0,47	0,90	2,67	3,78
Spagna	34,30	33,80	4,58	4,00	4,17	4,27
Svezia	51,20	48,20	9,05	7,20	5,26	5,45
Svizzera	38,80	35,30	6,78	5,40	4,23	4,19
Regno-Unito	34,20	31,50	4,73	4,20	4,87	4,90

Fonte dei dati: Dati EDQM relativamente alle unità di globuli rossi (Anni 2011, 2013) e di plasma (Anno 2013) (2). Elaborazione su dati EDQM relativamente alle unità di plasma (Anno 2011) e alle dosi di piastrine adulto (Anni 2011, 2013). Anno 2016.

Tabella 2 - Tasso (valori per 1.000) di unità di globuli rossi e di plasma trasfuse per regione - Anni 2011, 2013, 2015

Regioni	Unità di globuli rossi			Unità di plasma		
	2011	2013	2015	2011	2013	2015
Piemonte	43,66	41,22	39,89	8,33	6,58	4,76
Valle d'Aosta-Vallée d'Aoste	44,15	37,78	36,68	4,81	1,58	1,31
Lombardia	48,54	46,31	45,08	9,09	7,60	6,50
<i>Bolzano-Bozen</i>	<i>46,39</i>	<i>42,13</i>	<i>37,06</i>	<i>3,15</i>	<i>2,07</i>	<i>2,53</i>
<i>Trento</i>	<i>39,26</i>	<i>41,10</i>	<i>36,76</i>	<i>1,91</i>	<i>1,79</i>	<i>1,02</i>
Veneto	48,33	48,36	48,35	9,86	8,95	7,35
Friuli Venezia Giulia	51,26	46,89	43,02	3,37	3,43	2,28
Liguria	45,62	44,63	45,07	7,29	4,35	7,08
Emilia-Romagna	53,48	51,03	47,02	7,17	5,95	4,12
Toscana	48,86	45,63	42,47	6,96	5,91	4,33
Umbria	48,91	47,35	48,29	9,41	7,21	5,37
Marche	48,57	46,90	46,85	8,31	7,00	6,23
Lazio	37,39	37,77	34,35	10,18	8,93	6,54
Abruzzo	39,17	40,43	40,19	7,11	5,45	4,05
Molise	41,40	44,21	47,68	7,45	7,80	7,43
Campania	23,63	24,74	26,34	5,30	5,15	6,48
Puglia	35,86	35,97	36,51	2,47	3,58	4,60
Basilicata	38,84	39,58	40,14	11,59	7,65	3,20
Calabria	31,99	31,09	32,27	3,50	3,05	1,40
Sicilia	36,52	37,83	37,72	7,45	4,83	4,21
Sardegna	65,35	64,10	62,96	10,69	8,67	7,67
Italia	42,68	40,84	40,74	7,50	6,25	5,42

Fonte dei dati: Rapporto Istituzionale. Anni vari (3) (4). Centro Nazionale Sangue - Sistema Informativo per i Servizi Trasfusionali. Anno 2013 (5). Istat. Anno 2015.

Tabella 3 - Tasso (valori per 1.000) di trasfusioni di dosi di piastrine adulto per regione - Anni 2011, 2013, 2015

Regioni	2011	2013	2015
Piemonte	4,95	4,39	4,05
Valle d'Aosta-Vallée d'Aoste	2,12	1,83	1,76
Lombardia	4,13	4,31	4,55
<i>Bolzano-Bozen</i>	<i>5,37</i>	<i>4,53</i>	<i>4,83</i>
<i>Trento</i>	<i>1,97</i>	<i>1,96</i>	<i>1,99</i>
Veneto	3,65	3,52	3,25
Friuli Venezia Giulia	5,12	4,91	5,07
Liguria	4,32	5,13	5,15
Emilia-Romagna	4,63	4,88	4,47
Toscana	3,45	3,08	2,66
Umbria	5,87	5,40	5,61
Marche	3,11	3,40	3,40
Lazio	4,25	3,98	4,08
Abruzzo	3,84	3,57	3,60
Molise	1,24	1,07	0,79
Campania	1,89	1,87	2,01
Puglia	3,02	2,90	2,94
Basilicata	3,24	2,98	3,16
Calabria	2,54	2,32	2,93
Sicilia	2,41	2,56	2,28
Sardegna	3,75	2,32	4,31
Italia	3,65	3,52	3,57

Fonte dei dati: Rapporto Istituzionale. Anni vari (3) (4). Centro Nazionale Sangue - Sistema Informativo per i Servizi Trasfusionali. Anno 2013 (5). Istat. Anno 2015.

Raccomandazioni di Osservasalute

In alcuni Paesi europei, tra cui il nostro, sono stati recentemente implementati dei programmi per un migliore utilizzo della risorsa sangue. L'Italia, sebbene abbia ridotto nell'ultimo quinquennio le unità di glo-

buli rossi trasfuse per 1.000 abitanti, pur presentando sia per il 2011 che per il 2013 valori sostanzialmente in linea con la media dei Paesi europei con pari sviluppo socio-economico, presenta ancora un dato medio prossimo a 40 unità di globuli rossi trasfuse per 1.000

abitanti. Anche le trasfusioni di plasma si sono ridotte negli ultimi 10 anni. Questo emocomponente ha indicazioni cliniche limitate e costituisce la materia prima per il frazionamento industriale finalizzato alla produzione di medicinali plasmaderivati. In tal senso, rispetto alla media dei Paesi europei, l'Italia presenta per il 2011 un valore uguale e per il 2013 un valore inferiore al benchmark, confermando il trend auspicato dal Consiglio d'Europa. Per quanto riguarda, infine, la trasfusione di dosi di piastrine, sia nel 2011 che nel 2013, l'Italia presenta valori inferiori alla media dei Paesi europei.

Si raccomanda il monitoraggio degli indicatori relativi alle trasfusioni al fine di verificare se il trend osservato sia confermato o meno. In particolare, il monitoraggio dell'indicatore relativo alle unità di globuli rossi

trasfuse consentirà di apprezzare gli effetti derivanti dall'introduzione del Programma di *Patient Blood Management*.

Riferimenti bibliografici

- (1) Council of Europe – European Directorate for Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood and Blood Components, 17th edition, 2013.
- (2) Council of Europe, Reports EDQM. Disponibile sul sito: www.edqm.eu/en/blood-transfusion-reports-70.html.
- (3) Catalano L, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Liumbruno GM, Grazzini G. Attività del sistema trasfusionale italiano (2009-2011). Rapporto ISTISAN 2014; 14/25.
- (4) Catalano L, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Liumbruno GM, Grazzini G. Attività del sistema trasfusionale italiano (2013). Rapporto ISTISAN 2015; 15/37.
- (5) SISTRA. Disponibile sul sito: www.centronazionale sangue.it; ultimo accesso: luglio 2016.

Plasma conferito all'industria di frazionamento per la produzione di medicinali plasmaderivati

Significato. Il plasma è la componente liquida del sangue che si può ottenere nel processo di raccolta dal donatore, sia tramite separazione del sangue intero che tramite procedure di aferesi produttiva.

Costituisce la materia prima per la produzione, attraverso processi industriali di separazione e frazionamento, di medicinali plasmaderivati, alcuni dei quali rappresentano veri e propri farmaci "salva-vita".

Il plasma raccolto in Italia proviene da donazioni volontarie, periodiche, responsabili, anonime e gratui-

te. Le Regioni e PA, singolarmente o in associazione, conferiscono il plasma raccolto dai Servizi Trasfusionali (ST) del proprio territorio alla/e Azienda/e autorizzata/e alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati.

Con questo indicatore si misura la quantità di plasma destinato alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati. È, inoltre, una misura diretta del contributo di ciascuna Regione e PA all'autosufficienza nazionale di medicinali plasmaderivati.

Indice di conferimento del plasma all'industria di frazionamento

Numeratore	Chilogrammi di plasma conferito all'industria di frazionamento nell'anno solare	
		x 1.000
Denominatore	Popolazione residente al 1 gennaio dell'anno solare considerato	

Validità e limiti. Pur considerando l'indice di conferimento del plasma una misura significativamente valida della capacità di contribuire, da parte di ciascuna Regione e PA, all'autosufficienza nazionale di medicinali plasmaderivati, è necessario riconoscere alcuni limiti. Tali limiti sono legati alla natura della "materia prima", alla pianificazione del processo industriale e alle peculiarità di lavorazione di ciascuna Regione, che hanno ricaduta sulla validità temporale dell'informazione ottenuta. Inoltre, la fonte utilizzata (quantità misurate dai ST vs quantità misurate dall'Azienda di frazionamento durante la fase di scongelamento) può influire sul grado di validità dell'informazione.

Valore di riferimento/Benchmark. Non esiste a livello internazionale un valore di benchmark relativo all'indice di conferimento del plasma. Considerando il plasma "materia prima" per la produzione di medicinali e la varietà degli attuali livelli di autosufficienza registrati, è possibile considerare, per le regioni con basso indice di conferimento, la quantità di plasma raccolto e inviato al frazionamento nell'anno solare su scala nazionale per la popolazione residente nell'anno solare.

Descrizione dei risultati

Nel periodo 2000-2013, la quantità di plasma raccolto su scala nazionale è costantemente aumentata (tasso di incremento medio annuo pari a 4,2%) (1, 2). Nel biennio 2013-2015, invece, si registra una inversione di tendenza e per la prima volta un tasso di variazione negativo. In particolare, si passa da 786.948 kg raccolti nel 2013 a 782.282 kg nel 2015, con una diminuzione totale pari a 4.666 kg (-2,4%), in ragione della diminuzione della quota di plasma proveniente da scomposizione (3). Il conferimento del plasma al frazionamento industriale da parte delle singole regioni e PA (Tabella 1) registra, tuttavia, un'estrema variabilità con un gradiente decrescente tra le regioni del Nord e quelle del Meridione. Nel 2015, il valore nazionale si è attestato a 12,90 kg per 1.000 abitanti (+4,2% rispetto al dato 2011), con contributi delle singole regioni molto diversi tra loro. Si registrano i valori massimi, pari a 21,42 kg (per 1.000) in Friuli Venezia Giulia, 20,59 kg (per 1.000) nelle Marche e 20,21 kg (per 1.000) in Valle d'Aosta. Gli apporti minimi si registrano in regioni demograficamente importanti come Lazio e Campania con 5,95 e 3,98 kg (per 1.000), rispettivamente, e la Calabria con un indice di conferimento pari a 8,40 kg (per 1.000).

Tabella 1 - *Indice di conferimento (valori in kg per 1.000) del plasma all'industria di frazionamento per regione - Anni 2011, 2013, 2015*

Regioni	2011	2013	2015
Piemonte	16,39	16,78	15,36
Valle d'Aosta-Vallée d'Aoste	21,83	21,65	20,21
Lombardia	14,60	15,33	15,21
Bolzano-Bozen	14,38	13,70	13,45
Trento	12,82	13,00	13,90
Veneto	17,56	17,52	17,74
Friuli Venezia Giulia	22,74	22,34	21,42
Liguria	13,28	14,32	15,13
Emilia-Romagna	18,27	19,10	18,61
Toscana	18,39	19,10	18,51
Umbria	9,96	11,69	12,34
Marche	18,73	19,85	20,59
Lazio	5,47	6,53	5,95
Abruzzo	12,55	14,21	13,15
Molise	10,32	12,38	12,67
Campania	3,86	4,71	3,98
Puglia	8,94	9,06	8,62
Basilicata	10,88	15,83	14,46
Calabria	7,11	7,29	8,40
Sicilia	8,98	10,77	11,07
Sardegna	7,27	9,81	9,36
Italia	12,30	13,20	12,90

Fonte dei dati: Rapporto ISTISAN (1). Anni 2011, 2013 - Rapporto ISTISAN (3). Anno 2015.

Confronto internazionale

Da un confronto tra i Paesi europei ed extra-europei di pari livello socio-economico (Tabella 2), in cui il pla-

sma è raccolto attraverso donazioni volontarie, periodiche, responsabili, anonime e gratuite, l'Italia mostra un indice di conferimento tra i più elevati (4).

Tabella 2 - *Indice di conferimento (valori in kg per 1.000) del plasma all'industria di frazionamento per alcuni Paesi dell'Unione Europea- Anno 2013*

Paesi	2013
Repubblica Ceca*	54,4
Germania*	37,4
Australia	22,6
Paesi Bassi	18,3
Belgio	15,8
Italia	12,9
Islanda	12,7
Lussemburgo	12,6
Svezia	12,1
Francia	12,0
Svizzera	11,6
Finlandia	11,1
Norvegia	10,6
Danimarca	10,5
Ungheria	9,4
Estonia	8,1
Spagna	7,9
Polonia	5,7
Croazia	4,4
Slovacchia	3,4
Bulgaria	2,0
Lettonia	1,9

*Paesi in cui la cessione del plasma è soggetta a una qualsiasi forma di compensazione.

Fonte dei dati: Elaborazione su dati European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Anno 2016.

Raccomandazioni di Osservasalute

In considerazione del ruolo strategico della risorsa plasma e alla luce delle tendenze registrate negli ultimi anni relativamente alla quantità e tipologia di plasma raccolto e alla produzione di farmaci plasmaderivati, nonché ai fini del perseguimento dell'autosufficienza di plasma e medicinali plasmaderivati, è auspicabile che le regioni con un indice di conferimento di plasma per il frazionamento industriale molto basso adottino tutte le misure necessarie per incrementare la raccolta, fermi restando gli attuali contributi delle altre regioni.

Riferimenti bibliografici

- (1) Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Di Filippo A, Biffoli C, Grazzini G, Liembruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2011-2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016 (Rapporti ISTISAN 16/7).
- (2) Calizzani G, Profili S, Candura F, et al. Plasma and plasma-derived medicinal product self-sufficiency: the Italian case. *Blood Transfusion*. 2013; 11 (Suppl 4): s118-s131.
- (3) Candura F, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Liembruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2014-2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; in pubblicazione.
- (4) L.R. van Hove, M.P. Janssen and G. Rautmann. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe is published by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM).

Domanda totale di albumina

Significato. L'albumina è una proteina plasmatica prodotta dalle cellule epatiche e costituisce circa il 60% di tutte le proteine plasmatiche. La concentrazione di albumina nel sangue (albuminemia) varia fra 3,5 e 5,0 g/dL. Eventuali valori più bassi di albuminemia sono, nella maggior parte dei casi, da ricondursi a una ridotta produzione di albumina da parte del fegato. L'uso dell'albumina è indicato nel reintegro e mantenimento del volume ematico circolante in pazienti con deficienza accertata del volume ematico ed in cui è appropriato l'uso di un colloide. L'impiego dell'albumina, sulla base delle evidenze cliniche, può essere indicato in condizioni acute, nelle quali è necessaria l'espansione

di volume e il mantenimento del circolo, e in alcune condizioni croniche con bassa albuminemia (1).

In considerazione dell'importanza dell'albumina nel trattamento e nella prevenzione delle complicanze cliniche più gravi nei pazienti con cirrosi avanzata e nella fluidoterapia dei pazienti critici, essa è considerata un *driver* (insieme alle immunoglobuline polivalenti e ai concentrati di fattore VIII) della produzione e dei programmi di autosufficienza di medicinali plasmaderivati (2).

La domanda di albumina fornisce indicazioni sull'utilizzo di questo medicinale plasmaderivato.

Domanda totale di albumina

Numeratore	Domanda totale di albumina registrata nell'anno solare considerato	
		x 1.000
Denominatore	Popolazione residente al 1 gennaio dell'anno solare considerato	

Validità e limiti. Per l'elaborazione di questo indicatore si utilizzano, per il denominatore, le fonti istituzionali dell'Istituto Nazionale di Statistica (Istat) e, per il numeratore, il flusso informativo della tracciabilità del farmaco del Ministero della Salute. Di conseguenza, la validità dell'indicatore può essere considerata elevata. Tuttavia, se ne riconoscono alcuni limiti legati alla precisione. In particolare, l'indicatore misura la quantità di principio attivo consegnata alle strutture sanitarie, siano esse pubbliche o private, e non quanto ne sia effettivamente consumato. In considerazione della rilevazione annuale del dato, domanda e consumo possono essere considerati coincidenti. I dati presentano una spiccata variabilità regionale, sulla quale potrebbe influire l'inappropriatezza dell'utilizzo clinico, ma attualmente non sono disponibili valutazioni in merito.

Valore di riferimento/Benchmark. Il valore di riferimento utilizzato è tra i 200-300 g per 1.000 abitanti (1-5) (Tabella 1).

Descrizione dei risultati

Il confronto della domanda di albumina osservata in Italia con quella espressa in altri Paesi europei ed extra-europei vede l'Italia collocarsi al secondo posto, con un utilizzo fino a tre volte maggiore rispetto a Paesi di pari livello socio-economico (1, 2, 4, 5) (Tabella 1). Questo dato assume maggior rilievo se si

considera che, nell'ambito della variabilità osservata a livello regionale, alcune regioni (Sardegna, Puglia e Campania) mostrano picchi di utilizzo fino a cinque volte i valori di altre regioni o Paesi europei ed extra-europei (Tabella 2).

Pur registrando una moderata tendenza al contenimento nell'utilizzo di albumina (-3% nel periodo compreso tra gli anni 2011-2015), l'Italia si conferma uno dei Paesi con i più elevati livelli di consumo di albumina al mondo.

Il contributo delle regioni e PA a tale tendenza è differenziato (Tabella 2). Le regioni che mostrano una marcata diminuzione della domanda, tra il 2011 e il 2015, sono il Lazio, la Calabria e la Puglia, con tassi di variazione che vanno da -27% a -32%. Le regioni che registrano una domanda standardizzata in aumento, invece, sono la Campania, il Molise e l'Umbria, con tassi di variazione compresi tra 13-39%.

Nel 2015, la domanda nazionale di questo principio attivo è stata di circa 35.400 kg, pari a 581,82 g per 1.000 abitanti. Le regioni dove si osserva la domanda maggiore, standardizzata per 1.000 abitanti, sono la Sardegna, la Campania ed il Molise con 1.063,75, 1.033,16 e 697,04 g, rispettivamente. La domanda minore si osserva in Friuli Venezia Giulia e nelle PA di Trento e Bolzano con 273,65, 254,83 e 180,50 g (per 1.000), rispettivamente.

Tabella 1 - Domanda totale standardizzata (valori in g per 1.000) di albumina per alcuni Paesi - Anni 2011-2013, 2015

Paesi	Domanda totale standardizzata di albumina
Grecia*	591,56
Italia**	581,82
Stati Uniti [^]	472,28
Spagna*	299,79
Canada ^{o^}	282,95
Giappone ^o	279,87
Austria*	274,08
Francia*	270,88
Germania ^o	246,19
Repubblica Popolare Cinese ^o	152,22
Repubblica Ceca*	106,04
Messico [^]	102,02
Brasile [^]	69,87
Russia*	51,84
India ^o	14,07

*2011.

^o2012.[^]2013.

**2015.

Fonte dei dati: Elaborazione su dati EDQM. Anno 2016.**Tabella 2** - Domanda totale standardizzata (valori in g per 1.000) di albumina per regione - Anni 2011, 2013, 2015

Regioni	2011	2013	2015
Piemonte	372,34	344,19	316,40
Valle d'Aosta-Vallée d'Aoste	580,83	470,89	498,92
Lombardia	556,29	584,57	622,97
<i>Bolzano-Bozen</i>	<i>229,62</i>	<i>267,82</i>	<i>180,50</i>
<i>Trento</i>	<i>233,21</i>	<i>246,86</i>	<i>254,83</i>
Veneto	411,04	360,16	420,34
Friuli Venezia Giulia	275,43	264,34	273,65
Liguria	498,95	421,63	431,22
Emilia-Romagna	508,57	569,41	517,84
Toscana	664,89	588,21	551,82
Umbria	512,58	513,27	578,08
Marche	364,80	349,35	403,93
Lazio	704,70	525,57	511,01
Abruzzo	598,04	617,10	642,56
Molise	599,11	680,29	697,04
Campania	741,90	947,93	1.033,16
Puglia	919,76	919,29	625,15
Basilicata	603,79	588,33	603,74
Calabria	729,14	634,00	497,63
Sicilia	580,04	581,03	596,68
Sardegna	1.221,70	1.042,74	1.063,75
Italia	601,10	592,76	581,82

Fonte dei dati: Rapporto ISTISAN (2). Anni 2011, 2013 - Rapporto ISTISAN (3). Anno 2015.**Raccomandazioni di Osservasalute**

La riduzione della quantità di plasma destinato alla produzione di medicinali plasmaderivati, verificatasi per la prima volta nel 2014, amplifica la necessità di presidiare costantemente il governo dell'appropriatezza. In particolare, la domanda standardizzata di albumina è caratterizzata da valori particolarmente elevati con un utilizzo probabilmente inappropriato in alcune regioni. Tali utilizzi, ove non suffragati da specifici bisogni della popolazione, richiedono interventi im-

mediati e incisivi a favore del governo dell'appropriatezza clinica.

A tal fine, ai sensi del D. Lgs. n. 261/2007, il Ministro della Salute ha predisposto, con proprio decreto, il Programma Nazionale Plasma e Medicinali Plasmaderivati, finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta e alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei medicinali plasmaderivati.

Riferimenti bibliografici

- (1) Vaglio S, Calizzani G, Lanzoni M, Candura F, Profili S, Catalano L, Cannata L, Liubruno GM, Grazzini G. The demand for human albumin in Italy. *Blood Transfus.* 2013; 11 (Suppl 4): s26-32.
- (2) Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Di Filippo A, Biffoli C, Grazzini G, Liubruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2011-2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/7).
- (3) Calizzani G, Profili S, Candura F, et al. Plasma and pla-

- sma-derived medicinal product self-sufficiency: the Italian case. *Blood Transfusion.* 2013; 11 (Suppl 4): s118-s131.
- (4) Candura F, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Liubruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2014-2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; in pubblicazione.
- (5) L.R. van Hoeven, M.P. Janssen and G. Rautmann. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe is published by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM).

Domanda totale di immunoglobuline polivalenti

Significato. Le immunoglobuline (Ig) polivalenti sono utilizzate nella terapia sostitutiva delle immunodeficienze e nel trattamento di patologie autoimmuni o di processi infiammatori sistemici (1). Tuttavia, nella pratica clinica vengono utilizzate in maniera molto più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dai dati di letteratura. Le Ig polivalenti, così come tutti gli altri plasmaderivati, sono preparate utilizzando *pool* di plasma umano da cui deriva una significativa diversità idiotipica, che garantisce una più alta copertura anticorpale al ricevente. Le preparazioni contengono Ig polivalenti strutturalmente e funzionalmente intatte, con normale emivita e proporzione di sottoclassi: 95% di Ig di classe G (IgG)

monomeriche, piccole quantità di dimeri, quantità variabili di IgA e di IgM. Dal 2007, sono disponibili, in Italia, preparazioni di Ig solubili per infusione sottocutanea oltre a quelle ad uso endovenoso (2).

In considerazione dell'importanza delle Ig polivalenti nella terapia sostitutiva in sindromi da immunodeficienza primaria e in altre gravi patologie, esse sono inserite nella lista dei farmaci essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e sono considerate un *driver* (insieme all'albumina e ai concentrati di fattore VIII) della produzione e dei programmi di autosufficienza di medicinali plasmaderivati.

La domanda di Ig polivalenti fornisce indicazioni sull'utilizzo di questo medicinale plasmaderivato.

Domanda totale di immunoglobuline polivalenti

Numeratore	Domanda totale di immunoglobuline polivalenti registrata nell'anno solare considerato	
		x 1.000
Denominatore	Popolazione residente al 1 gennaio dell'anno solare considerato	

Validità e limiti. Per l'elaborazione di questo indicatore si utilizzano, per il denominatore, le fonti istituzionali dell'Istituto Nazionale di Statistica (Istat) e, per il numeratore, il flusso informativo della tracciabilità del farmaco del Ministero della Salute. Di conseguenza, la validità dell'indicatore può essere considerata elevata. Tuttavia, se ne riconoscono alcuni limiti legati alla precisione. In particolare, l'indicatore misura la quantità di principio attivo consegnata alle strutture sanitarie, siano esse pubbliche o private, e non quanta ne sia effettivamente consumata. In considerazione del periodo di rilevazione della domanda a carattere annuale, i dati relativi a domanda e consumo possono essere considerati coincidenti. I dati presentano una spiccata variabilità regionale, sulla quale potrebbe influire l'inappropriatezza dell'utilizzo clinico, ma attualmente non sono disponibili valutazioni in merito.

Valore di riferimento/Benchmark. In considerazione dell'importante aumento della domanda di Ig polivalenti, registrato negli ultimi anni a livello internazionale, e delle sperimentazioni cliniche in corso su

importanti patologie neurodegenerative, non è ancora possibile definire un valore di benchmark per l'utilizzo di questo plasmaderivato.

Descrizione dei risultati

Nel 2015, la domanda totale di Ig polivalenti è stata di 4.634.308 g, pari a 76,23 g per 1.000 abitanti (Tabella 1). Le regioni dove si registra la maggiore domanda standardizzata sono la Toscana, le Marche e la Liguria con 135,59, 99,20 e 86,54 g, rispettivamente. La domanda minore si osserva, invece, in Campania, PA di Trento, Calabria e Sardegna con consumi compresi tra 52-56 g (per 1.000). La domanda di questi medicinali plasmaderivati risulta in forte ascesa nel periodo 2011-2015 (+29%), soprattutto per quanto concerne le formulazioni sottocutanee (+432%) ed è caratterizzata da ampie differenze tra le regioni. La tendenza all'aumento della domanda nel periodo non è stata osservata in Umbria e Valle d'Aosta, che presentano una flessione rispetto al 2011 pari a -14% e -5%, rispettivamente (2, 4).

Tabella 1 - Domanda totale standardizzata (valori in g per 1.000) di immunoglobuline polivalenti per regione - Anni 2011, 2013, 2015

Regioni	2011	2013	2015
Piemonte	71,94	87,19	90,65
Valle d'Aosta-Vallée d'Aoste	93,56	84,54	89,05
Lombardia	59,77	65,50	69,77
Bolzano-Bozen	71,08	76,03	83,18
Trento	44,05	54,34	52,73
Veneto	70,12	79,31	85,55
Friuli Venezia Giulia	66,40	69,72	80,77
Liguria	78,62	82,51	86,54
Emilia-Romagna	57,40	63,41	78,03
Toscana	119,47	137,72	135,59
Umbria	78,04	66,71	67,08
Marche	77,30	84,16	99,20
Lazio	45,79	58,24	71,80
Abruzzo	55,29	66,46	74,69
Molise	69,64	70,52	71,89
Campania	29,21	38,01	52,65
Puglia	50,12	73,69	84,56
Basilicata	36,10	48,91	54,96
Calabria	44,01	43,21	54,93
Sicilia	40,76	48,74	57,39
Sardegna	51,40	51,43	55,82
Italia	58,89	68,24	76,23

Fonte dei dati: Rapporto ISTISAN (2). Anni 2011, 2013 - Rapporto ISTISAN (4). Anno 2015.

Confronto internazionale

Il confronto della domanda nazionale per 1.000 abitanti di Ig polivalenti espressa in alcuni Paesi ad economia avanzata (Tabella 2) evidenzia come l'utilizzo di tale medicinale sia più contenuto in Italia (2, 5). Le

diversità riscontrate tra regioni e PA mostrano come alcune di esse abbiano già raggiunto standard di utilizzo assimilabili ai sistemi sanitari dei Paesi nord-americani (ad esempio la Toscana).

Tabella 2 - Domanda totale standardizzata (valori in g per 1.000) di immunoglobuline polivalenti per alcuni Paesi - Anni 2011-2013, 2015

Paesi	Domanda totale standardizzata di immunoglobuline
Stati Uniti [^]	187,9
Canada ^{o^}	168,2
Francia*	107,8
Austria*	91,8
Germania ^o	76,9
Italia^{^**}	73,1
Spagna*	63,1
Grecia*	34,2
Giappone ^o	33,2
Repubblica Ceca*	28,1
Brasile [^]	17,0
Repubblica Popolare Cinese ^o	11,1
Messico [^]	9,0
Russia*	4,0
India ^o	1,1

*2011.

^o2012.

[^]2013.

**2015.

Fonte dei dati: Elaborazione degli autori su dati European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Anno 2016.

Raccomandazioni di Osservasalute

L'ampia variabilità sopradescritta necessiterebbe di ulteriori approfondimenti attraverso l'utilizzo di fonti che permettano la verifica delle differenze di consumo e il relativo collegamento a fenomeni di mobilità sanitaria piuttosto che alla diversa propensione al trattamento, in considerazione del fatto che i centri specialistici per il trattamento delle patologie che richiedono l'utilizzo di Ig polivalenti sono presenti soprattutto nell'Italia centro-settentrionale (2).

Riferimenti bibliografici

(1) Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, Profili S, Vaglio S, Pupella S, Liumbruno GM, Grazzini G. The demand for polyvalent immunoglobulins in Italy. *Blood Transfus.* 2013;

11 (Suppl 4): s45-54.

(2) Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Di Filippo A, Biffoli C, Grazzini G, Liumbruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2011-2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/7).

(3) Calizzani G, Profili S, Candura F, et al. Plasma and plasma-derived medicinal product self-sufficiency: the Italian case. *Blood Transfusion.* 2013; 11 (Suppl 4): s118-s131.

(4) Candura F, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Liumbruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2014-2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; in pubblicazione.

(5) L.R. van Hove, M.P. Janssen and G. Rautmann. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe is published by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM).

Domanda totale di antitrombina

Significato. L'antitrombina è una glicoproteina a sintesi epatica presente nel plasma ad una concentrazione di 150 µg/mL. È un inibitore delle proteasi, appartenente alla famiglia delle serpine o inibitori delle serin-proteasi. Si tratta del più potente inibitore naturale della coagulazione, che gioca un ruolo fondamentale nell'equilibrio della bilancia emostatica inibendo l'azione di tutti i fattori della coagulazione attivati,

eccetto V ed VIII, ed ha una particolare affinità per la trombina. È anche detta "cofattore" dell'eparina, nel senso che l'azione anticoagulante dell'eparina è mediata dalla antitrombina. Possiede, inoltre, proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti (1).

L'indicatore intende misurare la domanda di antitrombina e fornisce indicazioni sull'utilizzo di questo medicinale plasmaderivato.

Domanda totale di antitrombina

Numeratore Domanda totale di antitrombina registrata nell'anno solare considerato

Denominatore Popolazione residente al 1 gennaio dell'anno solare considerato

Validità e limiti. Per l'elaborazione di questo indicatore si utilizzano, per il denominatore, le fonti istituzionali dell'Istituto Nazionale di Statistica (Istat) e, per il numeratore, il flusso informativo della tracciabilità del farmaco del Ministero della Salute. Di conseguenza, la validità dell'indicatore può essere considerata elevata. Tuttavia, se ne riconoscono alcuni limiti legati alla precisione. In particolare, l'indicatore misura la quantità di principio attivo consegnata alle strutture sanitarie, siano esse pubbliche o private, e non quanta ne sia effettivamente consumata. In considerazione del periodo di rilevazione della domanda a carattere annuale, i dati relativi a domanda e consumo possono essere considerati coincidenti. I dati presentano una spiccata variabilità regionale, sulla quale potrebbe influire l'inappropriatezza dell'utilizzo clinico, ma attualmente non sono disponibili valutazioni in merito.

Valore di riferimento/Benchmark. Ad oggi, per l'antitrombina non vi è unanime consenso, a livello internazionale, in merito al valore di benchmarking. L'analisi comparativa dei dati nazionali tra l'Italia e gli altri Paesi (ad esempio, Germania e Francia) (2) evidenzia una chiara indicazione della tendenza italiana a un eccesso nell'utilizzo di questo medicinale plasmaderivato (1, 3, 4). Il valore di riferimento nazionale è fissato in una domanda pro capite pari a 1 Unità Internazionale (UI).

Descrizione dei risultati

Nel 2015, si registra una domanda totale pari a 122.888.000 UI e una domanda pro capite di 2 UI. La domanda assoluta maggiore si è registrata in Campania, Sicilia e Lazio, che insieme esprimono quasi un terzo della domanda nazionale, pur rappresentando poco più di un quarto dell'intera popolazione italiana. Le regioni dove si è osservata la domanda pro capite maggiore sono la Calabria, la Sicilia e il Lazio con 3,7, 3,5 e 3,3 UI, rispettivamente, con uno scarto percentuale dal dato nazionale del +93%, +82% e +74%. Hanno registrato le domande minori le PA di Trento e Bolzano e l'Emilia-Romagna pari a 0,37, 0,39 e 0,5 UI pro capite, rispettivamente, con uno scarto percentuale negativo rispetto al valore nazionale dell'81%, 80% e 74%.

Nel periodo 2011-2015, la domanda totale di antitrombina ha registrato un andamento pressoché costante (-1% rispetto al dato 2011). Nella PA di Bolzano, in Piemonte e in Sardegna il contenimento dell'utilizzo è stato più evidente (-53%, -39% e -32%, rispettivamente). Si osserva un aumento significativo della domanda principalmente nella PA di Trento (+166%), in Lombardia (+31%) e in Calabria (+24%) (4, 5).

Tabella 1 - Domanda totale standardizzata (valori in Unità Internazionali pro capite) di antitrombina per regione - Anni 2011, 2013, 2015

Regioni	2011	2013	2015
Piemonte	2,48	2,09	1,52
Valle d'Aosta-Vallée d'Aoste	1,01	1,75	1,15
Lombardia	0,92	1,06	1,21
Bolzano-Bozen	0,79	0,38	0,37
Trento	0,15	0,21	0,39
Veneto	1,52	1,23	0,98
Friuli Venezia Giulia	2,63	2,14	1,84
Liguria	3,04	1,58	1,88
Emilia-Romagna	0,46	0,39	0,50
Toscana	2,68	2,02	2,06
Umbria	0,77	0,71	0,81
Marche	1,38	1,16	1,65
Lazio	2,80	3,61	3,31
Abruzzo	1,60	1,86	1,52
Molise	3,08	2,17	2,96
Campania	2,95	2,90	3,20
Puglia	1,81	2,20	2,10
Basilicata	3,07	3,39	3,26
Calabria	2,98	3,20	3,68
Sicilia	2,97	2,88	3,47
Sardegna	3,17	1,63	2,15
Italia	2,03	1,96	2,02

Fonte dei dati: Rapporto ISTISAN (2). Anni 2011, 2013 - Rapporto ISTISAN (4). Anno 2015.

Raccomandazioni di Osservasalute

In considerazione del fatto che la principale indicazione per l'uso clinico appropriato di antitrombina sia rappresentata dalla terapia sostitutiva nei pazienti con carenze congenite, le recenti disposizioni normative fissano in 1 UI pro capite il valore di riferimento nazionale. Di conseguenza, le strutture regionali di coordinamento delle attività trasfusionali sono chiamate ad un attento monitoraggio della domanda di questo medicinale plasmaderivato. Pur essendo, attualmente, inserita all'interno di gran parte delle convenzioni tra le regioni e PA e le Aziende titolari dei servizi di conto-lavorazione, la spesa farmaceutica per la produzione di antitrombina risulta, comunque, elevata in ragione dell'eccessivo e, probabilmente, inappropriato utilizzo di questo medicinale plasmaderivato.

Riferimenti bibliografici

- (1) Liubruno GM, Franchini M, Lanzoni M, Candura F, Vaglio S, Profili S, Catalano L, Facco G, Pupella S, Calizzani G, Grazzini G. Clinical use and the Italian demand for antithrombin. *Blood Transfus.* 2013; 11 (Suppl 4): s86-93.
- (2) L.R. van Hoveven, M.P. Janssen and G. Rautmann. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe is published by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM).
- (3) Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Di Filippo A, Biffoli C, Grazzini G, Liubruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2011-2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/7).
- (4) Candura F, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Liubruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2014-2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; in pubblicazione.
- (5) Calizzani G, Profili S, Candura F, et al. Plasma and plasma-derived medicinal product self-sufficiency: the Italian case. *Blood Transfusion.* 2013; 11 (Suppl 4): s118-s131.

Programma Nazionale Plasma e medicinali plasmaderivati

Dott. Fabio Candura, Dott.ssa Samantha Profili, Dott.ssa Cristiana Chelucci, Dott. Gabriele Calizzani, Dott. Giancarlo Maria Liumbruno

Il Programma Nazionale Plasma (PNP) e medicinali plasmaderivati stabilisce i principi di riferimento e gli obiettivi strategici da perseguire nel quinquennio 2016-2020, ai fini del raggiungimento dell'obiettivo dell'autosufficienza nazionale del plasma e dei medicinali plasmaderivati sancito dalla Legge n. 219/2005, norma quadro del sistema trasfusionale italiano (1).

In ottemperanza al D. Lgs. n. 261/2007 (2), il Ministro della Salute, di intesa con le Regioni e le PA, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro Nazionale Sangue (CNS), sentito il Comitato tecnico-sanitario della Sezione Trasfusionale nell'ambito delle risorse disponibili a legislazione vigente, predispone un proprio decreto per un programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei Servizi Trasfusionali (ST) e nelle Unità di Raccolta (UdR) e alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei medicinali plasmaderivati.

Alla redazione del PNP ha contribuito il gruppo di lavoro appositamente istituito dal CNS composto da rappresentanti delle Regioni, Società scientifiche di settore, Associazioni e Federazioni di donatori ed esperti nazionali. L'analisi della situazione ha consentito di definire il quadro normativo di riferimento, i principi etici del sistema, i livelli di qualità e sicurezza raggiunti e la recente evoluzione delle aggregazioni interregionali per la lavorazione del plasma. Sono stati, inoltre, presentati i dati disponibili sull'andamento della domanda dei principali farmaci plasmaderivati, che hanno consentito di delineare scenari predittivi sulla domanda nazionale attesa per il prossimo quinquennio, oltre a valutare il livello di copertura e autosufficienza garantita dalla produzione dei medicinali plasmaderivati in conto-lavorazione, anche in considerazione delle previsioni sugli andamenti della raccolta e produzione della "materia prima" plasma e, infine, è stata presentata la stima della spesa sostenuta dalle Regioni per il mantenimento dei sistemi di plasmaderivazione.

Ai fini della promozione del razionale ed appropriato utilizzo del plasma e dei medicinali plasmaderivati, sono stati così individuati i seguenti indirizzi strategici (3):

- a) l'adozione di interventi finalizzati al governo dell'appropriatezza di utilizzo clinico dei principali medicinali plasmaderivati (con particolare riferimento ad albumina, antitrombina e immunoglobuline polivalenti);
- b) l'utilizzo prioritario dei medicinali plasmaderivati da conto-lavorazione e la compensazione intra e interregionale;
- c) la gestione delle eccedenze e delle carenze di intermedi e prodotti finiti della lavorazione del plasma: le prime relativamente a specifici accordi, programmi o progetti, nell'ambito dei quali può essere prevista la cessione dei medicinali emoderivati o dei prodotti intermedi di lavorazione del plasma con recupero dei costi di produzione e, comunque, senza fini di lucro; le seconde relativamente alla definizione di un piano specifico per l'identificazione di azioni di coordinamento appropriate nell'eventualità di una improvvisa e non attesa mancanza di disponibilità e di fornitura di adeguati quantitativi di plasma e medicinali plasmaderivati.

Per quanto concerne la promozione della raccolta di plasma nei ST e nelle UdR, sono state identificate le seguenti priorità di intervento:

- a) l'incremento della raccolta di plasma da inviare al frazionamento industriale (dove vengono fissati i quantitativi minimi attesi per ciascuna Regione e PA durante tutto il periodo di validità del PNP);
- b) l'adozione di misure a favore dell'efficienza e della sostenibilità nella produzione di plasma (attraverso l'applicazione delle misure contenute nel DM del 2 novembre 2015 che garantiscono un miglioramento dell'efficienza nella produzione di plasma e attraverso l'identificazione di modelli di organizzazione e concentrazione della raccolta del plasma da aferesi) (4);
- c) l'avvio di sperimentazioni gestionali a favore dell'autosufficienza e sostenibilità.

Il monitoraggio del PNP è effettuato, annualmente, dal CNS sulla base di una serie di indicatori elaborati al fine di descrivere il grado di raggiungimento degli obiettivi su esposti e relativi all'appropriatezza di utilizzo del plasma e dei medicinali plasmaderivati e alla raccolta del plasma.

Sulla base di tali obiettivi e indicatori sono definiti, per ciascuna Regione, gli adeguamenti relativi ai livelli di domanda, efficienza e produzione di plasma e di medicinali plasmaderivati, attraverso il decreto annuale sul Programma di autosufficienza nazionale di cui si rimanda all'art. 14 della Legge n. 219/2005.

Riferimenti bibliografici

(1) Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 251, 27 ottobre 2005.

(2) Decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261. Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce 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. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 19, 23 gennaio 2008.

(3) Calizzani G, Candura F, Profili S, Chelucci C, Liembruno GM. Il Programma Nazionale Plasma e i nuovi scenari per la plasmaderivazione. Blood Transfus 2016; 14 Suppl 3: s136-7.

(4) Ministero della salute. Decreto 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 300, 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69.

Programma *Patient Blood Management*

Dott.ssa Stefania Vaglio, Dott.ssa Sara Gentili, Dott. Giancarlo Maria Liumbruno

Il *Patient Blood Management* (PBM) è un approccio multiprofessionale, multidisciplinare, multimodale, ospedaliero e paziente-centrico per la gestione dell'anemia e dell'emostasi, che comporta il contenimento del fabbisogno trasfusionale allogeneico nel peri-operatorio, mediante un impiego appropriato degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati. Il PBM, tuttavia, va oltre il concetto di uso appropriato degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati, poiché si prefigge l'obiettivo di prevenirne o ridurne in modo significativo l'utilizzo, gestendo in tempo utile tutti i fattori di rischio modificabili che possono rendere necessaria la terapia trasfusionale. Tali obiettivi possono essere raggiunti mediante i cosiddetti "tre pilastri del PBM" (1):

- a) ottimizzare l'eritropoiesi del paziente;
- b) ridurre al minimo il sanguinamento;
- c) sfruttare e ottimizzare la riserva fisiologica dell'anemia del singolo paziente.

L'implementazione di specifici percorsi diagnostico-terapeutici multidisciplinari finalizzati all'applicazione delle strategie del PBM, consente, pertanto, di evitare o ridurre le trasfusioni di sangue allogeneico, garantendo a tutti i pazienti, mediante una serie di programmi diversi e personalizzati, un miglioramento dell'*outcome* clinico. Il concetto di PBM non è focalizzato su una specifica patologia o procedura né su una disciplina o settore specifico della medicina, ma mira a gestire la risorsa "sangue del paziente" spostando l'attenzione dall'emocomponente al paziente stesso. Esso coniuga l'obiettivo di migliorare gli *outcome* dei pazienti e di ridurre i costi basandosi non sulla risorsa sangue allogeneica, ma su quella del paziente stesso. Infatti, il PBM può garantire un significativo contenimento dei costi ospedalieri associati alla terapia trasfusionale, riducendoli fino al 10-20% (2).

Nel 2010, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha esortato gli stati membri ad attuare una serie di strategie per garantire qualità, sicurezza e sostenibilità della terapia trasfusionale, includendo tra queste il PBM. In Italia, il Centro Nazionale Sangue (CNS) ha incluso il PBM tra gli obiettivi del Programma nazionale di autosufficienza fin dal 2012 e, nel corso del 2013, ha costituito e coordinato un gruppo di lavoro multidisciplinare. Obiettivo del gruppo di lavoro è stata l'individuazione delle strategie e delle tecniche farmacologiche e non, in grado di ridurre il ricorso alla terapia trasfusionale e la successiva elaborazione delle "Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management - Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto" (3). Parallelamente, è stato avviato un progetto a valenza nazionale finalizzato a promuovere le prime esperienze pilota del PBM in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto ed a verificare l'applicabilità delle Raccomandazioni. A livello normativo, l'Italia ha formalizzato l'interesse e la sensibilità al tema sancendo nel Decreto del 2 novembre 2015 le "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti": "al fine della prevenzione della trasfusione evitabile, sono definiti e implementati, sul territorio nazionale, programmi (*Patient Blood Management*), con particolare riferimento alla preparazione del paziente e trattamenti chirurgici programmati, sulla base di Linee Guida da emanare a cura del CNS entro 6 mesi dall'entrata in vigore del presente decreto". Alla luce delle evidenze scaturite dalle prime applicazioni e nel rispetto del Decreto, sono in elaborazione le Linee Guida per l'implementazione del programma PBM da applicare in tutti gli ambiti chirurgici. Tra gli obiettivi più significativi della implementazione del programma di PBM c'è la prevenzione della trasfusione evitabile. A questo scopo, è indispensabile la costituzione di specifici percorsi assistenziali diagnostico terapeutici al fine di valutare preliminarmente i pazienti candidati a chirurgia elettiva, per rilevare i fattori di rischio che possono determinare la necessità di terapia trasfusionale (ad esempio, l'anemia pre-operatoria) e correggerli in tempo utile. La valutazione pre-operatoria ha anche lo scopo di condividere con il paziente le strategie e tecniche, farmacologiche e non, da impiegare per contenere il fabbisogno trasfusionale allogeneico. L'adozione di strategie trasfusionali "restrittive" e di uno standard comportamentale finalizzato a trasfondere, nel paziente clinicamente stabile e non emorragico, una sola unità alla volta hanno, sicuramente, un ruolo chiave nel PBM. Il predetto standard costituisce anche l'oggetto di una campagna informativa dedicata (*Only One*) che è stata lanciata nel mese di settembre 2016 dal CNS-Istituto Superiore di Sanità.

Riferimenti bibliografici

(1) Department of Health, Victoria, Australia. Patient Blood Management. Disponibile sul sito: www.health.vic.gov.au/bloodmatters/management/index.htm. Ultimo accesso: 03/12/2014.

(2) Huron Healthcare. Ten Overlooked Opportunities For Significant Performance Improvement and Cost Savings. Disponibile sul sito: www.huronconsultinggroup.com/Insights/Perspective/Healthcare/~/_media/Insights-Media-Content/Overlooked_Opportunities_CostMgmt.pdf. Ultimo accesso: 15/06/2015.

(3) Vaglio S., Prisco D., Biancofiore D., Rafanelli D., Antonioli P., Lisanti M., Andreani L., Basso L., Velati C., Grazzini G., Liumbruno G.M. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. *Blood Transfus.* 2015 Dec 15: 1-43.