

7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza | 24-26 maggio 2023



Come organizzare il controllo di processo in una realtà produttiva consolidata

Massimo Lombardi

SIMT - ASST Spedali Civili di Brescia

Il sottoscritto Massimo Lombardi, in qualità di Relatore dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

oppure

negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con i soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

-
-
-

Il DMTE della Provincia di Brescia



- ✓ SIMT ASST Spedali Civili Brescia
- ✓ SIMT ASST Franciacorta
- ✓ SIMT ASST Vallecamonica
- ✓ SIMT ASST Garda

Accentramento delle attività

presso il CLV di Brescia nel Novembre 2014

Dati donazione 2022

Fonte: SRC Lombardia AREU – All.3 Tab 1

SIMT	Donazioni SI	Donazioni Plasmaferesi	Donazioni plasma-piastrinoafere si	Preparazione CP da Pool di BC
Spedali Civili	35596	1170	1429	7706
Franciacorta	6921	1020		
Vallecamonica	5801	289		
Garda	11874	896		
DMTE	60192	3375	1429	7706

Il monitoraggio del processo di produzione



- ✔ Verifica della stabilità (no derive)
- ✔ Miglioramento qualità e della sicurezza
- ✔ Riduzione della variabilità

- Indicatori (parametri da controllare)
- Limiti di riferimento
- Frequenza di controllo

- Variabilità naturale (Fattori casuali)
- Popolazione campionaria (Distribuzione)
- Prevalenza attesa

B-2. RED CELLS, LEUCOCYTE-DEPLETED IN ADDITIVE SOLUTION

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components

Table 5B-2

Parameter to be checked	Requirements	Frequency of control
Volume ^a	To be defined for the system used	as determined by SPC
Haematocrit ^a	0.50–0.70	as determined by SPC
Haemoglobin per final unit ^a	Minimum 40 g	as determined by SPC

^a A minimum of 90 % of units tested should meet the required value



Good Practice guidelines

Le fonti



- 4.4.4.1. Ongoing process verification should provide documented evidence, using statistical process control, that the process remains in a state of control during routine preparation.
- 4.4.4.2. All critical processes should be constantly monitored and periodically evaluated to confirm that they remain valid. Where no significant changes have been made to the validated status, a review with evidence that the process meets the prescribed requirements may be deemed acceptable in place of a full revalidation.
- 4.4.4.3. Blood establishments should monitor blood component quality using statistical process control to ensure that a state of control is maintained throughout the blood component life cycle with the relevant process trends evaluated.

La verifica del processo in corso dovrebbe fornire prove documentate, utilizzando un controllo statistico di processo...
 il processo deve rimanere in uno stato di controllo durante la preparazione ordinaria.

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components

Change control	393
Maintenance of the system	393
Quality assurance	394
General requirements	396
Signature manifestations	396
Signature/record linking	396
Controls for identification codes/passwords/biometrics	396
Appendix 4. Statistical Process Control.	399
Introduction	400
Implementation of SPC.	400
Strategy for statistical sampling	400
Tolerance of failure	401
Confidence level	401
Frequency of control sampling	401
Example 1. Use of control charts	403
Example 2. Method of scan statistics.	407
Example 3. Statistical process control for dichotomous outcomes: an approach based upon hypergeometric/binomial distributions.	411

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components

Implementation of SPC

As for all other aspects of quality, implementation of SPC demands understanding and commitment on the part of the management of the blood facility. It must be included in the quality system of the facility, and a training programme should be introduced for senior management as well as operational staff. Plans must be made for data collection, including of control charts, and all matters dealing with changes detected in processes, especially sudden situations. Regular reviews of processes against SPC data should take place, with the specific objective of continuous improvement.

Strategy for statistical sampling

As much as possible, the number and frequency of components sampled for quality control and the number of test failures per sample that trigger an appropriate response (e.g. investigation or re-validation of materials and procedures) should be based on the considerations detailed below.

Tolerance of failure

A 'target failure rate' should be established as the failure rate that should not be exceeded. This ensures that monitoring of aspects of quality is continuous and that a failure rate exceeding target values triggers appropriate corrective action.

Confidence level

A confidence level should be set for the detection of an actual failure rate that lies above the 'target failure rate'.

A valid method of statistical analysis should be used to determine either actual failure rate lies above the 'target failure rate'.

Frequency of control sampling

A number of challenges arise in framing statistically based quality control testing programs for labile blood components. Due to the complexity of the transfusion system, blood facilities should consult

Appendix 3. Statistical Process Control

statistical experts when designing process control systems. Issues include the very large variation in volumes of blood components at different blood establishments; need to minimise losses in blood components through testing at small centres; very low expected rate of non-conformance for some processes, and the number of discrete conditions that arise in the manufacture of otherwise similar components. These may include:

- Number of sites, operators and work shifts;
- Different collection and processing systems and equipment;
- Use of multiple reagent lots;
- Alternative preparation times and temperatures;
- Donor-related variables may affect the final quality of the blood component, even in a fully controlled process (e.g. for HbS donor blood with poor leucofiltration properties);
- The fact that blood components may be used for more than one clinical indication and require different levels of control (e.g. leucocyte-depleted RBCs for neonates vs for general transfusion).

Additionally, in many cases, the medical basis for currently accepted quality standards has not been rigorously established, making it difficult to determine the level of deviation from the expected level of conformance that can be tolerated. Nevertheless, to implement SPC, blood establishments need to establish the 'target failure rate' that should not be exceeded for each control test.

It is also desirable that the criterion for non-conformance should have at least a power of 80 per cent to detect the target failure rate, while giving a false-positive result in fewer than 5 per cent of determinations. Consideration must also be given to the strategy for representative sampling of units for control testing. Because similar components are prepared under a variety of conditions, it is important that the sample set should include representative units prepared in all possible



MINISTERO DELLA SALUTE



DECRETO 2 novembre 2015.

Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.

28-12-2015

Supplemento ordinario n. 69 alla GAZZETTA UFFICIALE


Serie generale - n. 300

PARTE B

B.1 PREPARAZIONE E CONSERVAZIONE DEGLI EMOCOMPONENTI

B.1.1 Requisiti generali

1. La preparazione degli emocomponenti deve avvenire con procedure che garantiscano la sterilità dei prodotti.
2. Ciascun emocomponente deve rispondere ai requisiti di qualità stabiliti nel presente Allegato.
3. La qualità degli emocomponenti deve essere garantita attraverso l'esecuzione di specifici controlli, pianificati per quantità e frequenza sulla base di adeguate valutazioni statistiche (controllo statistico di processo), al fine di ottenere dati statisticamente rappresentativi rispetto al volume complessivo della produzione dei singoli emocomponenti.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.9 Tecniche statistiche per il controllo statistico di processo (SPC) applicate al processo di produzione degli emocomponenti

2.9.1 Premessa

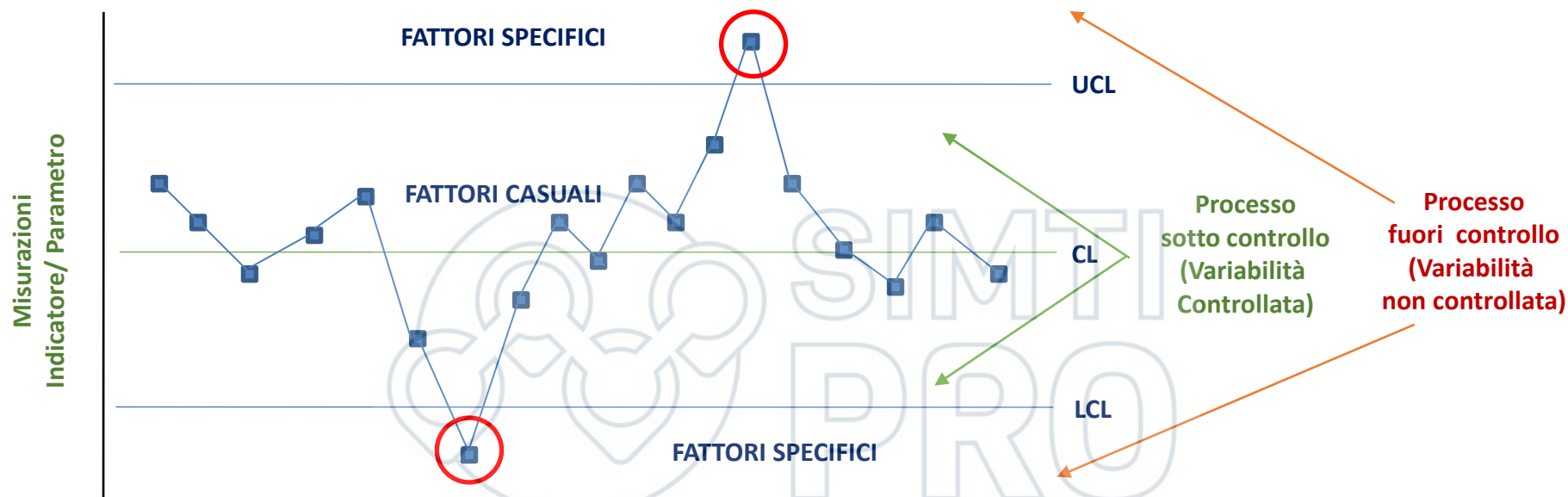
La applicazione del **controllo statistico di processo** (“*Statistical Process Control*” - **SPC**) nei processi produttivi trasfusionali è prevista da un disposto normativo di matrice europea³⁹.

In applicazione di tale disposto, e in linea con le indicazioni riportate nella “*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*” della EDQM⁴⁰, lo SPC deve essere obbligatoriamente impiegato nell’ambito delle **attività di controllo di qualità degli emc** attraverso modalità di campionamento adeguate, cioè tali da garantire che i campioni testati risultino rappresentativi del numero complessivo di emc prodotti.

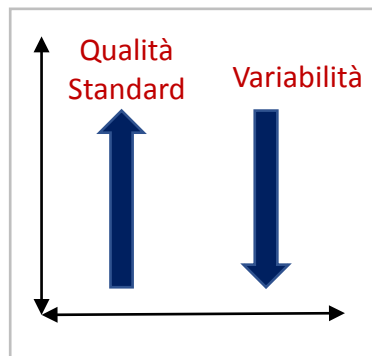
Sebbene potenzialmente applicabile a qualsiasi tipo di processo, lo SPC, in questo contesto, si ritiene applicabile solo ai processi di produzione degli emc.

La variabilità del processo

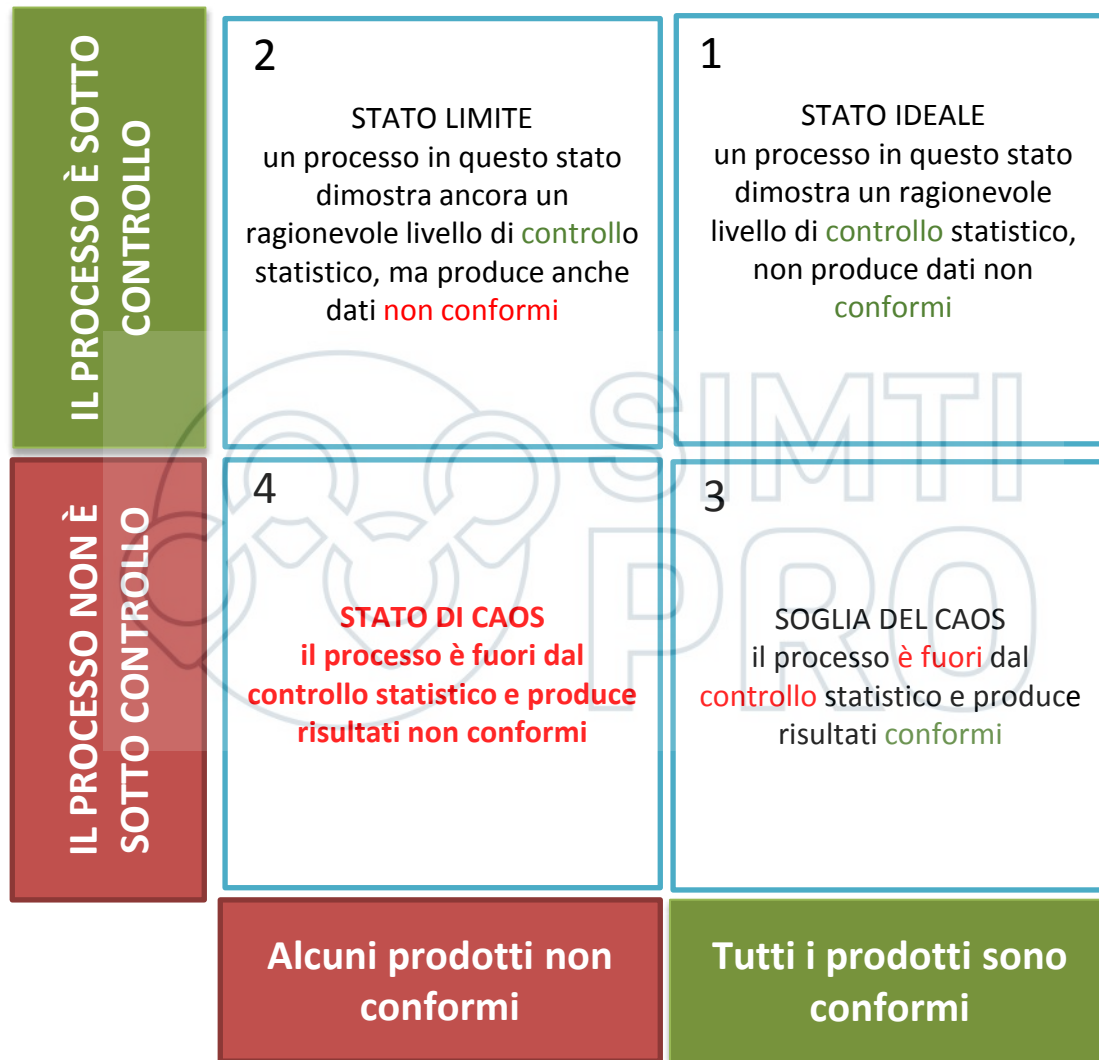
Valutare attraverso il monitoraggio e dimostrare, che un determinato processo sia in grado di fornire costantemente output (es. unità di emc prodotte) con caratteristiche conformi a specifiche definite, sotto controllo (assenze di derive) entro una variabilità tollerabile.



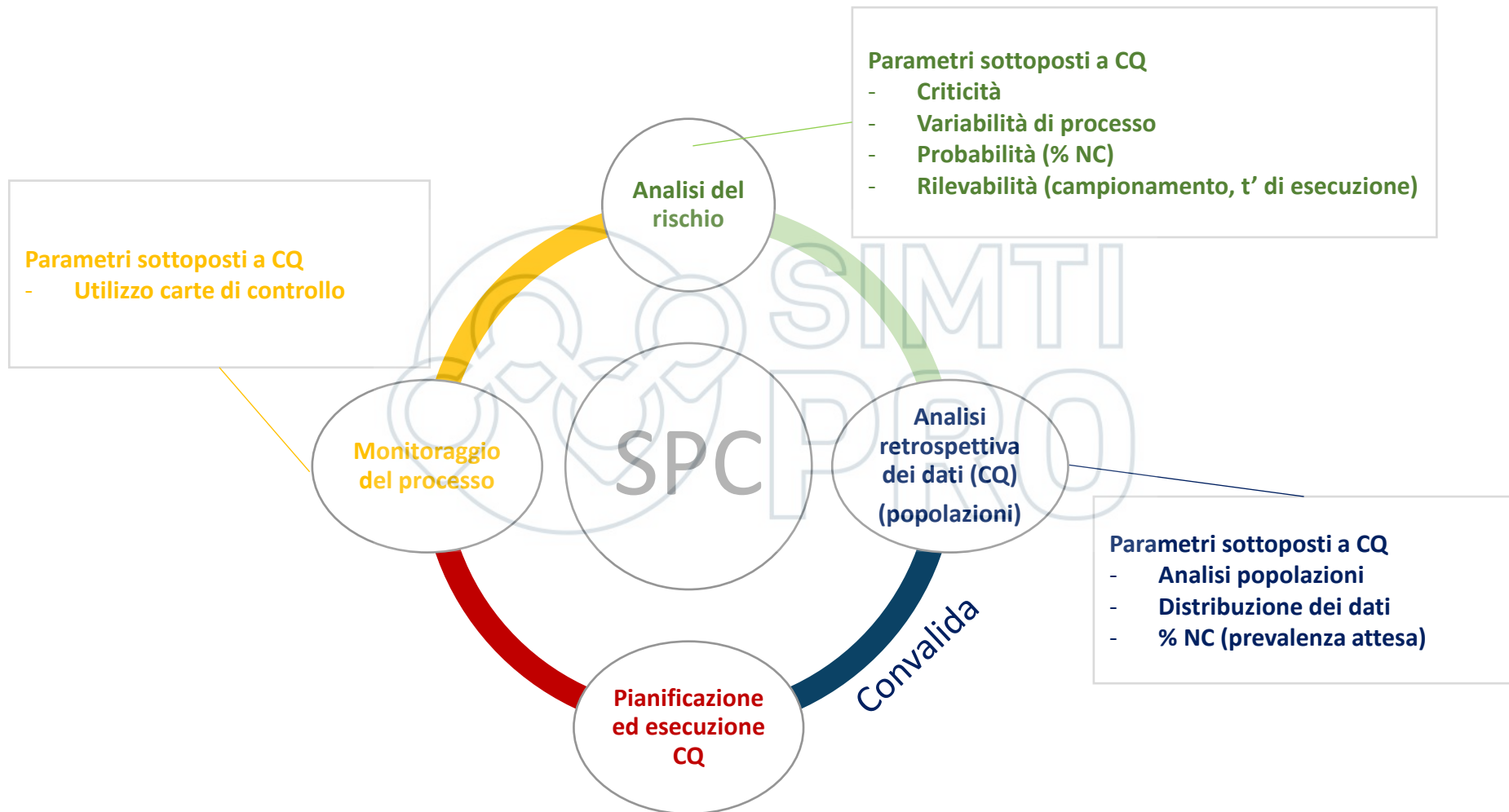
*...tutti i processi hanno una loro variabilità controllata (es. **variabilità biologica**).*



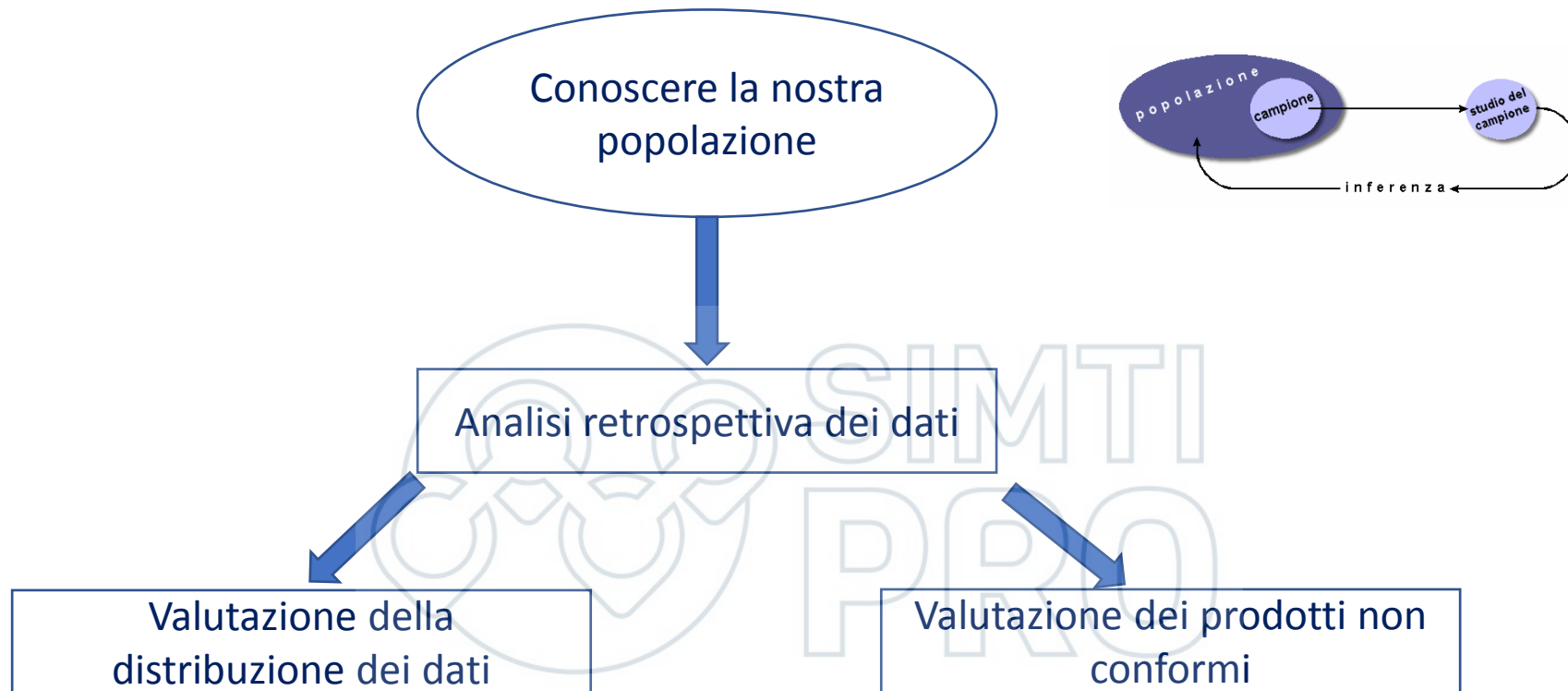
Il processo in/out controllo



Approccio statistico di processo SPC



Approccio statistico di processo SPC

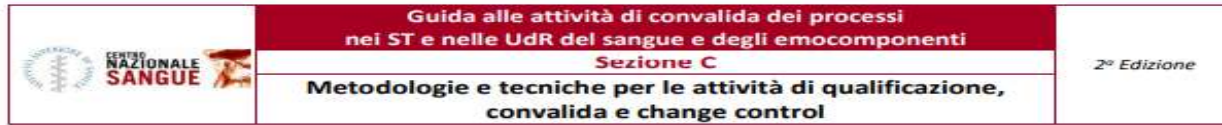


✔ Tipologia di distribuzione

✔ % dei prodotti non conformi

✔ Stima della prevalenza attesa

Analisi dei dati (Istogramma di frequenza)



2.9.4 Statistica descrittiva – Istogramma

L'**istogramma** è uno strumento grafico di statistica descrittiva che consente di avere una rappresentazione della distribuzione di frequenza della variabile analizzata.

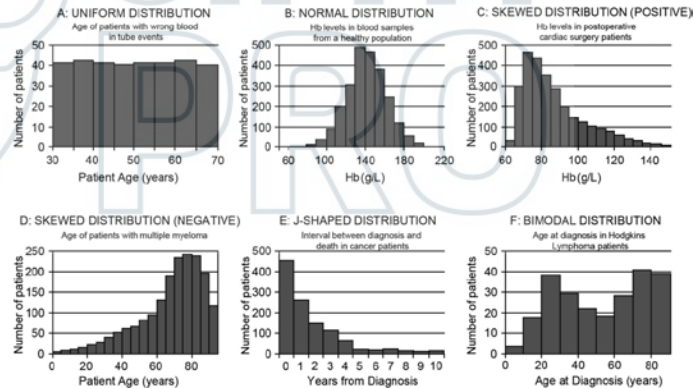
In un sistema di assi cartesiani, l'istogramma riporta in ascissa (asse x) le classi di ampiezza della grandezza in esame e in ordinata (asse y) la frequenza di osservazioni che cadono in ciascuna classe. Le classi sono di uguale ampiezza; ogni dato deve cadere in una sola classe. L'area delle barre è proporzionale alla frequenza della classe.

Dato un numero di osservazioni N , un modo empirico per definire il numero di classi (K) consiste nell'operare la scelta in funzione del numero dei dati (osservazioni). In genere, viene utilizzato il criterio della radice quadrata: $K = \sqrt{N}$.

ISTOGRAMMI PER CLASSI DI FREQUENZA



- ✓ Calcolo del numero di classi di frequenza di appartenenza $k \cong \sqrt{n}$.
- ✓ Calcolo dell'ampiezza di ogni classe $a \cong \frac{R}{k}$



Data distribution: normal or abnormal
R.K. Kandane-Rathnayake, J.C. Enticott, and L.E. Phillips
Transfusion, Vol 53 – February 2013

- a) Distribuzione uniforme
- b) Distribuzione normale
- c) Distribuzione Skewed (Positiva)
- d) Distribuzione Skewed (Negativa)
- e) Distribuzione J-Shaped
- f) Distribuzione Bimodale

Analisi dei dati (Istogramma di frequenza)



AZIENDA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
SERVIZIO DI IMMUNEMATOLOGIA E MEDICINA TRASFUSIONALE
PRIMARIO: DOTT.SSA MIRELLA MARINI

Piastriane da Pool-BC - intervallo analisi 01/01/2022-31/12/2022

DATA	NR. UNITA'	Volume unità in	Plt x 10 ¹¹ /Unità	Wbc x 10 ⁶ /Unità Post	n° di bulfi-coat utilizzati	Rbc x 10 ⁹ /Unità
------	------------	-----------------	-------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------	------------------------------

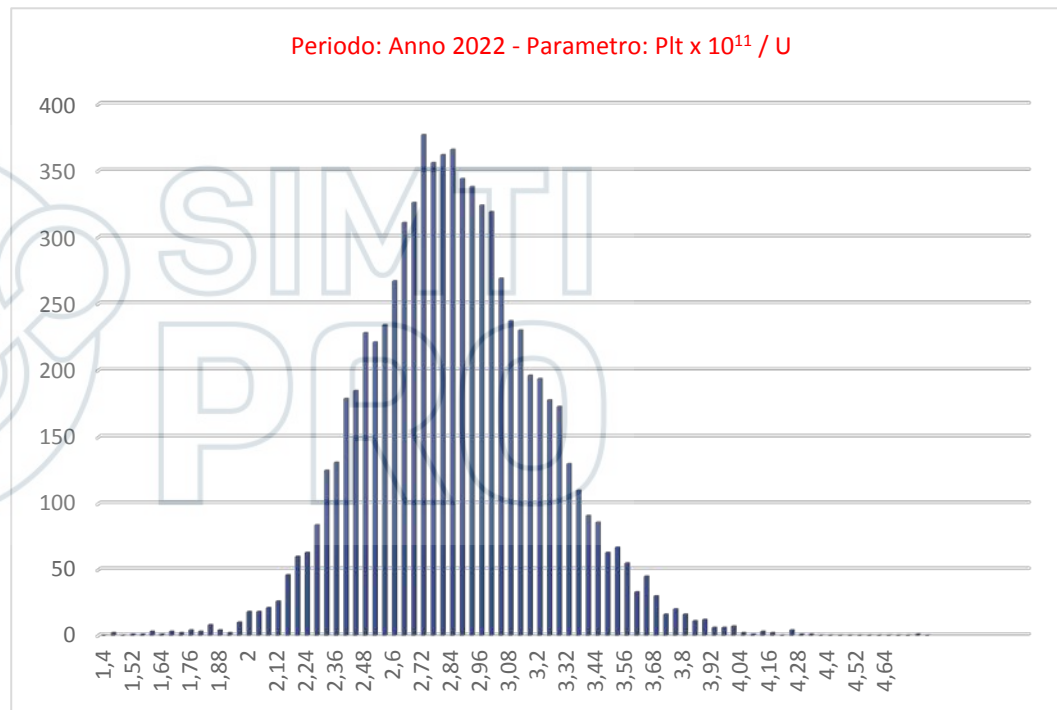
10/04/2022	048922601917	342.00	2.88			
07/04/2022	048922601884	370.00	2.88			
05/04/2022	048922601908	362.00	3.21			
05/04/2022	048922601909	370.00	2.93			
05/04/2022	048922601910	365.00	2.83			
05/04/2022	048922601911	356.00	2.80			
05/04/2022	048922601912	366.00	2.88			
05/04/2022	048922601913	362.00	2.98			
10/04/2022	048922601914	365.00	2.69			
05/04/2022	048922601906	374.00	2.92			
10/04/2022	048922601916	372.00	3.10			

Dati della popolazione, non del campione



Parametro	Plt x 10 ¹¹ / Unità	Conteggio (n)	7669
Val Min	1,42	Val Min Rifer	2
Q ₁	2,60	Media	2,84
Mediana	2,82	DS	0,36
Q ₃	3,06	Val Min Rifer	
Val Max	4,76	Val Max Rifer	
IQR	0,46		
Upper Outliers	81		
Lower Outliers	32		
<i>For the IBox (IQR and Median)</i>			
Q ₂ -Q ₁	0,22		
Q ₃ -Q ₂	0,24		
<i>For the Whiskers</i>			
Q ₃ +1,5*IQR	3,75		
Q ₁ -1,5*IQR	1,91		
Upper Whisker	3,75		
Lower Whisker	1,91		
W _{upper} -Q ₃	0,69		
Q ₁ -W _{lower}	0,69		
<i>For the Outliers</i>			
Val Max	4,76		
Val Min	1,42		
Conteggio (n)	7669		
Standard Min Rifer	2	2	
Standard Max Rifer			
Media	2,84		
DS	0,36		
n classi Freq	87,57		
Ampiezza classi	0,04		

$$a \cong \frac{R}{k} \quad k \cong \sqrt{n}$$



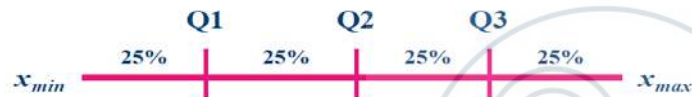
Per scelta della Direzione, tutti i CP da Pool di BC vengono sottoposti a CQ

Analisi dei dati (Boxplot)

Diagramma a scatola e baffi

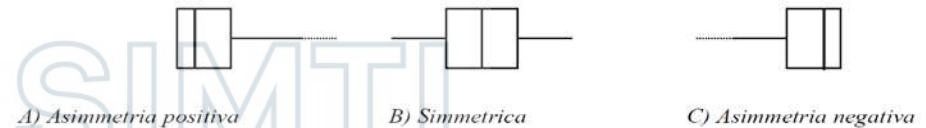
In [statistica](#) il **diagramma a scatola e baffi** (o **diagramma degli estremi e dei quartili**^[1] o **box and whiskers plot** o **box-plot**) è una [rappresentazione grafica](#) utilizzata per descrivere la [distribuzione](#) di un [campione](#) tramite semplici [indici di dispersione](#) e di [posizione](#).

Da Wikipedia



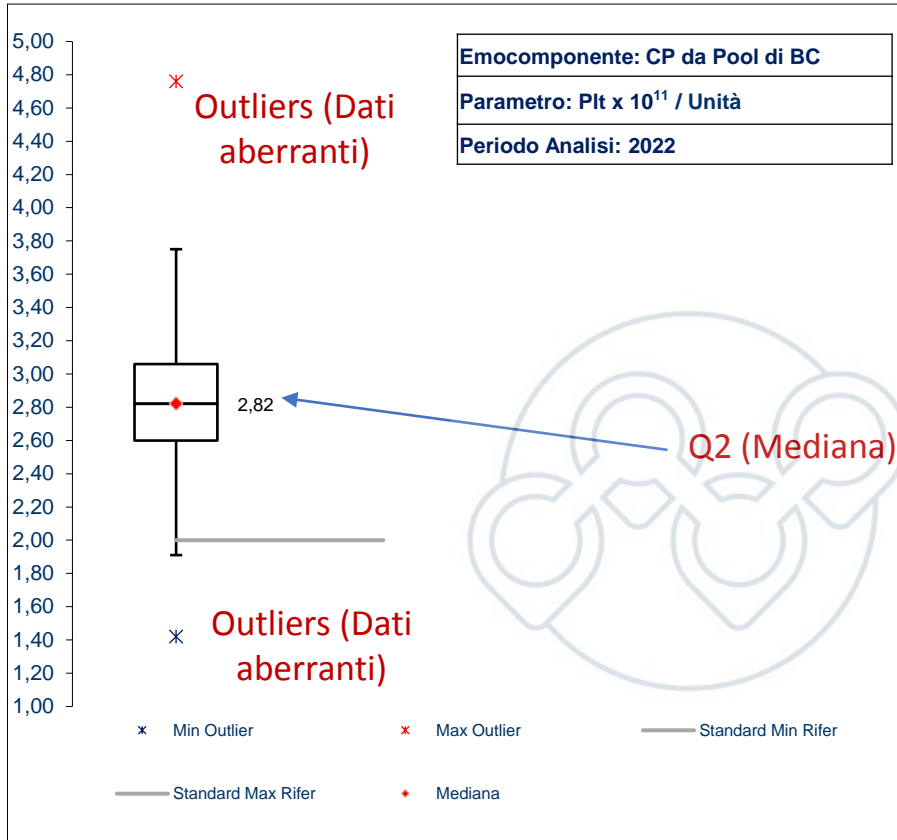
- Min: valore minimo
- Q1: 1° quartile
- Q2: 2° quartile (Mediana)
- Q3: 3° quartile
- Max: valore massimo

- D.I.: Differenza interquartile
D.I. = $Q3 - Q1$



Viene rappresentato (orientato orizzontalmente o verticalmente) tramite un rettangolo diviso in due parti, da cui escono due segmenti. Il rettangolo (la "scatola") è delimitato dal primo e dal terzo [quartile](#),^[2] $q_{1/4}$ e $q_{3/4}$, e diviso al suo interno dalla [mediana](#), $q_{1/2}$. I segmenti (i "baffi") sono delimitati dal [minimo](#) e dal [massimo](#) dei valori.

Analisi dei dati (Boxplot)



Lower:
0,41%

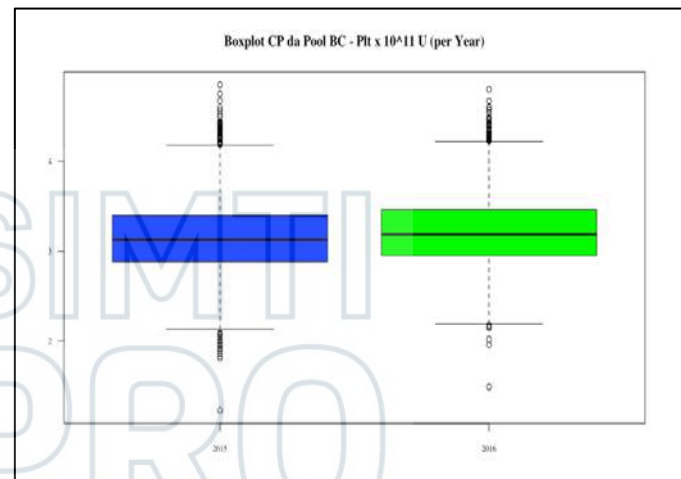
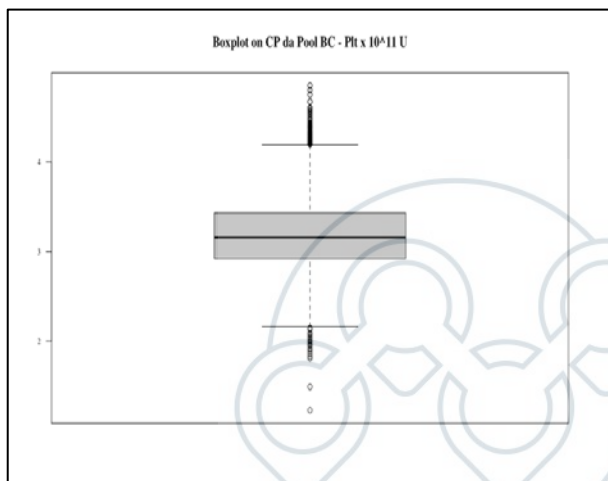
Parametro	Plt x 10 ¹¹ / Unità
Val Min	1,42
Q ₁	2,60
Mediana	2,82
Q ₃	3,06
Val Max	4,76
IQR	0,46
Upper Outliers	81
Lower Outliers	32

<i>For the Box (IQR and Median)</i>		
Q ₂ -Q ₁	0,22	
Q ₃ -Q ₂	0,24	
<i>For the Whiskers</i>		
Q ₃ +1.5*IQR	3,75	
Q ₁ -1.5*IQR	1,91	
Upper Whisker	3,75	
Lower Whisker	1,91	
W _{upper} -Q ₃	0,69	
Q ₁ -W _{lower}	0,69	
<i>For the Outliers</i>		
Val Max	4,76	
Val Min	1,42	
Conteggio (n)	7669	
Standard Min Rifer	2	2
Standard Max Rifer		
Media	2,84	
DS	0,36	
n classi Freq	87,57	
Ampiezza classi	0,04	

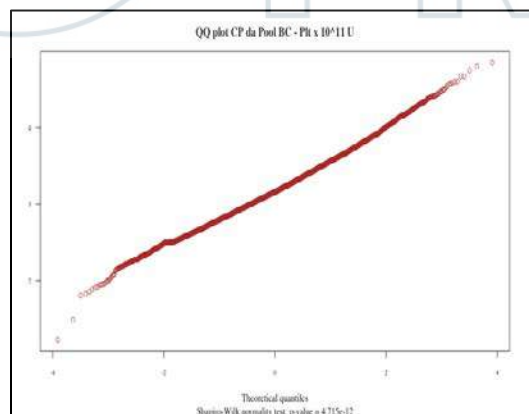
APPLICAZIONE DELL'SPC AL PROCESSO DI LAVORAZIONE DEL SANGUE PRESSO IL CLV DI BRESCIA: DATI RELATIVI AI PRIMI 2 ANNI DI ATTIVITÀ.

Lombardi M. ⁽¹⁾, Vezzoli M. ⁽²⁾, Consolandi O. ⁽¹⁾, De Tomasi D. ⁽¹⁾, Bonetta A. ⁽¹⁾, Zanoni D. ⁽¹⁾, Cammarata E. ⁽¹⁾, Haxhiraj F. ⁽¹⁾, Marini M. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ SIMT, ASST Spedali Civili di Brescia; ⁽²⁾ Unità di Biostatistica, Dip di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università degli Studi di Brescia



Test Shapiro
Non Normalità
della distribuzione
Dei dati

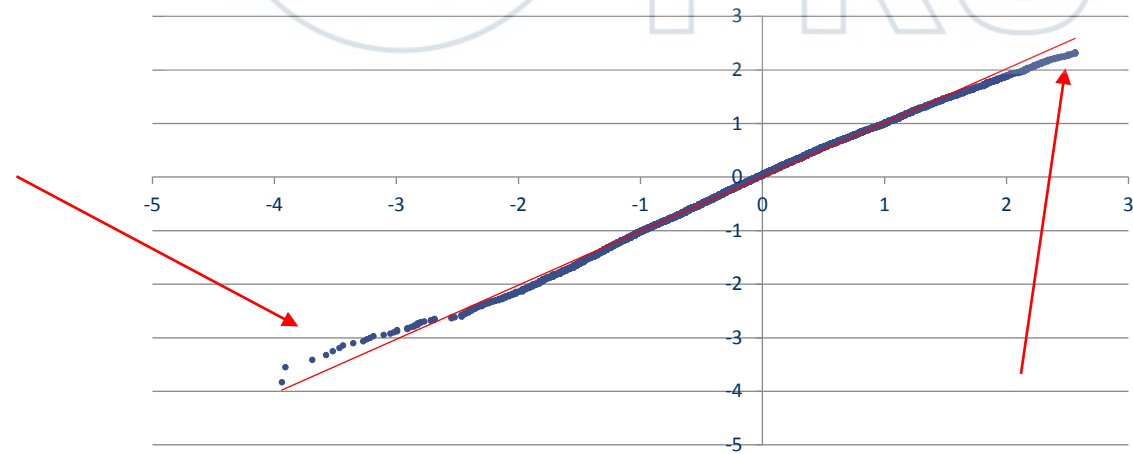


Analisi dei dati (Q-Q Plot)

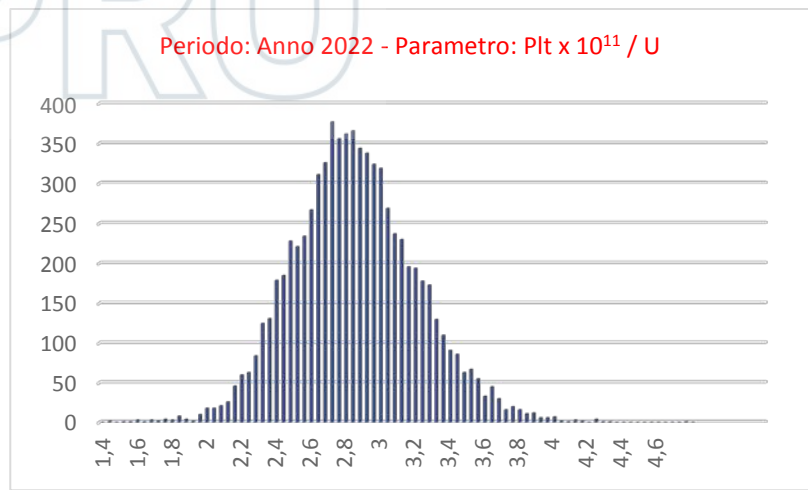
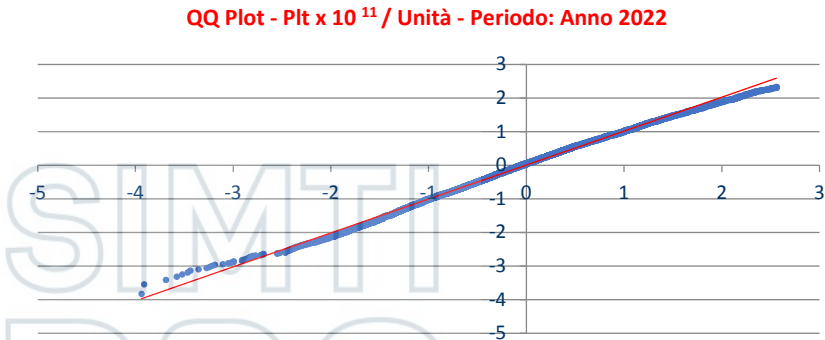
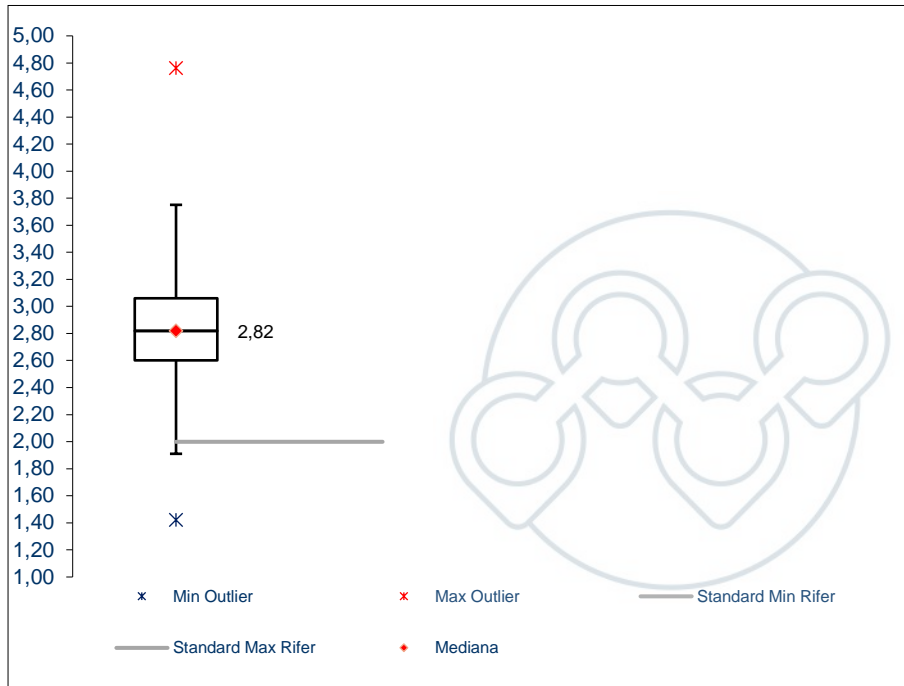
Data Table	Plt x 10 ¹¹ / Unità	Rango	z	%	Inv.S.Norm
	1,42	1	-3,939297719	6,51975E-05	-3,82571118
	1,43	2	-3,911524153	0,000195593	-3,545960195
	1,51	3	-3,689335625	0,000325988	-3,409016448
	1,55	4	-3,578241361	0,000456383	-3,316120178
	1,57	5	-3,522694229	0,000586778	-3,245230503
	1,59	6	-3,467147097	0,000717173	-3,187648857
	1,60	7	-3,439373531	0,000847568	-3,139020435
	1,63	8	-3,356052833	0,000977963	-3,096844196
	1,66	9	-3,272732135	0,001108358	-3,059547456
	1,67	10	-3,244958569	0,001238753	-3,026075191
	1,68	11	-3,217185003	0,001369149	-2,995684374
	1,69	12	-3,189411437	0,001499544	-2,967831465
	1,72	13	-3,106090739	0,001629939	-2,942106549
	1,74	14	-3,050543607	0,001760334	-2,918192648
	1,75	15	-3,022770041	0,001890729	-2,895839473
	1,76	16	-2,994996475	0,002021124	-2,874845846
	1,76	17	-2,994996475	0,002151519	-2,855047579
	1,79	18	-2,911675777	0,002281914	-2,836308881
	1,79	19	-2,911675777	0,002412309	-2,818516136
	1,80	20	-2,883902212	0,002542704	-2,801573294
	1,81	21	-2,856128646	0,002673099	-2,785398409
	1,81	22	-2,856128646	0,002803495	-2,769920992

- Distribuire i dati del campione in ordine crescente
- Dare un numero di ordine alla totalità del campione (rango)
- Calcolare media e deviazione standard del campione
- Normalizzare la distribuzione del campione mediante la formula:

QQ Plot - Plt x 10¹¹ / Unità - Periodo: Anno 2022



n° dati analizzati:7669



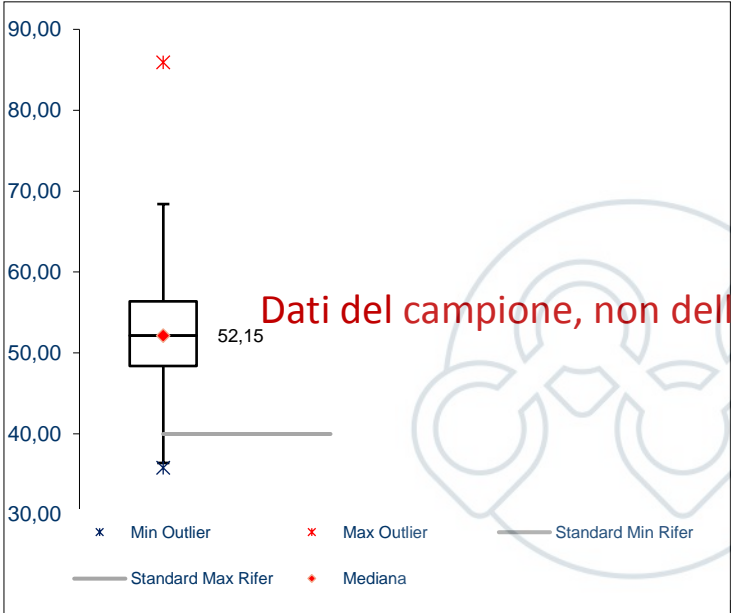
Parametro	Plt x 10 ¹¹ / Unità	Conteggio (n)	
Val Min	1,42	7669	
Q ₁	2,60	2	
Mediana	2,82		
Q ₃	3,06		
Val Max	4,76		
IQR	0,46		
Upper Outliers	81		
Lower Outliers	32		
		Media	2,84
		DS	0,36
		Val Min Rifer	
		Val Max Rifer	

Emocomponente: CE Leucodepleti		
Parametro: Hb gr / Unità		
Periodo Analisi: 2022		
Convalida <input type="radio"/>	Riconvalida <input type="radio"/>	Monitoraggio processo <input checked="" type="checkbox"/>

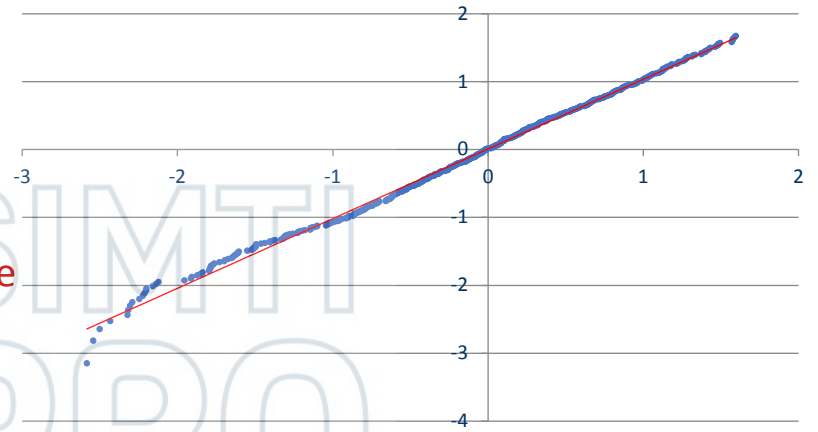
Analisi popolazione campionaria: Boxplot e QQ Plt per analisi dati

Mod-SIMT-A	
Rev. 00	Pag 1 di 1
Data Rev :	

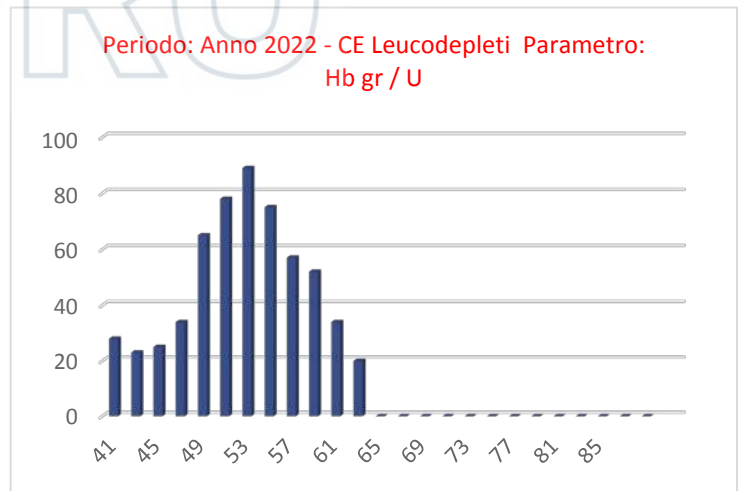
n° dati analizzati:608



QQ Plot - CE leucodepleti Hb gr / Unità - Periodo: Anno 2022



Periodo: Anno 2022 - CE Leucodepleti Parametro: Hb gr / U



Parametro	Hb gr / Unità
Val Min	35,82
Q ₁	48,39
Mediana	52,15
Q ₃	56,39
Val Max	85,93
IQR	8,00
Upper Outliers	6
Lower Outliers	3

Conteggio (n)	608
Val Min Rifer	40
Val Max Rifer	
Media	52,27
DS	6,36
Val Min Rifer	
Val Max Rifer	

Valutazione dei prodotti non conformi

% Prodotti Non Conformi

varianza (p)

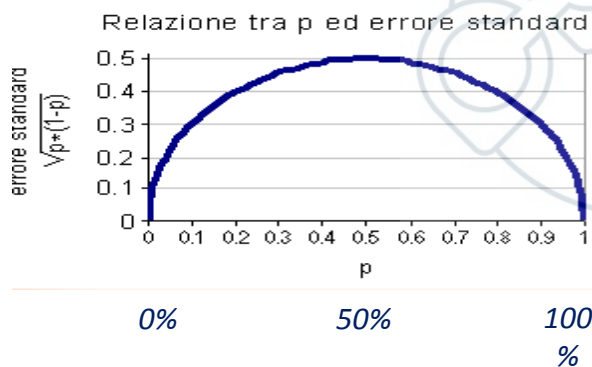
$$= \frac{p * (1-p)}{n}$$

errore standard = $\sqrt{\text{varianza}}$

proporzione ± errore standard

Prevalenza attesa
prodotti NC

N° Campionamento



La relazione esistente tra p ed errore standard) aiuta a comprendere il motivo per cui l'errore standard è così utile per esprimere la variabilità di una proporzione. Se tutti i soggetti si trovano in una classe *oppure* nell'altra (ad esempio sono tutti conformi oppure tutti non conformi), allora $p=0$ oppure $p=1$, e quindi la radice quadrata di $p*(1-p)$, ossia l'errore standard, è pari a zero. Questa conclusione è ragionevole, in quanto l'errore standard è una misura di **variabilità**, e ovviamente se tutti gli individui della popolazione appartengono alla stessa classe la variabilità è uguale a zero. Al contrario, la massima variabilità si ha quando ogni elemento della popolazione ha uguale probabilità di appartenere a una classe o all'altra (ossia: $p=0.5$). In questo caso, l'errore standard assume il massimo valore possibile, ossia 0.5.

Valutazione dei prodotti non conformi

Periodo	2022	2022
Emocomponente	CP da Pool BC	EC Leucodepleti
Parametro	Plt x 10 ¹¹ / Unità	Hb gr / U
n	7669	608
Media (μ)	2,84	52,27
DS (σ)	0,36	6,36
NC	59	17
% NC	0,77%	2,80%
p	0,0076933107	0,0279605263
1 - p	0,9923066893	0,9720394737
Varianza di p	0,0000009955	0,0000447019
Errore Standard	0,0009977236	0,0066859455
Errore Standard %	0,10%	0,67%
1,96*P	0,00195554	0,01310445
P+	0,00964885	0,04106498
P-	0,00573777	0,01485607
I.C. 95% (+)	0,96%	4,11%
I.C. 95% (-)	0,57%	1,49%
1,96 ² (IC 95%)	3,8416	3,8416
(Prevalenza attesa) P _{att} Max	0,0096488489	0,0410649795
1 - P _{att}	0,9903511511	0,9589350205
Precisione desiderata (5%) D ²	0,0025	0,0025
Numerosità del campione	14,68	60,51
Prevalenza attesa IC 95 %	0,78 - 1,22 %	1,65 - 4,39 %
Errore Standard della media (μ)	0,004	0,258
I.C. 95% (+) (μ)	2,85	52,80
I.C. 95% (-) (μ)	2,83	51,74



Ma se il parametro che sottopongo a CQ è la sterilità o il livello di leucociti negli emocomponenti leucodepleti, ha sempre risultato come percentuale 0% ?



Studio Multicentrico CQ Emocomponenti



CLV Lecco

**Anno 2016 : Dati di produzione CLV Regione Lombardia
Questionario**

CLV Varese

N° unità prodotte CP da Pool di BC: 43843

CLV Bergamo

CLV Brescia

(In 8 CLV da 5 buffy-coat, in 1 CLV da 4 buffy-coat)

CLV Cremona

214.442 (Buffy-Coat utilizzati)

CLV Policlinico (MI)

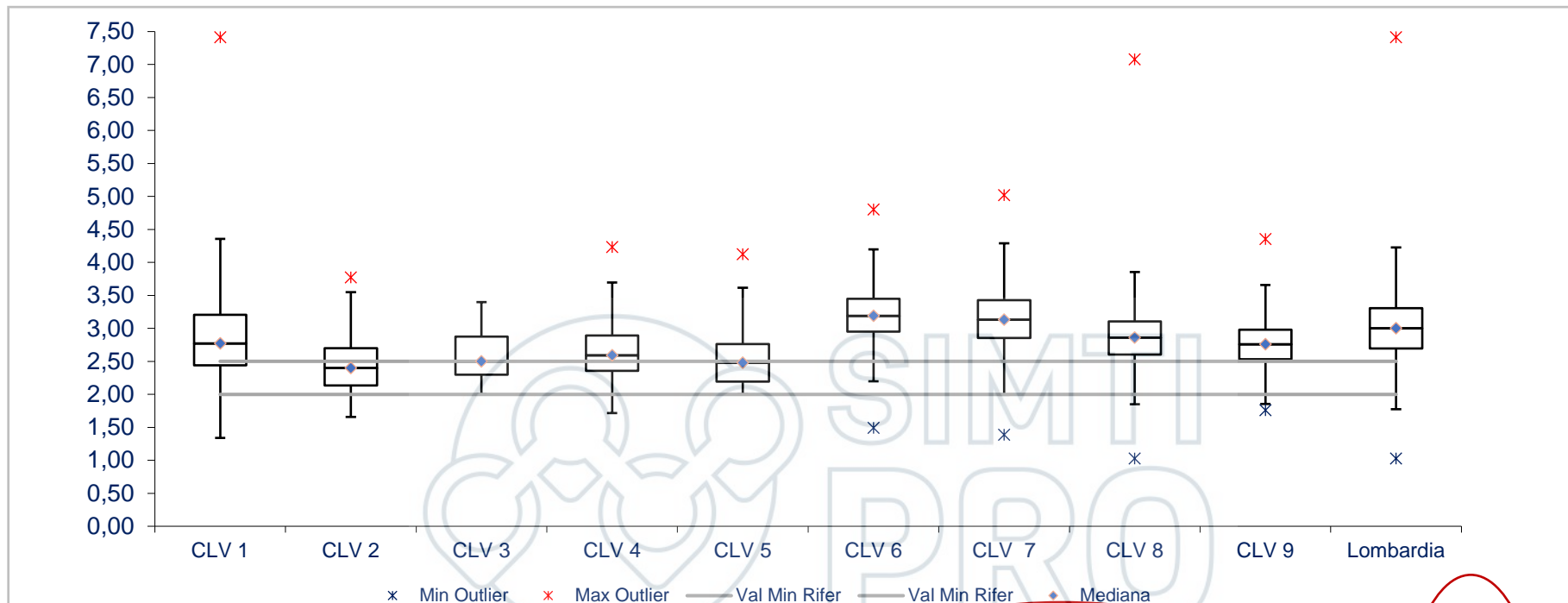
CLV Garbagnate

CLV Pavia

CLV Niguarda (MI)

- ▶ **Controlli di sterilità**
- ▶ **Controlli di qualità Wbc residui dopo leucodeplezione**
- ▶ **Controlli di qualità della Concentrazione PLT**
- ▶ **Controlli di qualità del volume**

Metodiche di preparazione, Metodiche dei CQ, n° campionamenti



	CLV 1	CLV 2	CLV 3	CLV 4	CLV 5	CLV 6	CLV 7	CLV 8	CLV 9	Lombardia
% CQ vs Produzione	4,6%	3,9%	2,1%	3,6%	88,7%	99,7%	97,1%	30,5%	95,6%	52,1%
Produzione annua	6173	1307	3792	4788	1705	5795	8519	6991	4773	43843
Anno	CLV 1	CLV 2	CLV 3	CLV 4	CLV 5	CLV 6	CLV 7	CLV 8	CLV 9	Lombardia
Val Min	1,34	1,66	2,00	1,72	2,00	1,49	1,39	1,03	1,76	1,03
Q ₁	2,44	2,14	2,30	2,36	2,19	2,95	2,85	2,60	2,53	2,70
Mediana	2,77	2,40	2,50	2,59	2,48	3,19	3,13	2,86	2,76	3,00
Q ₃	3,21	2,70	2,88	2,89	2,76	3,45	3,43	3,11	2,98	3,31
Val Max	7,41	3,77	3,40	4,23	4,12	4,80	5,02	7,08	4,35	7,41
IQR	0,77	0,57	0,58	0,54	0,57	0,50	0,57	0,50	0,45	0,61
Upper Outliers	6	1	0	2	17	47	73	30	22	157
Lower Outliers	0	0	0	0	0	10	40	7	2	32

Maggiore Frequenza di controllo

Calcolo delle prevalenze attese dei prodotti Non Conformi

Emocomponente: CP Pool da BC

Parametro: Plt x 10¹¹ / Unità

Periodo analisi: Anno 2016

Standard Rif Racc R(95) 15: > 2.0 x 10¹¹ / Unità

Plt x 10 ¹¹ / Unità	CLV 1	CLV 2	CLV 3	CLV 4	CLV 5	CLV 6	CLV 7	CLV 8	CLV 9	Lombardia
Produzione annua	6173	1307	3792	4788	1705	5795	8519	6991	4773	43843
n	286	51	78	173	1513	5776	8276	2135	4561	22849
Media (μ)	2,88	2,42	2,58	2,63	2,52	3,21	3,15	2,87	2,76	3,01
DS (σ)	0,71	0,41	0,36	0,41	0,39	0,38	0,44	0,41	0,33	0,46
NC	17	7	0	10	0	2	41	20	4	101
% NC	5,94%	13,73%	0,00%	5,78%	0,00%	0,03%	0,50%	0,94%	0,09%	0,44%
p	0,0594405594	0,1372549020	0,0000000000	0,0578034682	0,0000000000	0,0003462604	0,0049540841	0,0093676815	0,0008770007	0,0044203247
1 - p	0,9405594406	0,8627450980	1,0000000000	0,9421965318	1,0000000000	0,9996537396	0,9950459159	0,9906323185	0,9991229993	0,9955796753
Varianza di p	0,0001954803	0,0023218822	0,0000000000	0,0003148106	0,0000000000	0,0000000599	0,0000005956	0,0000043466	0,0000001921	0,0000001926
Errore Standard	0,0139814287	0,0481859132	0,0000000000	0,0177429017	0,0000000000	0,0002448007	0,0007717791	0,0020848430	0,0004383080	0,0004388656
Errore Standard %	1,40%	4,82%	0,00%	1,77%	0,00%	0,02%	0,08%	0,21%	0,04%	0,04%
1,96*P	0,02740360	0,09444439	0,00000000	0,03477609	0,00000000	0,00047981	0,00151269	0,00408629	0,00085908	0,00086018
P+	0,08684416	0,23169929	0,00000000	0,09257956	0,00000000	0,00082607	0,00646677	0,01345397	0,00173608	0,00528050
P-	0,03203696	0,04281051	0,00000000	0,02302738	0,00000000	-0,00013355	0,00344140	0,00528139	0,00001792	0,00356015
I.C. 95% (+)	8,68%	23,17%	0,00%	9,26%	0,00%	0,08%	0,65%	1,35%	0,17%	0,53%
I.C. 95% (-)	3,20%	4,28%	0,00%	2,30%	0,00%	-0,01%	0,34%	0,53%	0,00%	0,36%
1,96 ² (IC 95%)	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416
(Prevalenza attesa) P _{att} Max	0,0868441596	0,2316992919	0,0000000000	0,0925795556	0,0000000000	0,0008260697	0,0064667711	0,0134539739	0,0017360843	0,0052805012
1 - P _{att}	0,9131558404	0,7683007081	1,0000000000	0,9074204444	1,0000000000	0,9991739303	0,9935332289	0,9865460261	0,9982639157	0,9947194988
Precisione desiderata (5%) D ²	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Numerosità del campione	121,86	273,54	0,00	129,09	0,00	1,27	9,87	20,40	2,66	8,07
Prevalenza attesa IC 95 %	3,2 - 8,68 %	4,28 - 23,17 %	0%	2,3 - 9,26%	0%	0 - 0,08%	0,34 - 0,65%	0,53 - 1,35%	0 - 0,17%	0,36 - 0,53%
Errore Standard della media (μ)	0,042	0,057	0,041	0,031	0,010	0,005	0,005	0,009	0,005	0,003
Media I.C. 95% (+) (μ)	2,96	2,54	2,66	2,69	2,54	3,22	3,16	2,89	2,77	3,01
Media I.C. 95% (-) (μ)	2,79	2,31	2,50	2,57	2,50	3,20	3,14	2,85	2,75	3,00

Emocomponente: CP Pool da BC
 Parametro: Controllo di Sterilità
 Periodo analisi: Anno 2016
 Standard Rif Racc R(95) 15: Esito Coltura Negativo

Calcolo delle prevalenze attese dei prodotti Non Conformi

Controllo di sterilità	CLV 1	CLV 2	CLV 3	CLV 4	CLV 5	CLV 6	CLV 7	CLV 8	CLV 9	Lombardia
Produzione annua	6173	1307	3792	4788	1705	5795	8519	6991	4773	43843
n	166	51	78	12	89	100	98		8	602
Media (μ)										
DS (σ)										
NC	1	0	0	0	0	0	0		0	1
% NC	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	#DIV/0!	0,0%	0,2%
p	0,0060240964	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	#DIV/0!	0,0000000000	0,0016611296
$1 - p$	0,9939759036	1,0000000000	1,0000000000	1,0000000000	1,0000000000	1,0000000000	1,0000000000	#DIV/0!	1,0000000000	0,9983388704
Varianza di p	0,0000360711	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	#DIV/0!	0,0000000000	0,0000027548
Errore Standard	0,0060059241	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	#DIV/0!	0,0000000000	0,0016597493
Errore Standard %	0,60%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	#DIV/0!	0,00%	0,17%
$1,96 * P$	0,01177161	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	#DIV/0!	0,0000000000	0,00325311
$P+$	0,01779571	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	#DIV/0!	0,0000000000	0,00491424
$P-$	-0,00574751	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	#DIV/0!	0,0000000000	-0,00159198
I.C. 95% (+)	1,78%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	#DIV/0!	0,00%	0,49%
I.C. 95% (-)	-0,57%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	#DIV/0!	0,00%	-0,16%
$1,96^2$ (IC 95%)	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416	3,8416
(Prevalenza attesa) P_{att} Max	0,0177957076	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	0,0000000000	#DIV/0!	0,0000000000	0,0049142382
$1 - P_{att}$	0,9822042924	1,0000000000	1,0000000000	1,0000000000	1,0000000000	1,0000000000	1,0000000000	#DIV/0!	1,0000000000	0,9950857618
Precisione desiderata (5%) D^2	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Numerosità del campione	26,86	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00	7,51
Prevalenza attesa IC 95 %	0 - 1,78%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	#DIV/0!	0%	0 - 0,49%

ORIGINAL ARTICLE

Practical guidelines for applying statistical process control to blood component production

N. Beckman,* M. J. Nightingale† & D. Pamphilon‡ *Birmingham Centre, National Health Service Blood and Transplant (NHSBT), England, †Southampton Centre, National Health Service Blood and Transplant (NHSBT), England, and ‡Filton Centre, National Health Service Blood and Transplant (NHSBT), England

Received 24 November 2008; accepted for publication 14 April 2009

Analisi dei dati
Non conformi

Indice di capacità di processo
(Cpk)

$$Cpk = (USL - X)/3SD$$

$$Cpk = (X - LSL)/3SD$$

Quanto si allontana
la media dallo
standard
e in base alla
deviazione standard

CLASSIFICAZIONE della tipologia dei parametri

Categoria Cpk

- Capable
- Bordeline
- Not capable

Criticità del Parametro

- Alta
- Media
- Bassa

Tipo monitoraggio

- Carta di controllo
- Monitoraggio delle NC

Periodo	2022	2022
Emocomponente	CP da Pool BC	EC Leucodepleti
Parametro	Plt x 10 ¹¹ / Unità	Hb gr / U
n	7669	608
Media (μ)	2,84	52,27
DS (σ)	0,36	6,36
NC	59	17
% NC	0,77%	2,80%

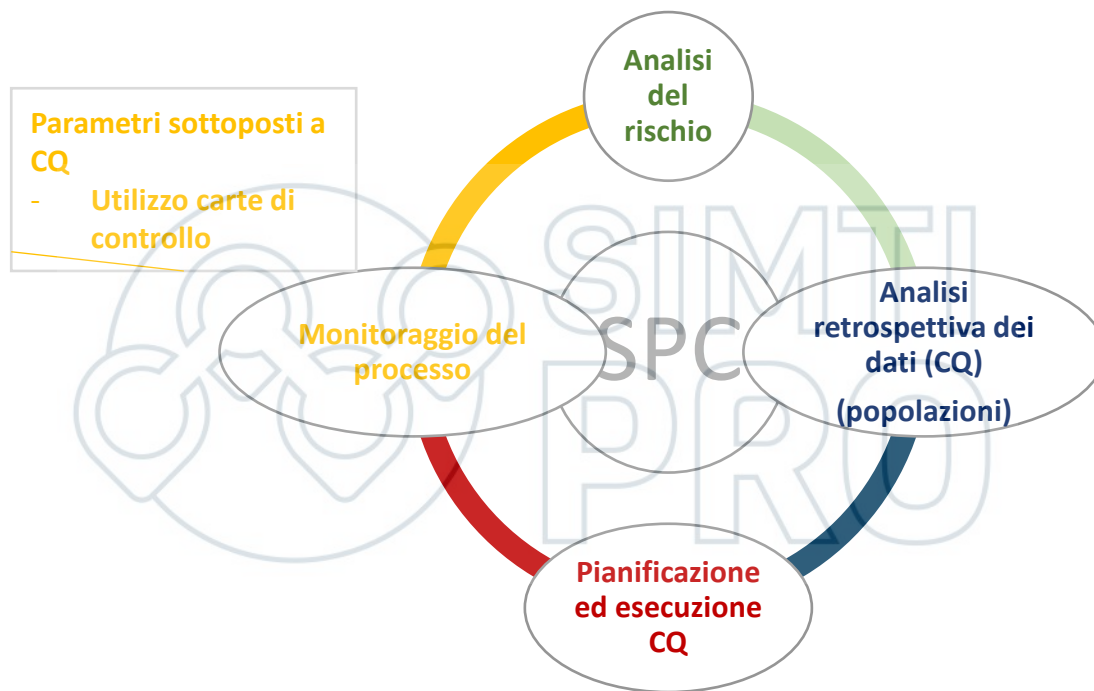
	Plt x 10 ¹¹ / Unità	Hb gr / U
Cpk	0,78	0,64

Table I. Retrospective Analysis of NHSBT Component Results (Bristol and Birmingham Centres) for 2005–2006 and Example Sampling Plan

Product/parameter	Data distribution	n =	Cpk	Predicted failure rate (%)	Observed failure rate (%)	Cpk category	Parameter criticality	Monitoring method	Sample size (%)	Sampling frequency
Red cells in Additive, LD, Whole Blood Filtered (Top and Top processing)										
Haemoglobin (g/unit)	Normal	3282	1.49	<0.001	0	Capable	Medium	Control chart	0.1	Each week
Volume (mL)	Normal	3337	0.66	1–10	1.77	Capable	Low	Conformance monitoring	0.01	Each month
Leucocyte (×10 ⁶ /unit)	Log ₁₀	3327	>3	<0.001	0	Capable	High	Control chart	1	Each day
Haemolysis at expiry (%) (combined, all Centres)	Log ₁₀	1093	0.36	10–25	7.4	Borderline	Low	Conformance monitoring	0.1	Each week
Red cells in additive, LD, red cell filtered (bottom and top processing) (N.B. Analysis of volume, leucocyte count and haemolysis indicated the same monitoring method, sample size and frequency as above).										
Haemoglobin (g unit ⁻¹)	Normal	3102	0.67	1–10	1.26	Borderline	Medium	Control chart	1	Each day
Buffy coats (for platelet pooling) Volume (mL)	Normal	7988	1.17	0.01–0.1	0.48	Capable	Medium	Control chart	1	Each day
Local Spec. (35–70 mL)										
Platelets, pooled, LD (N.B. Analysis of apheresis platelets indicated the same monitoring method, sample size and frequency except for platelet count, see below)										
Vol (mL)	Normal	3026	1.43	0.001–0.01	0	Capable	Low	Conformance monitoring	0.01	Each month
Platelets (×10 ⁹ unit ⁻¹)	Normal	2991	0.58	1–10	3.21	Borderline	Medium	Control chart	1	Each day
pH	Not known	271	N/A	N/A	0.37	N/A	Low	Conformance monitoring	1	Or 10 per month
Leucocytes (×10 ⁶ unit ⁻¹)	Log ₁₀	3021	>3	<0.001	0	Capable	High	Control chart	1	Each day
Platelets, apheresis, LD										
Platelets (×10 ⁹ unit ⁻¹)	Normal	1624	0.37	10–25	10.65	Incapable	Medium	Conformance monitoring	10	Each shift/team

LD, leucodepleted.


Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)



Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)

APPENDIX 4. STATISTICAL PROCESS CONTROL



	Guida alle attività di convalida dei processi nel ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione C Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Example 1. Use of control charts

By plotting historical and prospective data on specially constructed charts, signs of process change can often be detected at an early stage, enabling remedial action to be taken. Steps for the construction of SPC charts are the same for all applications:

- Collection of historical data;
- Calculation of 'location and variation statistics' (see below);
- Calculation of statistical control limits for the location and variation statistics;
- Construction of the chart;
- Plotting of prospective data.

Two types of data are conventionally collected:

- Variable data, appropriate to anything that is measured directly such as cell count, pH, time taken for a process, etc.;
- Attribute data, appropriate to anything that is counted on a 'yes or no' basis.

The type of SPC chart used depends on the type of data collected.

Control charts for variable data

Control charts for attribute data

2.9.5 Utilizzo dei controlli di qualità per monitorare la stabilità del processo: le carte di controllo

Il monitoraggio dello stato di controllo del processo produttivo avviene solitamente utilizzando le **carte di controllo** (Fig.21).

Le **carte di controllo** sono una rappresentazione grafica della sequenza dei test statistici effettuati durante i controlli di qualità, che descrive l'andamento nel tempo di una certa caratteristica misurata o conteggiata. Esse si distinguono in:

- **carte di controllo per variabili**, che riportano dati quantitativi e che quindi utilizzano misurazioni (ad es. il peso, la concentrazione o altre variabili misurabili);
- **carte di controllo per attributi**, che utilizzano rilevazioni qualitative (ad es. prodotto conforme/non conforme ad un determinato standard).

2.9.4 Statistica descrittiva – Istogramma

L'**istogramma** è uno strumento grafico di statistica descrittiva che consente di avere una rappresentazione della distribuzione di frequenza della variabile analizzata.

In un sistema di assi cartesiani, l'istogramma riporta in ascissa (asse x) le classi di ampiezza della grandezza in esame e in ordinata (asse y) la frequenza di osservazioni che cadono in ciascuna classe. Le classi sono di uguale ampiezza; ogni dato deve cadere in una sola classe. L'area delle barre è proporzionale alla frequenza della classe.

La costruzione di un istogramma di frequenze prevede una serie di passaggi.

Prima di tutto, è necessario determinare il valore massimo (M) ed il valore minimo (m) dei dati rilevati in una serie di osservazioni (es. valori di Hb). La differenza tra i due valori (M-m) permetterà di individuare il "range dei valori" o "Campo di variazione", che verrà suddiviso in sotto-intervalli (classi).

Dato un numero di osservazioni N, un modo empirico per definire il numero di classi (K) consiste nell'operare la scelta in funzione del numero dei dati (osservazioni). In genere, viene utilizzato il criterio della radice quadrata: $K = \sqrt{N}$.

L'ampiezza (h) di ogni singola classe è ottenuta dividendo il campo di variazione per il numero di classi K.

A questo punto, vengono definiti i "limiti" delle singole classi, iniziando dal valore minimo, che viene assunto come "limite inferiore" della prima classe. Il "limite superiore" per la prima classe sarà dato da quello inferiore sommato all'ampiezza di classe. I limiti delle classi successive si individuano sommando di volta in volta l'ampiezza di classe (h) al valore precedente ottenuto.

La analisi di un istogramma permette di trarre informazioni utili sull'andamento di un processo.

Forma del grafico: è utile per verificare se la distribuzione dei dati è "unimodale" (andamento a campana) o se siano presenti due o più picchi di frequenza (distribuzione "bimodale" o "multimodale"), questi ultimi dovuti generalmente alla sovrapposizione di dati di origine diversa (ad esempio, due strumenti, due operatori). L'istogramma può rilevare una asimmetria nella distribuzione dei dati (media, moda e mediana non coincidono), sintomatica di possibili errori di varia origine e natura. Il processo può, pertanto, essere

Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)

Se la caratteristica del prodotto non è rappresentabile su una scala continua di valori, l'unità prodotta viene valutata conforme in base al numero dei difetti o in presenza di certi **attributi** (carta P).

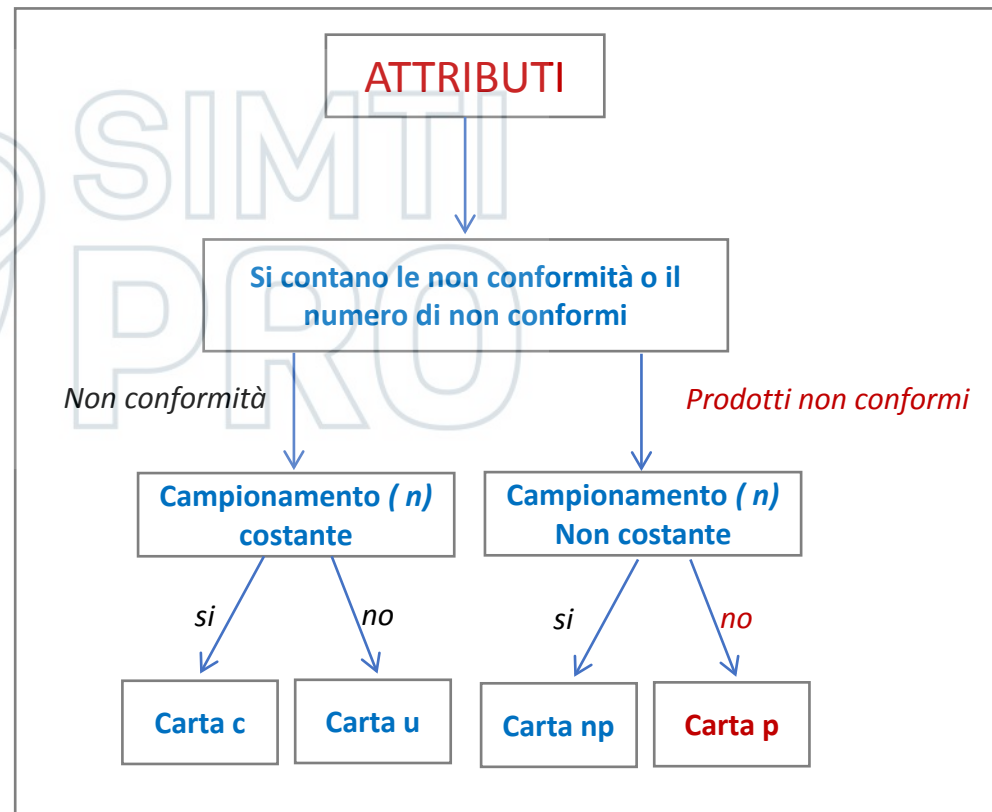
$$\hat{p} = \frac{D}{n}$$

D = numero di unità prodotte non conformi
n = dimensione del campione analizzato

$$\bar{p} = \frac{\sum_{i=1}^m \hat{p}_i}{m} \quad \bar{n} = \frac{\sum_{i=1}^m n_i}{m}$$

$$\text{UCL e LCL} = \bar{p} \pm 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{\bar{n}}}$$

Come indicato dalla raccomandazione Europea
R(95) 15



Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)

CQE7 Professional - [Validazione CQ]

Menu Statistiche Strumenti Finestra ?

6 2022

CQE.7
Controllo Qualità Emocomponenti

- 1-Sangue Intero
- 2-Emazie concentrate
- 3-Plastrine da singola unità
- 4-Plastrine da Aferesi
- 5-Plastrine da Pool Ric
- 6-Plasma fresco congelato
- 7-Plasma da Aferesi
- 8-Emazie lavate
- 9-Emazie filtrate
- 10-Buffy-coat
- 11-Emazie concentrate multicor
- 12-Plastrine da multicomponent
- 13-Plasma da multicomponent

ID_REC	N_UNITA	DATA	VALIDATO
100444	048922603...	08/06/2022	
100443	048922603...	08/06/2022	
100442	048922603...	08/06/2022	
100441	048922603...	08/06/2022	
100440	048922603...	08/06/2022	
100439	048922603...	08/06/2022	
100438	048922603...	08/06/2022	
100436	048922603...	08/06/2022	
100435	048922603...	08/06/2022	
100434	048922603...	08/06/2022	
100432	048922603...	08/06/2022	
100431	048922603...	08/06/2022	
100428	048922603...	08/06/2022	
100427	048922603...	08/06/2022	
100426	048922603...	08/06/2022	
100425	048922603...	08/06/2022	
100424	048922603...	08/06/2022	
100423	048922603...	08/06/2022	
100422	048922603...	08/06/2022	
100421	048922603...	08/06/2022	
100420	048922603...	08/06/2022	

PK	PARAMETRO	VALORE
1	Volume unità in mL	363
2	Pft x 10e11/Unità	2.44
6	Volume teorico richiesto per conc	162.67
9	Rapporto Vol / Vol teorico	2.23

Menu Statistiche Strumenti Finestra ?

CQE.7
Controllo Qualità Emocomponenti

23

>= 01/01/20:
<= 31/12/20:

Emazie filtrate

Volume unità in mL
Concentro di 1 litro per unità
Het % unità
Emolisi unità
Wbc x 10e6/Unità

ID	DATA	ni	Di	p
2431	dicembre 20...	53	2	0.038
2430	novembre 2...	46	0	0.000
2429	ottobre 2021	47	1	0.021
2428	settembre 2...	53	0	0.000
2427	agosto 2021	43	0	0.000
2426	luglio 2021	53	1	0.019
2425	giugno 2021	45	0	0.000
2424	maggio 2021	44	2	0.045
2423	aprile 2021	46	0	0.000
2422	marzo 2021	51	3	0.059
2421	febbraio 2021	52	6	0.115
2420	gennaio 2021	50	3	0.060

Inizio analisi Fine analisi p medio n medio

Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)

ASST SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

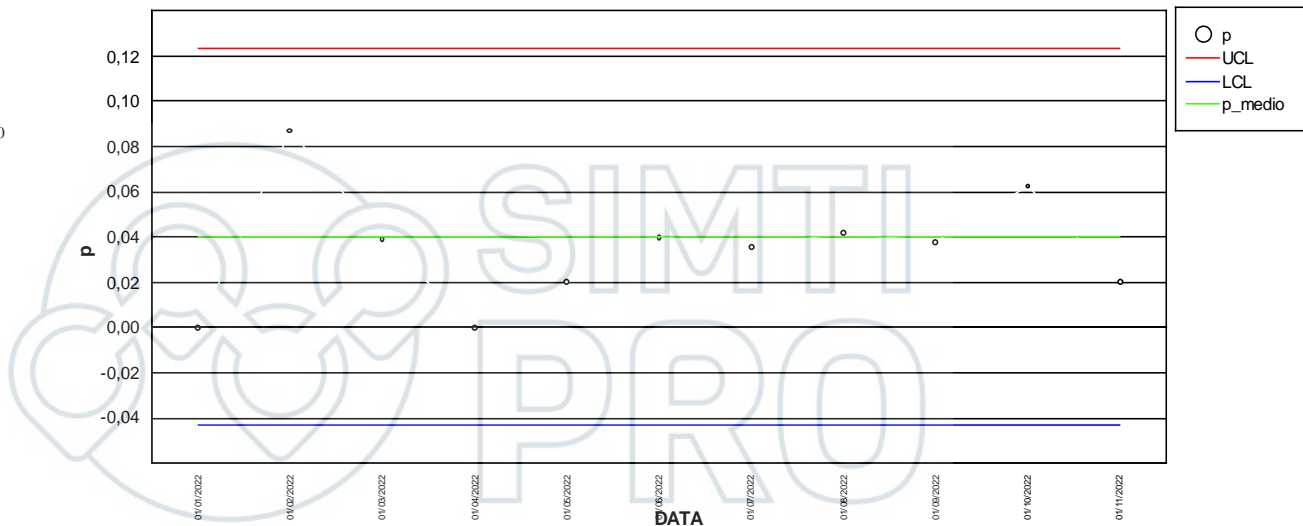
SERVIZIO DI IMMUNOEMATOLOGIA E MEDICINA TRASFUSIONALE

Direttore: dr. Camillo Almici

Emazie filtrate

Grammi di Hb per unità

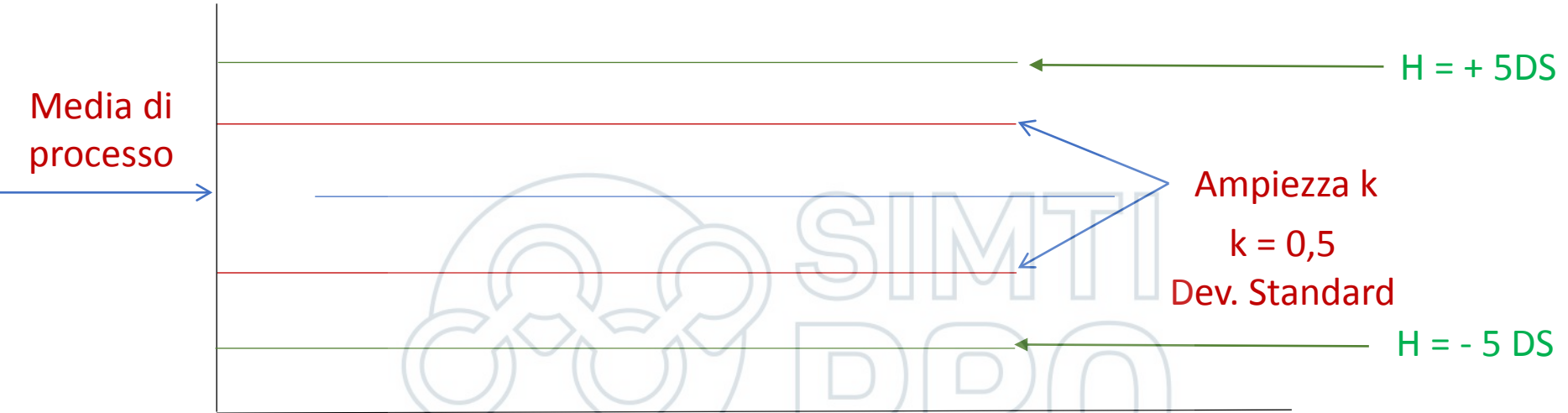
Intervallo analisi: 03/01/2022 10:45:02 - 29/11/2022 15:22:20



Periodo	ni	Di	pi	Periodo	ni	Di	pi	Periodo	ni	Di	pi
gennaio 2022	####	0,00	0,00	febbraio 2022	46,00	4,00	0,09	marzo 2022	51,00	2,00	0,04
aprile 2022	####	0,00	0,00	maggio 2022	50,00	1,00	0,02	giugno 2022	50,00	2,00	0,04
luglio 2022	####	2,00	0,04	agosto 2022	48,00	2,00	0,04	settembre 2022	53,00	2,00	0,04
ottobre 2022	####	3,00	0,06	novembre 2022	49,00	1,00	0,02				
P medio:	0,03			N medio:	49,73			LCL:	-0,04		
								UCL:	0,12		

Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)

Le carte di controllo **CUSUM** sono basate sulla somma cumulata delle deviazioni dalla media e consentono di **segnalare anche piccoli slittamenti della media del processo**.



Le carte CUSUM si basano sull'idea di sommare gli scostamenti (positivi o negativi) dal valore centrale e quindi risultano più sensibili ad un aumento o ad una diminuzione della caratteristica che si sta monitorando.

Per monitorare i piccoli cambiamenti di processo di fase II, soprattutto quando i dati non si distribuiscono normalmente, le valide alternative sono le carte di controllo Cusum ed EWMA.

La carta Cusum risulta utile quando occorre individuare scostamenti dal valore centrale di piccole entità.

Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)

Carta di controllo

Media
Deviazione standard

μ_0	52,27
σ	6,36
δ	1
h	5
K	3,18
H	31,82

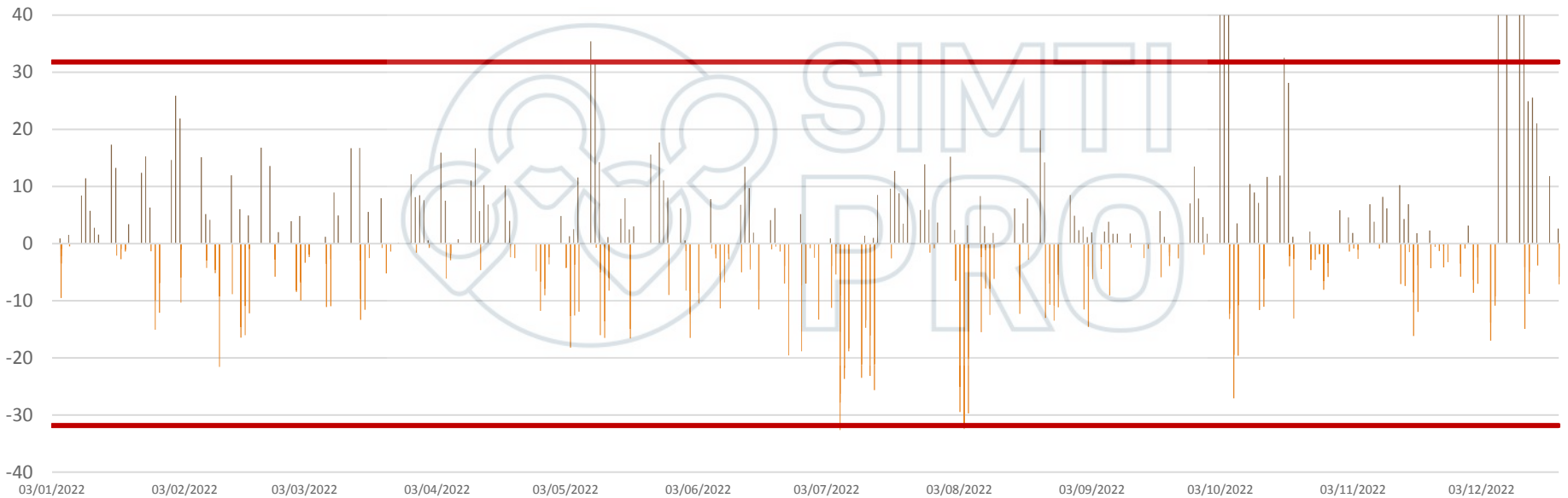
Cusum Chart - Periodo 2022 - CE Leucodepleti - Parametro Hb gr / Unità

Data	i	X_i	$X_i - (\mu_0 + K)$	C_i^+	N^+	$X_i - (\mu_0 - K)$	C_i^-	N^-	UCL = H	$C_i^+ > H$	LCL = -H	$C_i^- < -H$
			15,129002	35,417006	14		-21,53956	10				
03/01/2022	1,00	52,14	-3,3109982	0	0	3,05261	0	1	31,818041		-31,818041	in control
03/01/2022	2,00	50,07	-5,3809982	0	0	0,98261	0	0	31,818041	in control	-31,818041	in control
04/01/2022	3,00	50,50	-4,9509982	0	0	1,41261	0	0	31,818041	in control	-31,818041	in control
04/01/2022	4,00	55,34	-0,1109982	0	0	6,25261	0	0	31,818041	in control	-31,818041	in control
05/01/2022	5,00	45,69	-9,7609982	0	0	-3,39739	-3,39739	1	31,818041	in control	-31,818041	in control
05/01/2022	6,00	48,95	-6,5009982	0	0	-0,13739	-3,53478	2	31,818041	in control	-31,818041	in control
05/01/2022	7,00	43,11	-12,340998	0	0	-5,97739	-9,51217	3	31,818041	in control	-31,818041	in control
05/01/2022	8,00	56,39	0,9390018	0,9390018	1	7,30261	-2,20956	4	31,818041	in control	-31,818041	in control
05/01/2022	9,00	50,35	-5,1009982	0	0	1,26261	-0,94695	5	31,818041	in control	-31,818041	in control
05/01/2022	10,00	51,37	-4,0809982	0	0	2,28261	0	0	31,818041	in control	-31,818041	in control
05/01/2022	11,00	53,44	-2,0109982	0	0	4,35261	0	0	31,818041	in control	-31,818041	in control
07/01/2022	12,00	56,99	1,5390018	1,5390018	1	7,90261	0	0	31,818041	in control	-31,818041	in control
07/01/2022	13,00	48,60	-6,8509982	0	0	-0,48739	-0,48739	1	31,818041	in control	-31,818041	in control

Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)

Media	μ_0	52,27
Deviazione standard	σ	6,36
	δ	1
	h	5
	K	3,18
	H	31,82

Cusum Chart - Periodo 2022 - CE Leucodepleti - Parametro Hb gr / Unità



Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)

Cambio di processo Change Control

ABS095 - Utilizzo di un nuovo sistema completamente non-DEHP per la produzione di pool di piastrine da buffy-coat

Laura Spatola^{1*} - Dolores De Tomasi^{1*} - Daniele Zanoni^{1*} - Miriam Dellbarba^{1*} - Anna Di Bacco^{1*} - Sara Cancelli^{1*} - Camillo Almici^{1*}
SINT, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia^{1*}

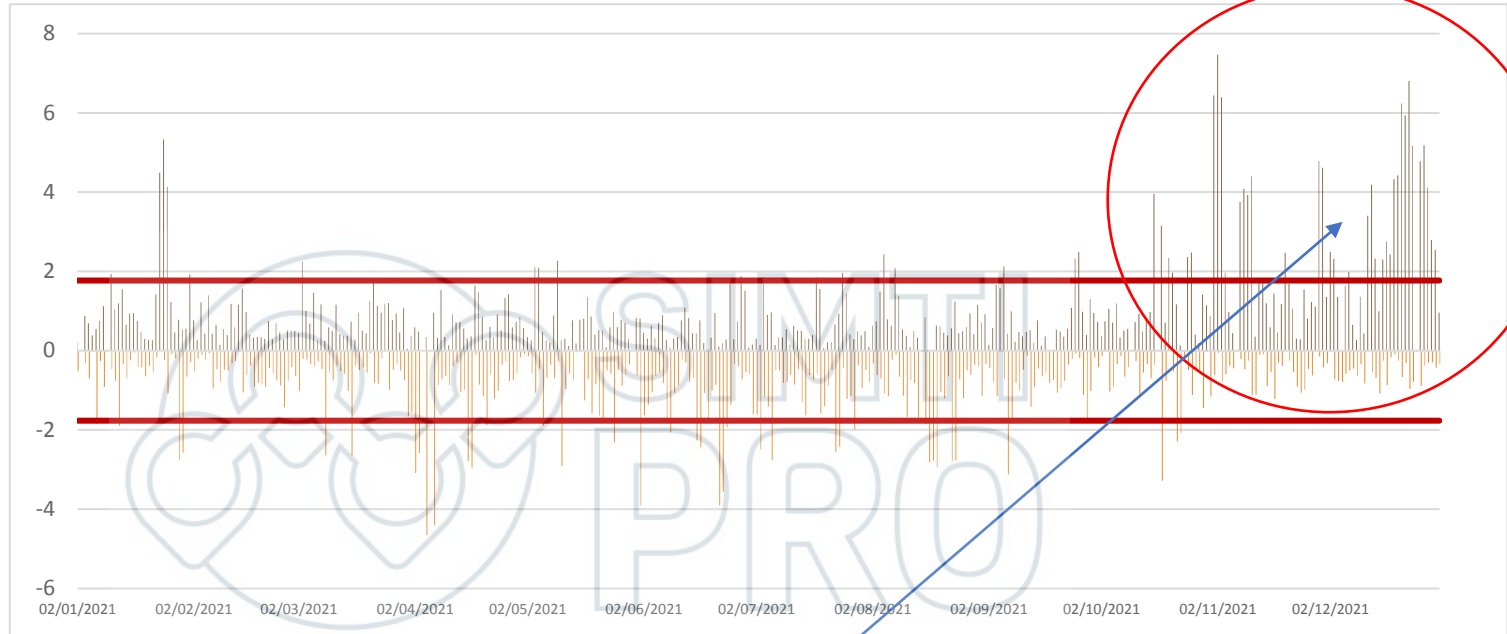
Premessa. L'uso del plastificante PVC-DEHP (di-2-etil-esilfталato) nella produzione di sistemi per la raccolta di sangue intero e la produzione di pool di piastrine è ormai da molti anni utilizzato da tutti maggiori fabbricanti del settore perché garantisce una elevata resistenza agli stress meccanici e termici. A fronte di una sempre maggiore richiesta da parte degli operatori sanitari e dalla agenzia ECHA (European Chemical Agency) di limitare l'uso del materiale PVC-DEHP, Fresenius Kabi ha iniziato a commercializzare nel 2020 un sistema per la produzione di pool di piastrine CompoStop™ completamente prodotto con materiale non-DEHP. Il CLV di Brescia ha in uso il sistema a partire da ottobre 2021.

Metodi. La produzione dei buffy-coat per i pool di piastrine viene ottenuta da lavorazione di sacche quaduple con filtro Inline CQ3255 (CompoFlow® 4F T&B 63 ml CPD, Fresenius Kabi) raccolte con bilance Vasini. La connessione sterile del kit non-DEHP Compostop GT52600 (Flow-Flex 3F T&B con 5 BC e con la soluzione PAS da 180ml (Intersol, Fresenius Kabi), viene effettuata con lo strumento TSCD (Terumo). La nuova configurazione utilizzata è dotata della tecnologia

CompoFlow che consente l'apertura automatica del cono a frattura presente sulla sacca di assemblaggio del BC con lo scompositore CompoMat G5 (Fresenius Kabi). I pool vengo centrifugati con due modelli di centrifughe ThermoFisher Cryofuge 6000i e Cryofuge 16 (394g, 1000rpm, 12 min, acc. 5, freno 4 a 22°C) e poi separati immediatamente. La conta piastrinica viene effettuata utilizzando l'analizzatore XN-1000 (Sysmex), mentre i WBC residui con il citofluorimetro BD Facscount II. Il pH e la sterilità vengono effettuati al 5° giorno di conservazione su un pool a settimana.

Risultati. 1941 PLT da pool di BC sono stati prodotti in 3 mesi con il nuovo sistema con un volume medio di 162,110,4 ml e una conta piastrinica media di 2,8720,37810⁹ raggiungendo il 99,54% di conformità con gli standard EDQM. La media dei leucociti residui è di 0,07620,028910⁶ cellule. Nessuna unità analizzata ha superato il limite di legge di 1x10⁶. Tutti i controlli di sterilità al quinto giorno di conservazione sono risultati negativi e la media del pH si attesta a 6,9520,11. I dati relativi ai pool piastrinici prodotti con la precedente tecnologia Fresenius mostrano una conta piastrinica media di 2,74810⁹ e una media di leucociti residui di 0,258310⁶ cellule con una percentuale di prodotti conformi pari al 99,24% (dati gennaio-settembre 2021).

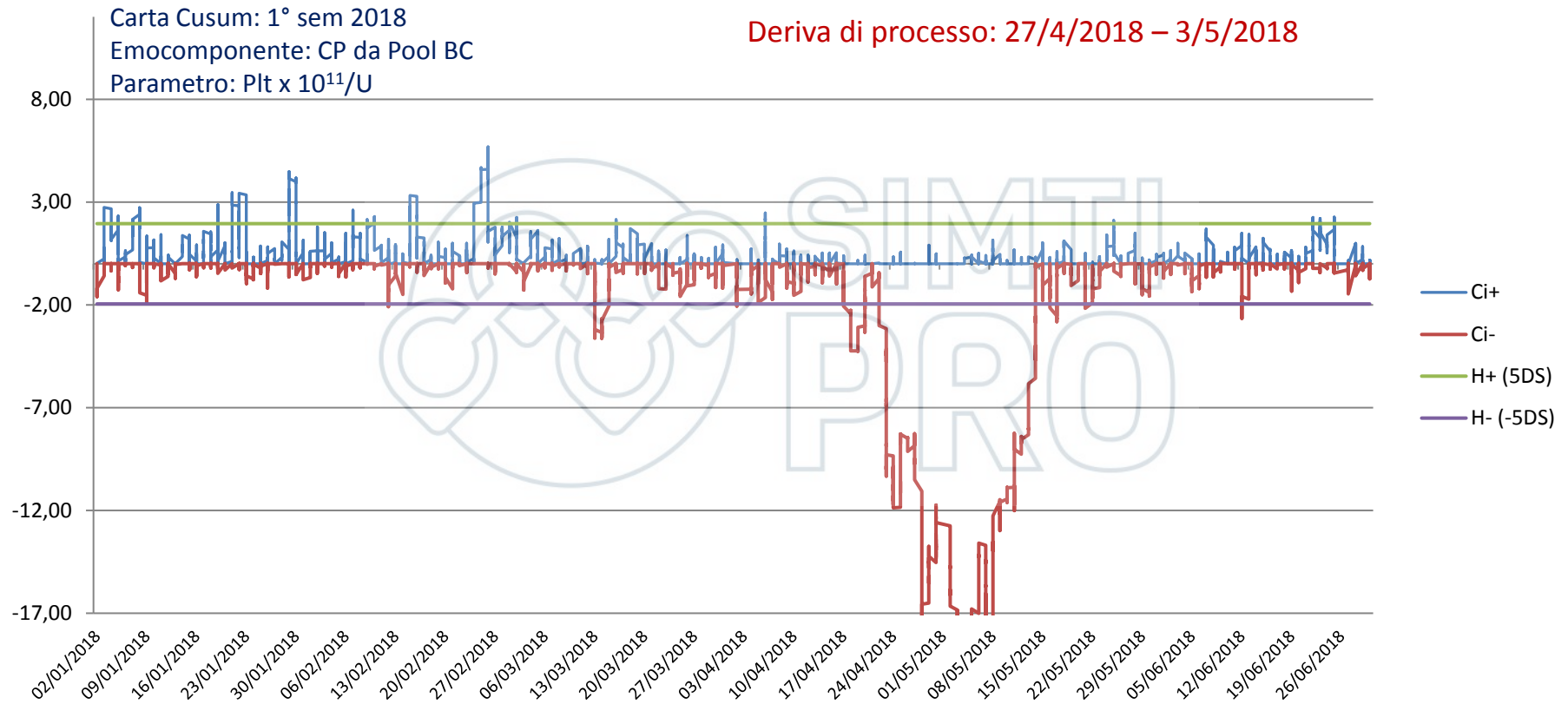
Conclusioni. Il sistema GT52600 non-DEHP soddisfa le richieste di performance e sicurezza nella produzione delle PLT da Pool di BC mantenendo contemporaneamente i parametri su un buon livello. Gli operatori hanno apprezzato l'automazione introdotta sui sistemi per Pool di PLT che la tecnologia CompoFlow fornisce già sulle sacche di sangue intero, il cambio di plastificazione non ha inoltre comportato alcuna variazione sull'aderenza dell'etichetta di validazione né sono pervenute segnalazioni di criticità da parte dei reparti utilizzatori.



Cambio kit per la preparazione di CP

Cambio linea di produzione priva di ftalati e cambio filtro deleucocizzante con interfaccia in grado di bloccare i globuli rossi: la pressione / velocità di separazione è aumentata migliorando la resa piastrinica.

Monitoraggio del processo (Le carte di controllo)



Utilizzo degli indici statistici calcolati per Analisi del Rischio

Practical guidelines for applying statistical process control to blood component production

N. Beckman,* M. J. Nightingale† & D. Pamphilon‡ *Warrington Centre, National Health Service Blood and Transplant (NHSBT), England; †Stourbridge Centre, National Health Service Blood and Transplant (NHSBT), England; and ‡Filton Centre, National Health Service Blood and Transplant (NHSBT), England

Received 24 November 2005; accepted for publication 14 April 2006

Criticità del parametro

Criticità alta (danno al paziente): leucociti alti, Assenza di Sterilità

Criticità media (minor beneficio al paziente): Gr Hb (GRC), PLT (CP)

Criticità bassa (efficienza nel processo): Plt rimaste nei GRC, perdita di Hb

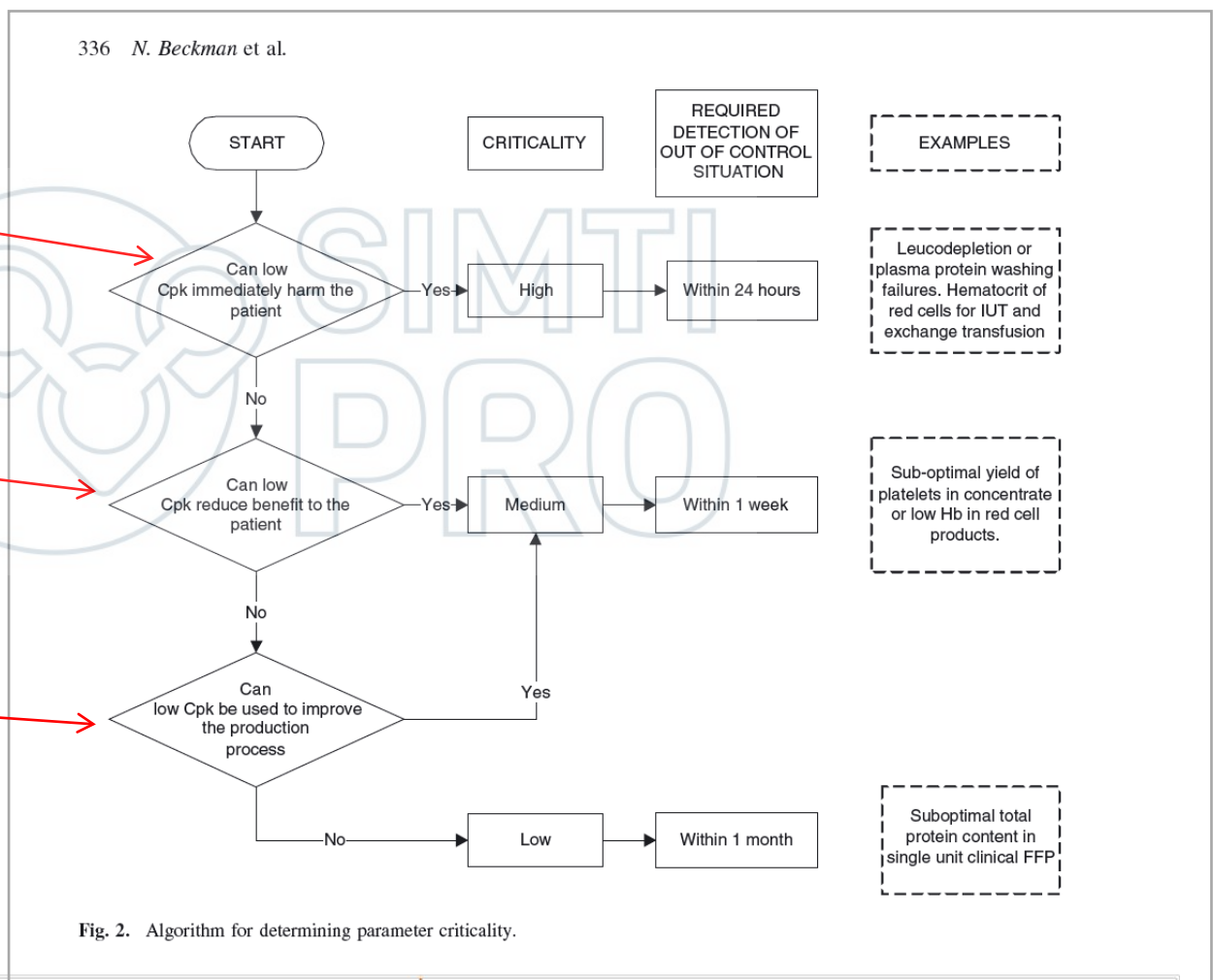


Fig. 2. Algorithm for determining parameter criticality.

Utilizzo degli indici statistici calcolati per Analisi del Rischio

Criticità
parametro

Prevalenza
Attesa
prodotti NC

N°
campionamenti,
distribuzione nel
tempo

Indice di Priorità del rischio I.P.R. = G x P x R		
GRAVITA'	DANNO AL PAZIENTE	Valore
Potenziali conseguenze molto gravi su sicurezza e qualità	Morte o grave danno	10
Potenziali conseguenze mediamente gravi su sicurezza e qualità	Danno medio	7
Potenziali conseguenze tollerabili gravi su sicurezza e qualità	Danno basso	4
Potenziali conseguenze trascurabili o nessuna conseguenza su sicurezza e qualità	Danno inesistente	1
PROBABILITA'	Prevalenza attesa I.C. 95%	Valore
Probabilità altissima: molti casi documentati	2 - 10 %	10
Probabilità media: diversi casi documentati	1 - 2% (Wbc 1,14 - 2,81%)	7
Probabilità bassa: pochi casi documentati	0 - 1% (CS 0 - 0,49% / Plt 0,36 - 0,53%)	4
Probabilità quasi nulla: non esistono casi documentati	0 - 0,1% (volume 0 - 0,03%)	1
RILEVABILITA'	t' di valutazione e n° campionamento	Valore
Rilevabilità altissima: rilevabilità prima dell'inizio della attività successiva	Conteggio Plt e volume	1
Rilevabilità media: rilevabilità prima che l'attività venga completata	Wbc Citofluorimetro	4
Rilevabilità bassa: rilevabilità nel corso dell'attività		7
Nessuna probabilità di rilevazione dell'evento	Controllo Sterilità	10

Scala di valori per valutazione I.P.R.	
1 - 50	Bassissimo
51 - 100	Basso
101 - 300	Medio
301 - 500	Alto
501 - 1000	Altissimo

	Gravità	Probabilità	Rilevabilità	I.P.R.
Volume=	1	1	1	1
Plt x 10 ¹¹ =	4	4	1	16
Wbc x 10 ⁶ =	7	7	4	196
Contr. Steril	10	4	10	400



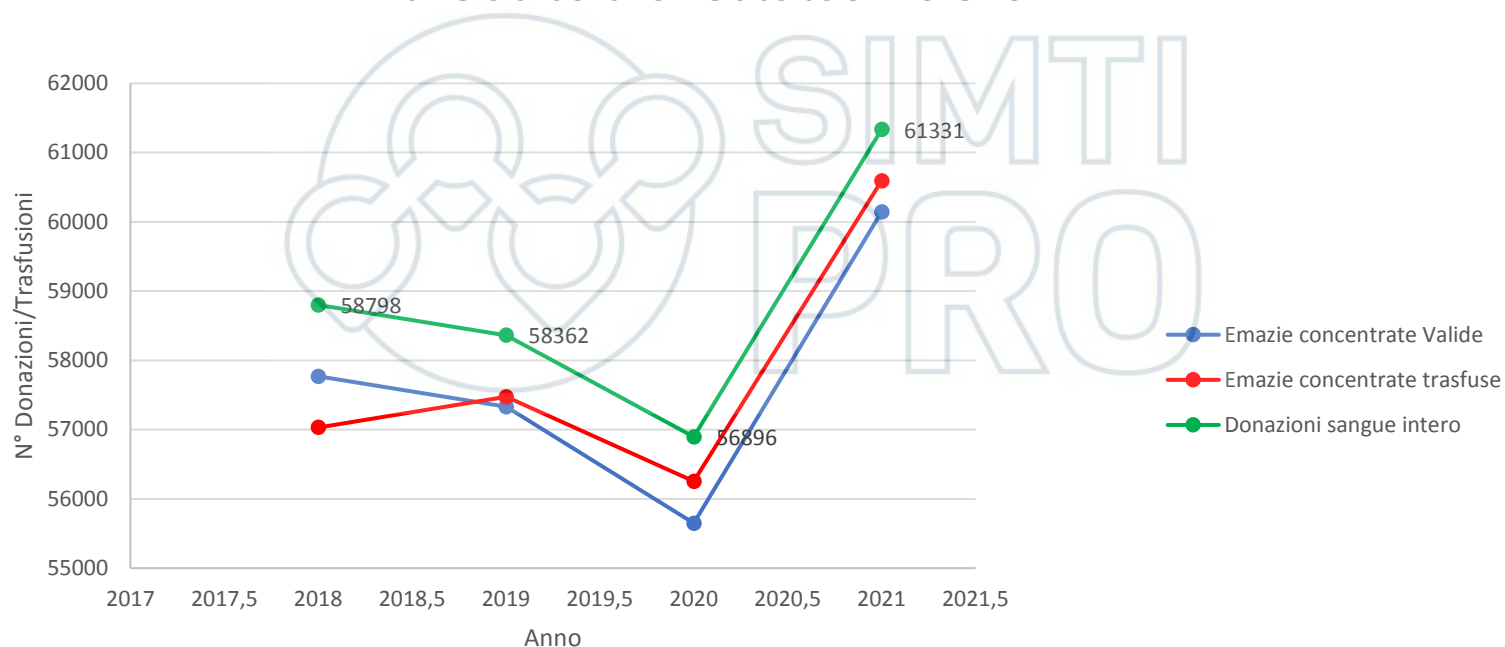
Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusionale" e calcolo dei limiti di riferimento.

Dipartimento dei Servizi-SIMT, ASST Spedali Civili, Brescia – Direttore dr. Camillo Almici

Spatola L.⁽¹⁾; Lombardi M.⁽¹⁾; de Tomasi D.⁽¹⁾; Vezzoli M.⁽²⁾; Bendinelli M.⁽¹⁾; Cigolini R.⁽¹⁾; Ferrari C.⁽¹⁾; Forcella S.⁽¹⁾; Lombardi S.⁽¹⁾; Almici C.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Dipartimento dei Servizi, ASST Spedali Civili, Brescia - ⁽²⁾ Dipartimento Medicina Molecolare e Traslazionale, Unità di Biostatistica, Università degli Studi di Brescia

Numero di donazioni e trasfusioni 2018-2021



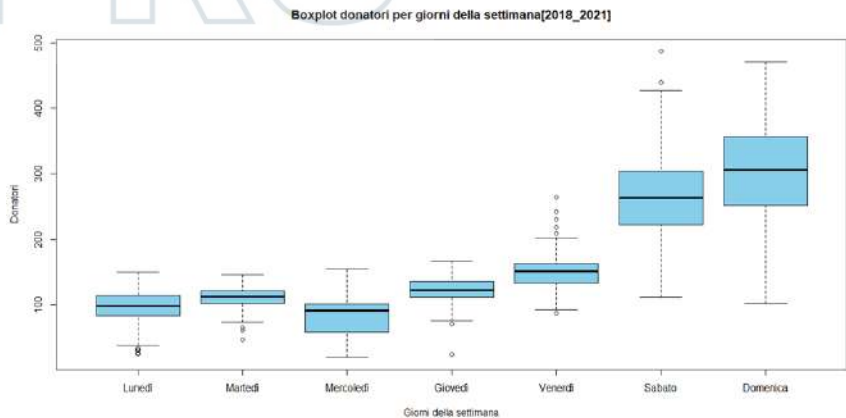
Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusione" e calcolo dei limiti di riferimento.



Analisi Donatori/ donazioni

	2018 (N=29131)	2019 (N=29170)	2020 (N=29371)	2021 (N=30740)	Total (N=118412)
Fasce età donatori					
18-30	6788 (23.3%)	6759 (23.2%)	7056 (24.0%)	7532 (24.5%)	28135 (23.8%)
31-40	5972 (20.5%)	5867 (20.1%)	5860 (20.0%)	6243 (20.3%)	23942 (20.2%)
41-50	8614 (29.6%)	8400 (28.8%)	8093 (27.6%)	8147 (26.5%)	33254 (28.1%)
51-60	6294 (21.6%)	6584 (22.6%)	6808 (23.2%)	7154 (23.3%)	26840 (22.7%)
61-70	1463 (5.0%)	1560 (5.3%)	1554 (5.3%)	1664 (5.4%)	6241 (5.3%)

	Donazioni	Donatori attivi	I.D.
2018	58798	29131	2,0
2019	58362	29170	2,0
2020	56896	29371	1,9
2021	61331	30740	2,0



Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusione" e calcolo dei limiti di riferimento.

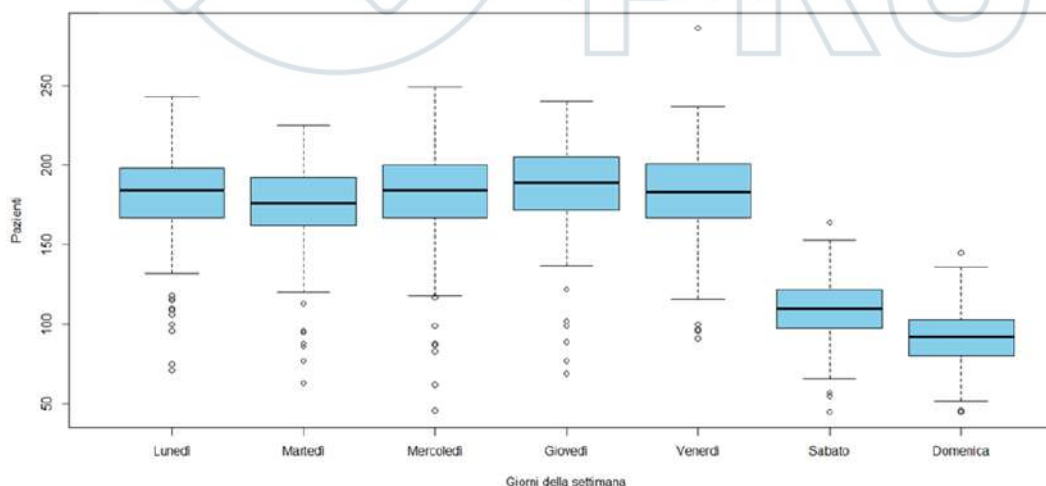


Analisi Pazienti/n° trasfusioni

	2018 (N=12937)	2019 (N=13263)	2020 (N=12727)	2021 (N=13964)	2022 (N=14166)	Total (N=67057)
Fasce d'età						
N-Miss	2336	2374	1855	2030	2077	10672
0-10	131 (1.2%)	111 (1.0%)	106 (1.0%)	123 (1.0%)	130 (1.1%)	601 (1.1%)
11-20	91 (0.9%)	103 (0.9%)	74 (0.7%)	84 (0.7%)	99 (0.8%)	451 (0.8%)
21-30	139 (1.3%)	161 (1.5%)	168 (1.5%)	199 (1.7%)	218 (1.8%)	885 (1.6%)
31-40	296 (2.8%)	294 (2.7%)	317 (2.9%)	326 (2.7%)	339 (2.8%)	1572 (2.8%)
41-50	515 (4.9%)	530 (4.9%)	506 (4.7%)	520 (4.4%)	606 (5.0%)	2677 (4.7%)
51-60	831 (7.8%)	839 (7.7%)	912 (8.4%)	944 (7.9%)	1044 (8.6%)	4570 (8.1%)
61-70	1627 (15.3%)	1729 (15.9%)	1748 (16.1%)	1805 (15.1%)	1801 (14.9%)	8710 (15.4%)
71-80	3216 (30.3%)	3378 (31.0%)	3194 (29.4%)	3504 (29.4%)	3411 (28.2%)	16703 (29.6%)
81-90	3086 (29.1%)	3050 (28.0%)	3111 (28.6%)	3598 (30.1%)	3594 (29.7%)	16439 (29.2%)
91-100	664 (6.3%)	680 (6.2%)	733 (6.7%)	821 (6.9%)	834 (6.9%)	3732 (6.6%)
>100	5 (0.0%)	14 (0.1%)	3 (0.0%)	10 (0.1%)	13 (0.1%)	45 (0.1%)

66%

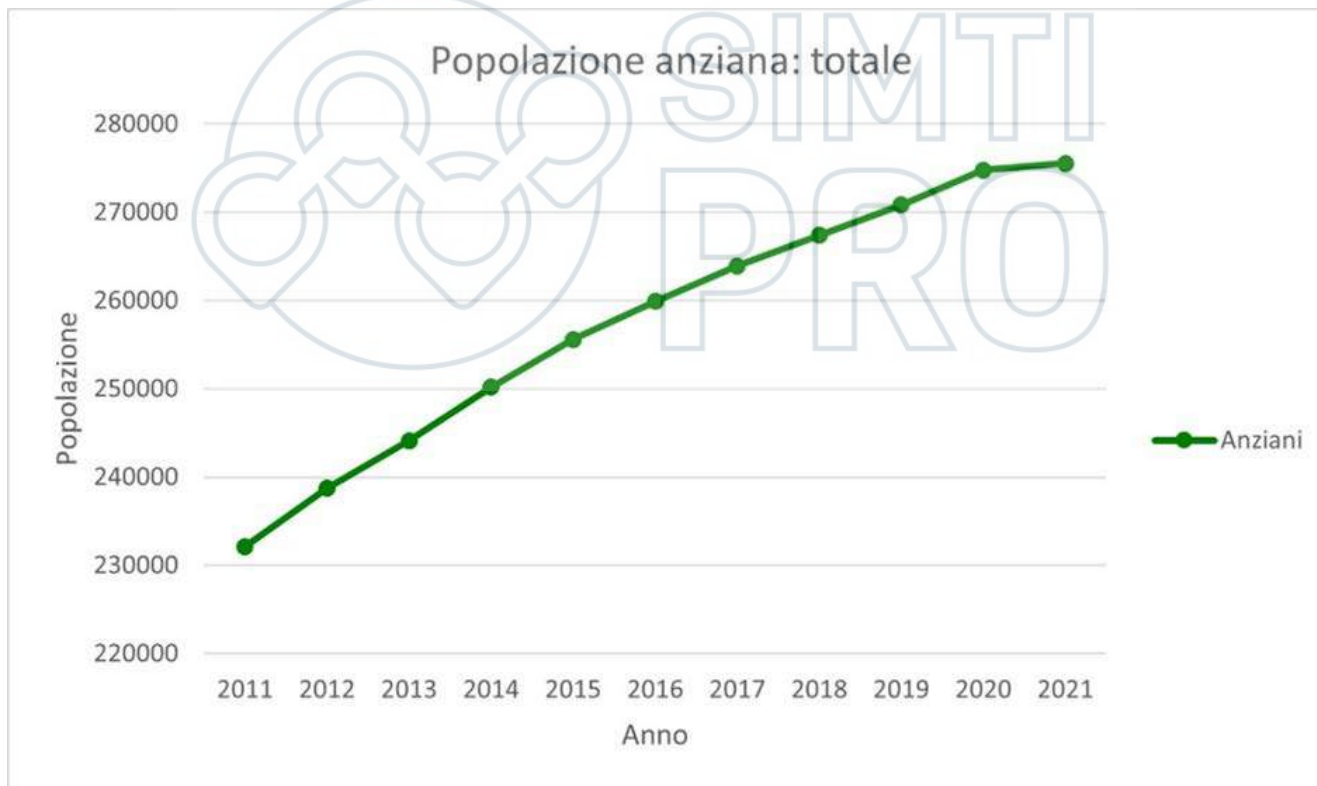
Boxplot trasfusioni pazienti per giorni della settimana[2018_2021]



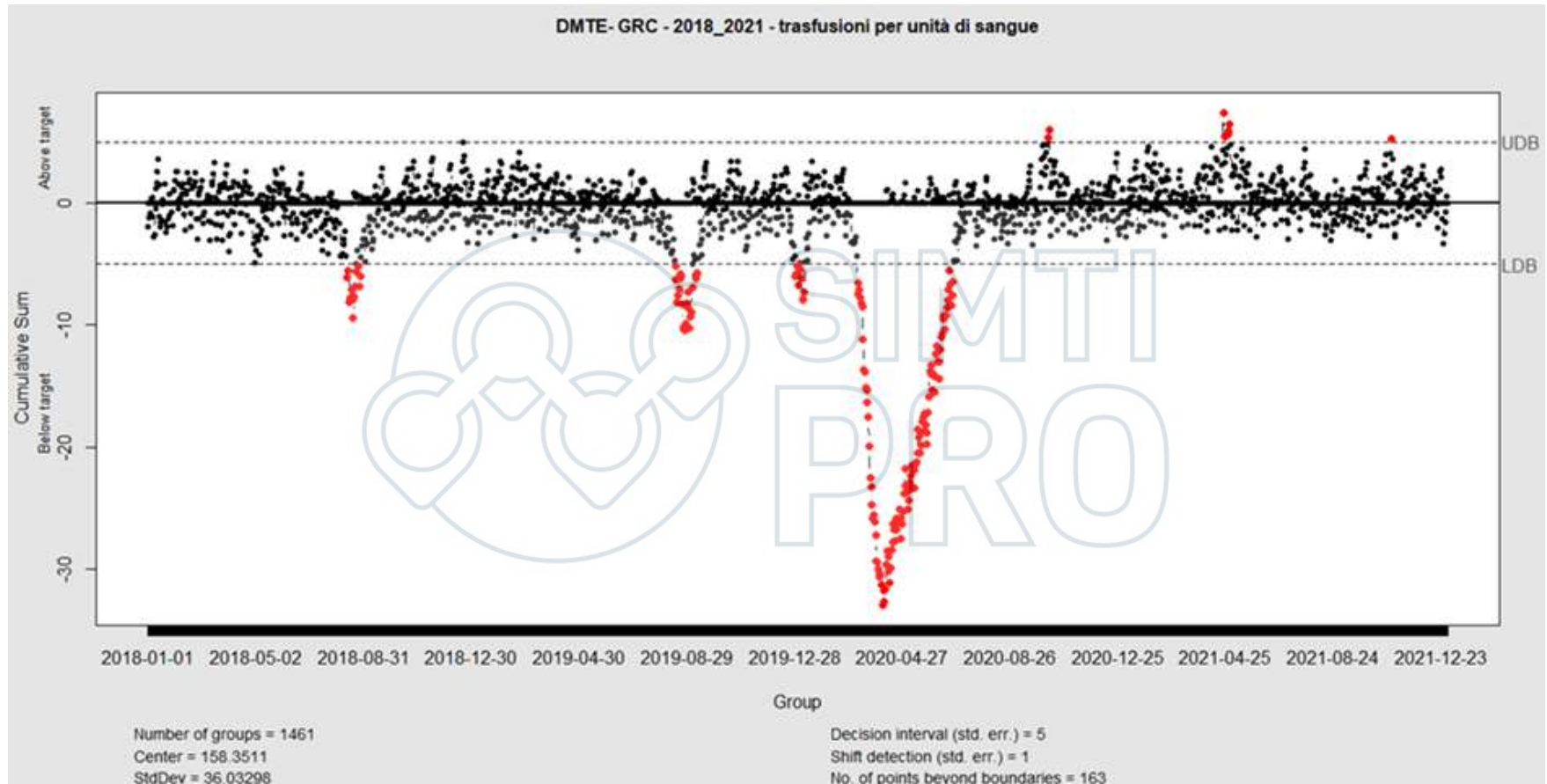
Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusione" e calcolo dei limiti di riferimento.



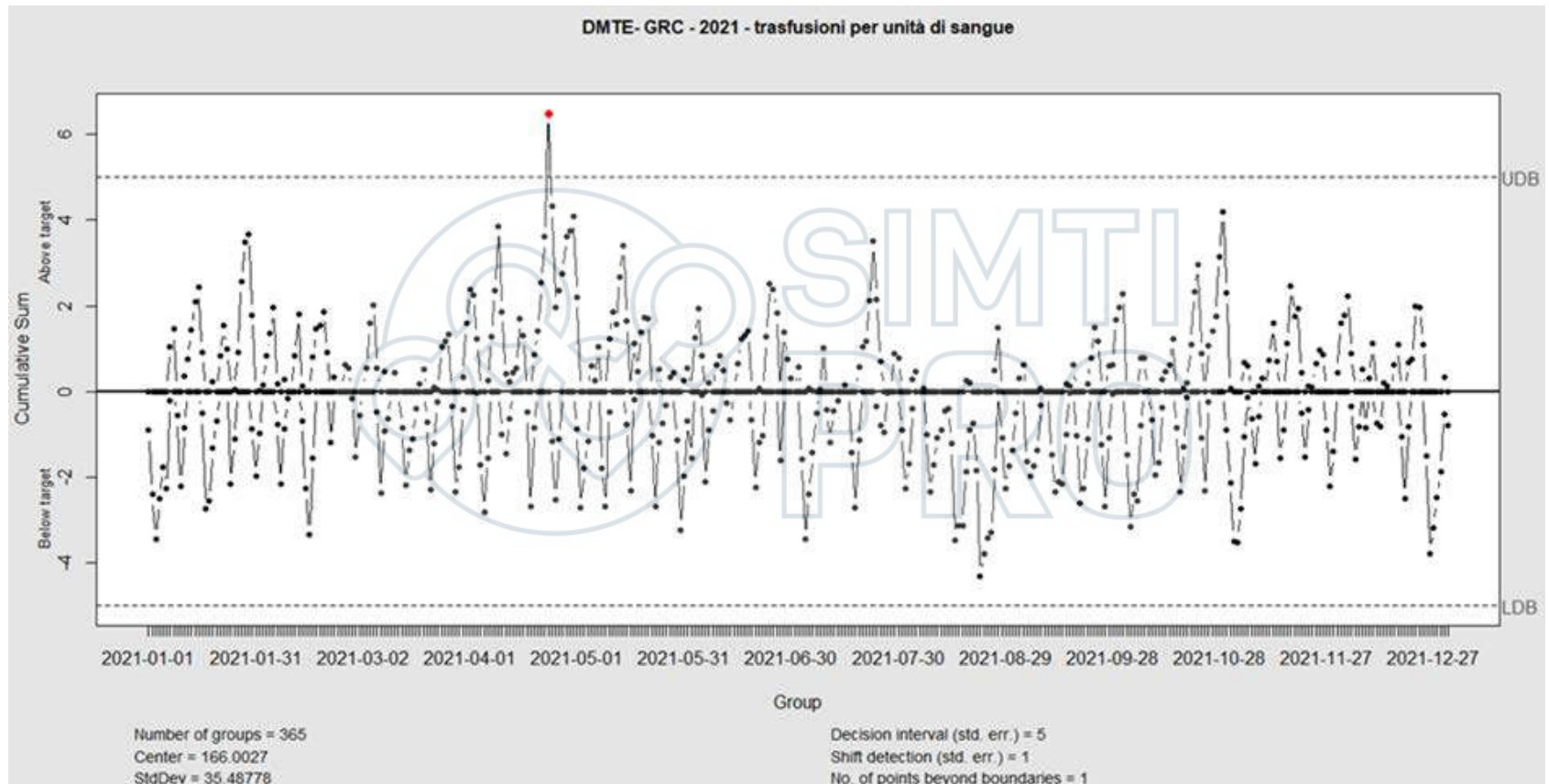
POPOLAZIONE BRESCIANA SOPRA I 65 ANNI (dati ISTAT)



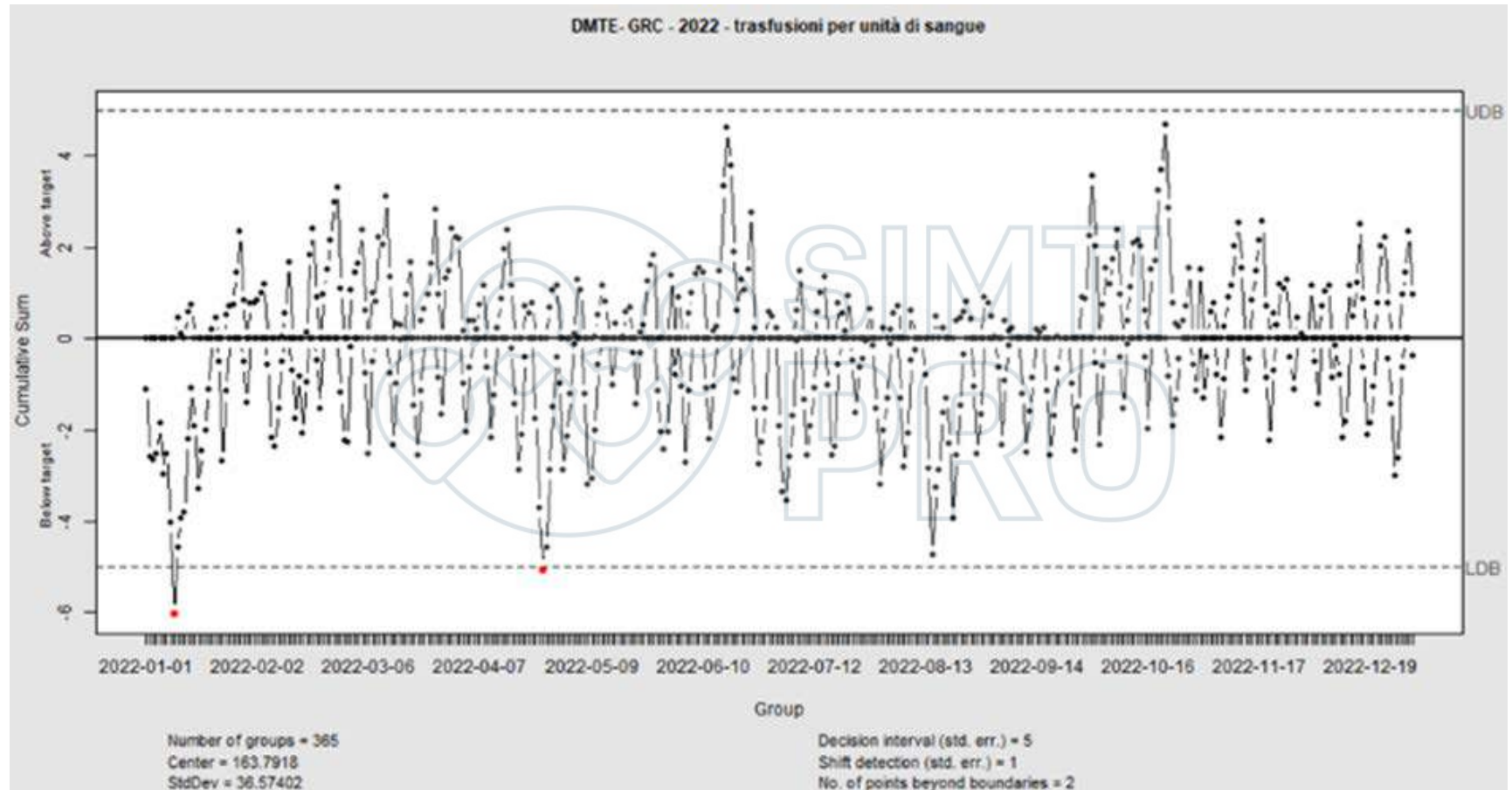
Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusione" e calcolo dei limiti di riferimento.



Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusione" e calcolo dei limiti di riferimento.



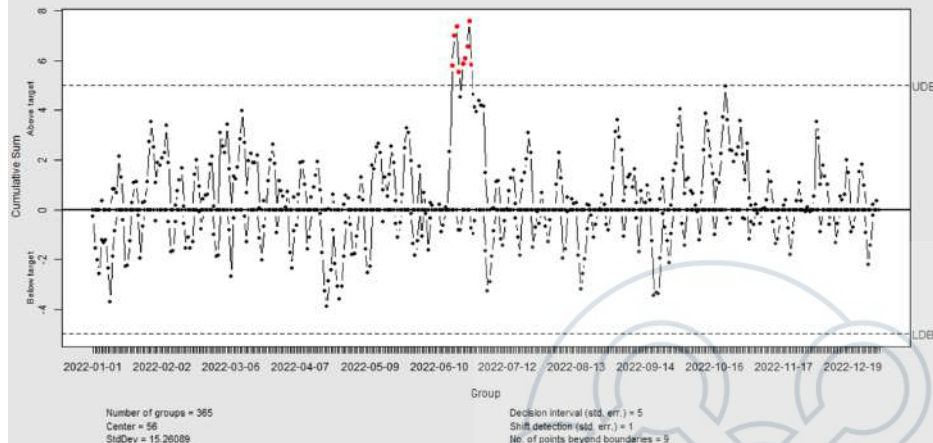
Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusione" e calcolo dei limiti di riferimento.



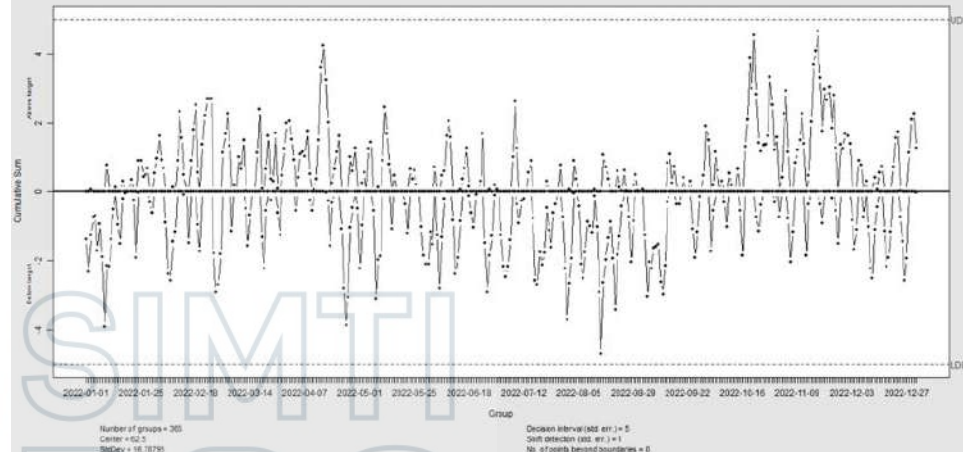
Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusione" e calcolo dei limiti di riferimento.



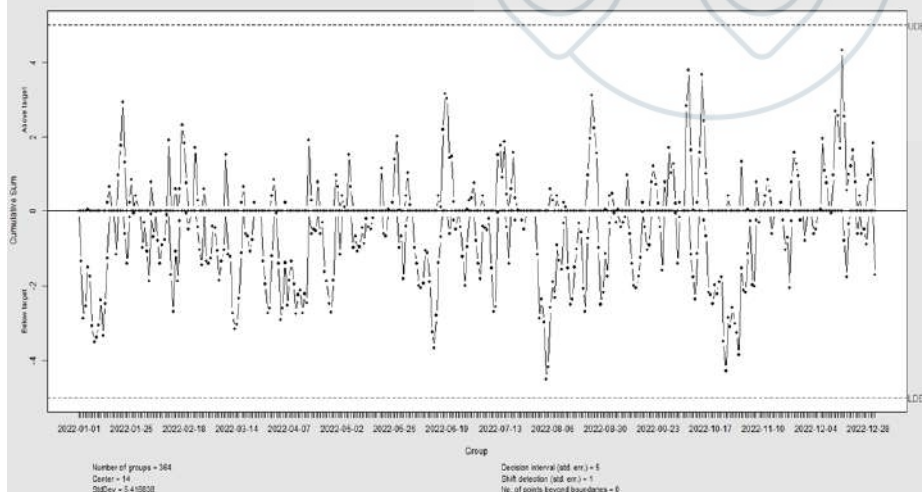
CUSUM DMTE A POS - GRC - 2022 - trasfusioni per unità di sangue



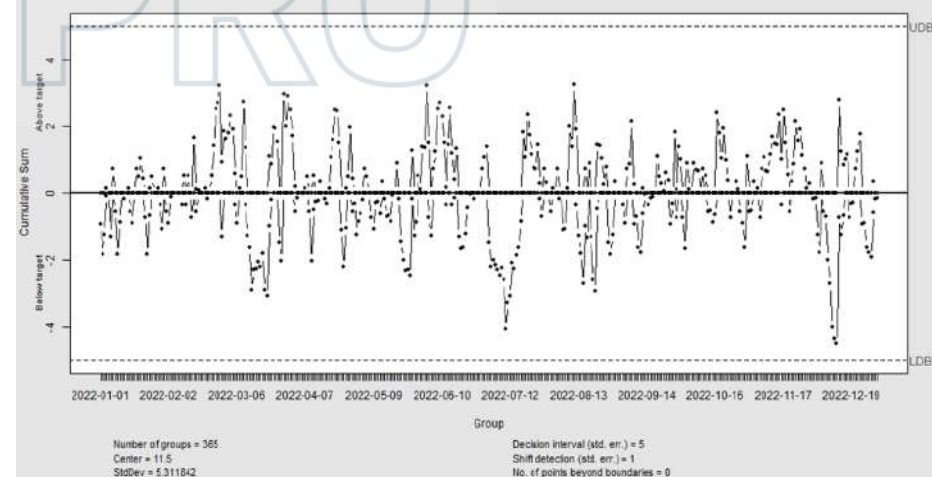
CUSUM DMTE E POS - GRC - 2022 - trasfusioni per unità di sangue



CUSUM DMTE NEG - GRC - 2022 - trasfusioni per unità di sangue



CUSUM DMTE A NEG - GRC - 2022 - trasfusioni per unità di sangue



Autosufficienza nel DMTE di Brescia: valutazione del "processo trasfusione" e calcolo dei limiti di riferimento.



Anno 2022	Media Unità trasfuse al gg	DS	Limiti riferimento Cusum H (5DS)
Totali	163,8	36,57	182,85
A POS	56	15,2	76
A NEG	11,5	5,3	26,5
B POS	11	4,9	24,5
O POS	62,5	16,7	83,5
O NEG	14	5,4	27

In questo lavoro, la carta Cusum viene utilizzata solo a scopo rappresentativo del processo di trasfusioni di GRC giornaliera nel DMTE della Provincia di Brescia: ha quindi il compito di evidenziare dei valori dei limiti di riferimento ed eventuali periodi di criticità.

Un ringraziamento al personale del CLV di Brescia

