

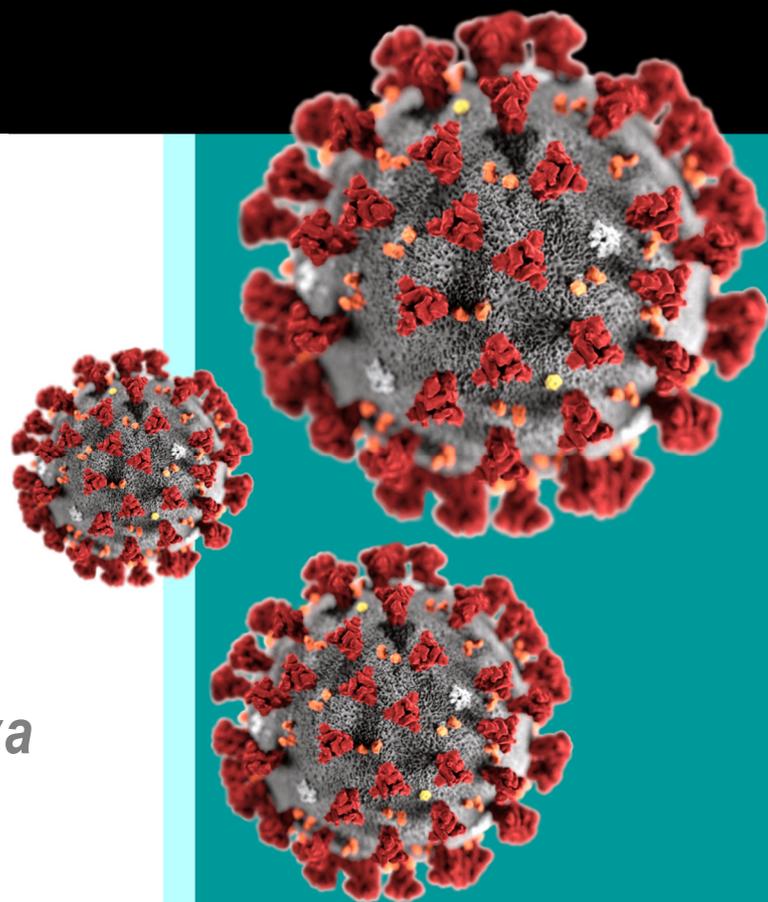
LA PANDEMIA DA COVID-19 E LE EMOGLOBINOPATIE

SANGUE & COVID-19

*Una Guida informativa
dalla
Thalassaemia
International Federation
(TIF)*



**THALASSAEMIA
INTERNATIONAL
FEDERATION**



Redatto da:

*Dr Androulla Eleftheriou
Executive Director, TIF*

Tradotto da:

*Angelo Loris Brunetta
Board Member, TIF*

Introduzione

Nel mese di dicembre 2019 a Wuhan in Cina è stata riscontrata in un gruppo di pazienti con polmonite, una nuova forma di coronavirus (COV), inizialmente chiamato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nuovo coronavirus.

Successivamente, il virus è stato denominato SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e la malattia che causa definita come Malattia da CoronaVirus 2019 o COVID-19.

Differenza tra i coronavirus

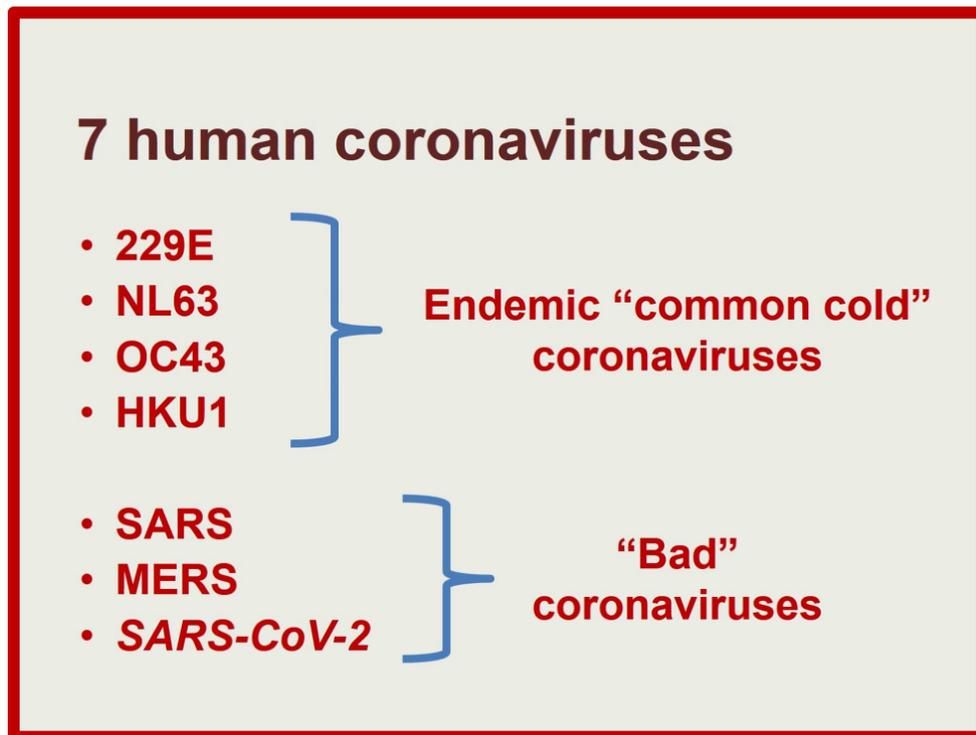
I più grandi virus da RNA si dividono in quattro generi: α -CoVs, β -CoVs, γ -CoVs, δ -CoVs

- α -CoVs e β -CoVs infettano i mammiferi
- γ -CoVs e δ -CoVs infettano sia gli uccelli che i mammiferi

Sette coronavirus si sono dimostrati infettivi per l'uomo ed in grado di provocare una malattia respiratoria. Quattro di questi sono comuni HCoV (229E, OC43, NL63, HKU1) che possono provocare malattie alle vie respiratorie superiori con sintomi occasionalmente più gravi nei giovani, negli anziani e nelle persone immunodepresse.

HCoV-229E e OC43 sono noti fin dal 1960. La SARS giunse all'attenzione dal 2002 come nuovo β -coronavirus e HCoV-NL63 e HKU1 vennero identificati rispettivamente nel 2004 e nel 2005. La MERS-CoV venne isolata nel 2012 ed è simile alla SARS-CoV, entrambe sono infettive per il tratto respiratorio inferiore e possono causare gravi sindromi respiratorie nell'uomo con un tasso di letalità rispettivamente del 35,5% e del 10%.

Il SARS-CoV-2, identificato nel gennaio 2020 è un nuovo membro della famiglia β -CoVs.



(Società Internazionale Trasfusione di Sangue (ISBT) – Webinar: Aggiornamento sull’epidemia COVID-19: Donazione di sangue e norme di sicurezza, Michael Busch, Louis M Katz & Hua Shan, 03/04/20; Tema: Le infezioni emergenti)

Context: case-fatality rates

Virus	Case fatality rate (%)
2009 H1N1	0.02-0.4
SARS-CoV-2	Evolving understanding (2-3%)
SARS	9.6
MERS	34.4
H7N9	39
West Afr. Ebola	63

After Munster VJ *et al.* NEJM. 2020

(Società Internazionale Trasfusione di Sangue (ISBT) – Webinar: Aggiornamento sull'epidemia COVID-19: Donazione di sangue e norme di sicurezza, Michael Busch, Louis M Katz & Hua Shan, 03/04/20; Tema: Le infezioni emergenti)

Rischi di trasmissione trasfusionale di SARS-CoV-2

Sebbene i coronavirus causino principalmente infezioni respiratorie, leggere o gravi, e che non esistano ad oggi evidenze della trasmissione per via trasfusionale sia di SARS-CoV che di MERS-CoV, COVID-19 provocata dal virus SARS-CoV-2 al contrario potrebbe essere infettivo durante il periodo di incubazione.

Molte organizzazioni mondiali sanitarie tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Unione Europea, il Consiglio d'Europa, il Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC), il Direttivo Europeo per la Qualità dei Farmaci & della Sanità (EDQM), l'Alleanza Europea per il Sangue (EBA), l'Associazione Americana dei Centri Trasfusionali (AABB), la Società Internazionale di Medicina Trasfusionale (ISBT), il Centro USA per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC), l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), la Food and Drug Administration USA (FDA), e molti altri organismi accademici e dell'industria, hanno lavorato molto per sostenere e dare indicazioni alle autorità nazionali competenti su ogni aspetto riferito alla sicurezza ed all'adeguatezza del sangue e dei suoi componenti. Molti di questi organismi si sono attivati recentemente per fornire indicazioni riguardo alla pandemia da COVID-19.

L'ECDC e l'AABB hanno pubblicato a gennaio 2020 le Raccomandazioni per una rapida valutazione dei rischi; es: ECDC ha disposto il differimento precauzionale della donazione di sangue per 21 giorni a seguito di esposizione con un paziente COVID-19 confermato o per chi ha riferito di aver viaggiato in Cina (esattamente come per SARS-CoV e MERS-CoV).

I pazienti COVID-19 confermati che sono guariti non possono donare il sangue per almeno 28 giorni dopo la risoluzione dei sintomi ed il completamento della terapia.

L'OMS, l'AABB, l'FDA e il CDC USA, hanno affermato che non è richiesto alle autorità competenti il sangue di assumere iniziative particolari perché non ci

sono dati che suggeriscano il rischio della trasmissione di SARS-CoV-2 tramite la trasfusione di sangue.

Il potenziale rischio di trasmissione attraverso la trasfusione merita comunque considerazione per i pazienti che TIF rappresenta. Alcune domande in questo senso possono essere fatte tenendo conto di due aspetti:

1. Il virus è trasmissibile tramite la trasfusione?
2. Se SI, c'è un periodo asintomatico ma potenzialmente infettivo che genera un rischio?

What it takes to be a TTID

- **Asymptomatic blood-borne phase**
 - Chronic and/or acute
- **Infectiousness by parenteral route**
- **Survival of agent in contemporary components**
- **Susceptible recipients**
- **Recognized disease in transfusion recipients**

Our level of concern (should be) dependent on

- Incidence and prevalence, **especially** of pre- or asymptomatic infection
- Clinical severity
- Rate of growth of an epidemic

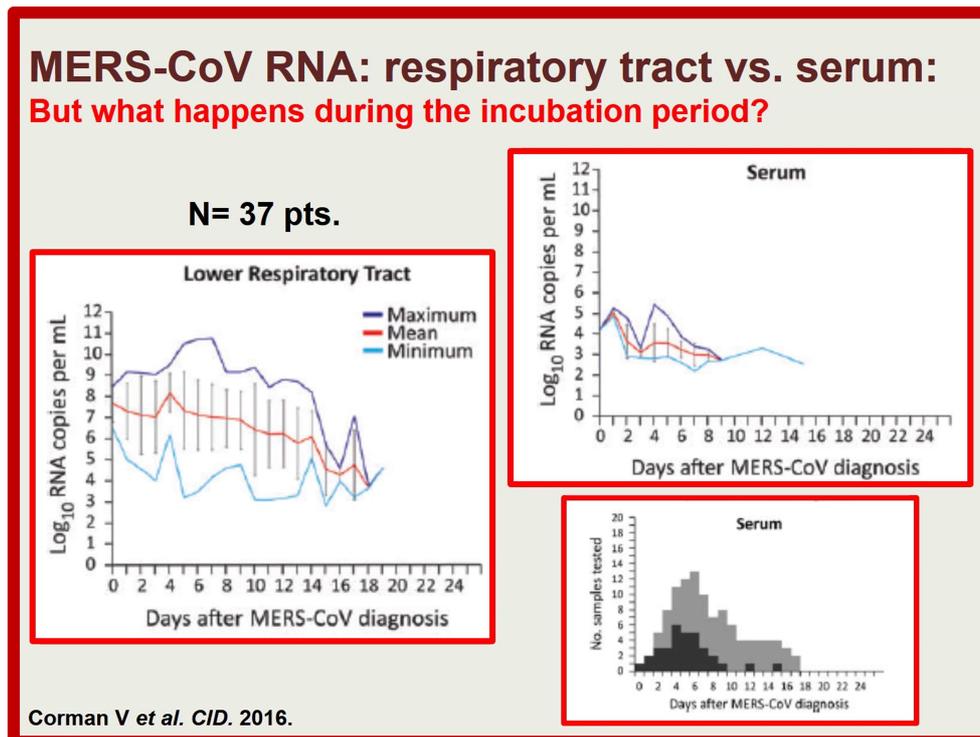
(Società Internazionale Trasfusione di Sangue (ISBT) – Webinar: Aggiornamento sull'epidemia COVID-19: Donazione di sangue e norme di sicurezza, Michael Busch, Louis M Katz & Hua Shan, 03/04/20; Tema: Le infezioni emergenti)

SARS-CoV-2 as TTID?

- **Theoretically possible?**
 - Its RNA can be amplified from patient blood
 - Presence of infectious virus not established
 - No respiratory viruses, including human coronaviruses, provide a precedent for TTI
- **Routine donor screening practices will prevent symptomatic donors from giving**
- **Asymptomatic donors are our main concern**
- **Plasma derivatives should be safe**

So, how precautionary must we be??

(Società Internazionale Trasfusione di Sangue (ISBT) – Webinar: Aggiornamento sull'epidemia COVID-19: Donazione di sangue e norme di sicurezza, Michael Busch, Louis M Katz & Hua Shan, 03/04/20; Tema: Le infezioni emergenti)



(Società Internazionale Trasfusione di Sangue (ISBT) – Webinar:
Aggiornamento sull'epidemia COVID-19: Donazione di sangue e norme di
sicurezza, Michael Busch, Louis M Katz & Hua Shan, 03/04/20; Tema: Le
infezioni emergenti)

In Cina, molti dei centri trasfusionali hanno messo in atto le seguenti misure durante l'epidemia:

- I. Misurazione della temperatura prima della donazione
- II. Aggiunta di ulteriori domande al consueto questionario per i donatori
- III. Follow-up dei donatori chiedendo informazioni sullo stato di salute loro e dei loro familiari.

A causa delle differenze tra SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, non si sa se le raccomandazioni usate per i due virus precedenti siano sufficienti, poiché tutti noi sappiamo che con SARS-CoV-2 stiamo affrontando molte incertezze.

Può essere che misure più restrittive nello screening dei donatori, la ricerca di RNA virale e relativi anticorpi nel sangue donato o l'uso della Tecnologia per la Riduzione dei Patogeni (PRT) possa essere la soluzione in alcuni casi o per alcuni pazienti, come chi viene trasfuso regolarmente con sangue o suoi componenti e

per coloro che sono fortemente immunodepressi e necessitano di componenti del sangue per le proprie cure.

Oltretutto, sebbene diversi metodi usati per l'inattivazione dei patogeni dalle piastrine e dal plasma possano essere efficaci anche per il coronavirus e per altri patogeni simili, ancora manca un sistema efficace per i globuli rossi.

Gli acidi nucleici (RNA) sono stati rilevati nel siero o nel plasma di pazienti con SARS-CoV e, in un caso (almeno fino a febbraio 2020), nei linfociti (globuli bianchi) dei pazienti con manifestazione clinica dell'infezione. Persino la trasmissione fecale è stata considerata possibile in caso di SARS-CoV. Non è chiaro, comunque, se questo possa stabilire uno stato infettivo del sangue.

Resta da chiarire se ci sia viremia (virus infettivo nel plasma) durante il periodo di infezione asintomatica, prima della manifestazione clinica. E se la viremia c'è e se durasse più di 20 giorni, la carica virale sarebbe sufficiente per provocare l'infezione nell'uomo? E se fosse così a quali condizioni?

Nelle persone con COVID-19, può essere rilevato RNA virale nel siero o nel plasma come già nell'infezione da SARS-CoV. La viremia venne rilevata ad un basso livello di concentrazione dell'RNA senza differenze tra i pazienti con sintomi gravi o con sintomi leggeri. Per MERS-CoV, il segnale dell'RNA è stato rilevato nel siero con una carica virale da 2.1×10^2 a 2.5×10^3 copie per ml di sangue nei pazienti mediorientali e di 2×10^3 in quelli coreani. Questo è in linea con quanto rilevato dallo studio nei primi 41 casi di COVID-19 a Wuhan dove l'RNA di SARS-CoV-2 è stato rilevato in soli 6 pazienti. I ricercatori non sono riusciti ad isolare il virus, sostenendo che la presenza dell'RNA non sia in grado di rendere il sangue infettivo.

In aggiunta, nello studio di un gruppo familiare con COVID-19, è stato rilevato RNA virale nel siero di uno dei 5 familiari infettati che avevano sintomi. Per l'infezione da MERS-CoV, l'RNA serico si riduce non appena gli anticorpi neutralizzanti diventano rilevabili, tra i 10 e in 20 giorni dall'inizio dei sintomi. Questo accade anche per altre infezioni virali e si attende che possa essere dimostrato anche per SARS-CoV-2.

La trasmissibilità trasfusionale di SARS-CoV-2, pertanto, non è stata ad oggi dimostrata. Il rischio principale riguardo alla sicurezza del sangue si è considerato possa essere la viremia infettiva ma asintomatica nei donatori, sia le infezioni acute prima dell'esordio dei sintomi che le infezioni che non portano sintomi. Come detto, la fase ematica dell'infezione da SARS-CoV-2 non è stata definita e non è conosciuta nemmeno la proporzione dell'infezione in grado di dare sintomi.

La cosa importante è che nessun virus respiratorio, compresi SARS-CoV, MERS-CoV ed i virus influenzali è stato confermato possano essere trasmissibili attraverso le trasfusioni o l'uso di qualsiasi altro derivato del sangue.

Rischi possibili

Tutti i virus respiratori normalmente attaccano i recettori presenti nelle vie aeree (tranne gli adenovirus) e la loro trasmissione tramite sangue è quindi sconosciuta o perlomeno alquanto limitata. Una viremia bassa o molto bassa è stata riscontrata in alcuni pazienti sintomatici, nonostante la viremia ci sia nel periodo d'incubazione, il corso asintomatico dell'infezione, che resti dopo la guarigione non è ancora stata documentata (almeno fino al 20 Marzo 2020).

Sia in Cina che in Corea del Sud, tra gennaio e marzo 2020, SARS-CoV-2 è stato rilevato mediante PCR per trascrizione inversa in tempo reale in 2430 donazioni di sangue di routine (1656 di piastrine e 774 di sangue intero) nonché mediante analisi retrospettiva di 4995 campioni di sangue dei donatori raccolti tra dicembre 2019 e il 22 gennaio 2020. Quattro (4) campioni in totale, provenienti da persone totalmente asintomatiche, erano positivi per SARS-CoV-2 (al momento della raccolta; la loro donazione precedente a dicembre 2019 era negativa per RNA virale) e solo due (2) di questi hanno poi sviluppato febbre il giorno dopo la donazione che si è risolta rapidamente. Una carica virale molto bassa è stata riscontrata in tutti e la trasmissibilità non può essere confermata.

In Corea del Sud, sette (7) donatori sono stati testati al momento della donazione, erano positivi al SARS-CoV-2, 6-15 giorni dopo la donazione, 6 hanno donato sangue intero ed 1 il plasma. Da queste donazioni, 6 sacche di piastrine e 3 di globuli rossi sono state trasfuse a 9 pazienti. Tra questi riceventi, 8 non hanno sviluppato sintomi collegabili al COVID-19 mentre 1 è deceduto per altre cause.

Un'azione interessante e molto utile intrapresa dal Centro Nazionale Sangue Coreano per prevenire precocemente la trasmissione dell'infezione tramite sangue ed emoderivati, è stata la richiesta alle autorità sanitarie di ricevere informazioni riguardo a tutti i casi confermati di COVID-19 e non contare solamente sulle informazioni fornite dai donatori nel momento successivo alla donazione. A partire dal 9 marzo 2020, il Centro Sangue della Croce Rossa Coreana (KRCBS) riceve l'elenco di tutti i casi di COVID-19 identificati per un controllo incrociato con i donatori allo scopo di tracciare i riceventi o richiedere la restituzione di ogni prodotto, applicando il differimento di 3 mesi prima della prossima donazione.

Nonostante sia molto probabile che la carica virale nel plasma possa essere molto debole per trasmettere o causare l'infezione, per confermare la presenza o l'assenza di virioni nel sangue e nei prodotti derivati e se questi siano infettivi, sono necessarie ulteriori ricerche, monitoraggi e report scrupolosi nel contesto dei programmi di emovigilanza.

La trasmissione di altri virus 'simili', SARS-CoV, MERS-CoV ed altri coronavirus tramite la trasfusione o il trapianto ad oggi non si è mai verificata, né la trasmissione verticale o perinatale (al massimo solo sospettata).

Il rafforzamento dei criteri per la selezione dei donatori e l'applicazione di misure più stringenti nello screening di routine dei donatori, dovrebbero essere sufficienti per prevenire che molte persone non idonee vadano a donare "sostanze di Origine Umana" (soHO) come sangue, plasma e piastrine.

Per i plasma-derivati, d'altra parte, lo screening regolare dei donatori di plasma che mostrino sintomi clinici e i processi stabiliti per l'inattivazione virale e la rimozione durante la fase di produzione, come è stato ampiamente dimostrato per la maggior parte dei virus a membrana lipidica, dovrebbe essere sufficiente per ridurre il rischio di trasmissione del COVID-19 tramite i plasma-derivati. Perciò, l'epidemia da COVID-19 non viene considerata una minaccia per la sicurezza delle terapie a base di plasma, quando, ovviamente, queste metodiche sono possibili.

COVID-19 non è stato, ad oggi, rilevato nei riceventi di trapianti d'organo o di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Finora sono stati riportati un caso fatale di trapianto di fegato, un ricevente di trapianto di cellule staminali ematopoietiche per una leucemia mieloide acuta (AML) con infezione da SARS-CoV e due riceventi trapianto renale con infezione da MERS-CoV.

Una sfida ulteriore in questi pazienti (trapiantati) è quella dovuta al loro stato di immunodepressi che potrebbe aver prolungato la permanenza del virus e perciò aver accresciuto il potenziale rischio di trasmissione ai loro contatti compreso il personale sanitario.

Al contrario, i trapiantati immunodepressi che si recano regolarmente in ospedale possono essere esposti a SARS-CoV-2 in ambiente ospedaliero e sviluppare gravi patologie, ed è per questo che è stato comunicato che COVID-19 può aumentare la mortalità nei pazienti trapiantati.

La Risposta di alcuni paesi a COVID-19 e Sangue (Sicurezza ed Adeguatezza)

Oltre agli organi regolatori e ad un certo numero di ONG a livello nazionale ed internazionale, quasi ogni paese appartenente alle sei regioni dell'OMS (Africa, Americhe, Sudest Asiatico, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale) hanno pubblicato ed adottato linee guida riguardo alla sicurezza trasfusionale ed alla adeguatezza del sangue durante la pandemia da COVID-19.

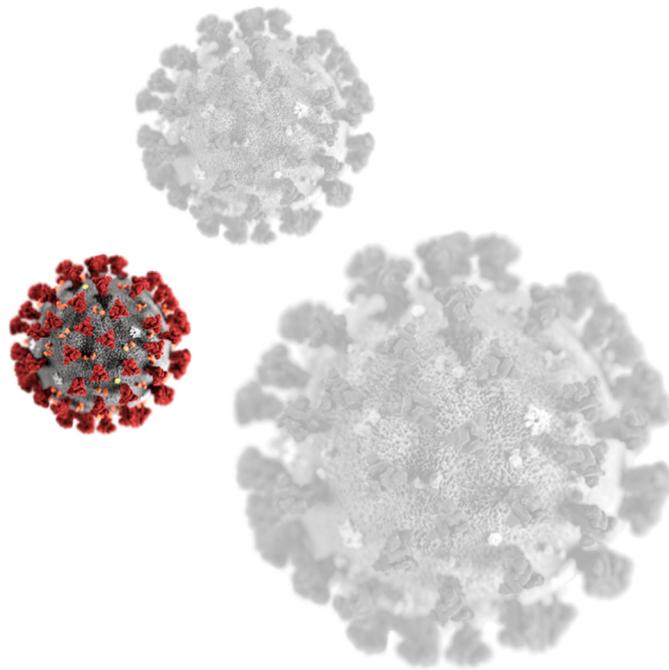
Qui di seguito trovate alcune informazioni, selezionate dalla TIF, dai diversi organismi relativi alla pratica trasfusionale e stabiliti in paesi con grande popolazione di pazienti con emoglobinopatie:

- ◇ Comitato tecnico professionale dei servizi uniti di Trasfusione di sangue e Trapianti di tessuti del Regno Unito (JPAC), Comitato Nazionale Trasfusionale

Raccomandazioni per alcuni aspetti riferiti alla pandemia:

1. Carezza di unità di globuli rossi, Marzo 2020;
 2. Uso appropriato del sangue e dei suoi componenti. Piano di gestione del sangue nell'emergenza;
 3. Monitoraggio scrupoloso delle scorte di sangue allo scopo di mantenere autonomia di 6 giorni per i globuli rossi con l'attuazione del piano per la carezza se le scorte scendono sotto i 2 giorni di autonomia e mantenere almeno 1 giorno di scorte di piastrine con attuazione del piano per la carezza se le scorte scendono a ½ giornata o meno.
- ◇ L'Associazione asiatica di medicina Trasfusionale ha emanato una utilissima linea guida sul COVID-19 per gli affiliati, le banche del sangue, i servizi di medicina trasfusionale e gli ospedali.

- ◇ Il Network Asia-Pacifico per il Sangue (APBN) ha pubblicato il 17 febbraio 2020 un documento molto dettagliato su “sfide attese e rischi per la sicurezza del sangue”
- ◇ La Società Cinese di Medicina Trasfusionale ha predisposto e pubblicato le Raccomandazioni per le organizzazioni del Sangue a seguito dell’epidemia dovuta al nuovo coronavirus (COVID-19)
- ◇ Centro Nazionale Sangue della Malesia ha pubblicato le linee guida per l’attività di donazione del sangue e i criteri di selezione dei donatori per l’attuale epidemia in Malesia di COVID-19
- ◇ Allo stesso modo Hong Kong, India, Pakistan, e quasi ogni paese del mondo ha rivolto molta attenzione ed emanato direttive e linee guida specifiche sugli aspetti del sangue, la sua adeguatezza e sicurezza.



Rischi dovuti alla sufficienza ed alla sostenibilità dei prodotti di origine umana (soHO)

Criticità per la dotazione di sangue durante la pandemia

La pandemia dovuta al virus A dell'influenza del tipo H1N1 ha avuto un impatto significativo sulle dotazioni di sangue a causa del timore dei donatori di esposizione al virus sia all'ospedale che nelle auto-emoteche mobili. Analogamente, la pandemia da COVID-19 ha già portato ad una riduzione significativa delle scorte di sangue a causa della cancellazione di molte attività mobili di raccolta del sangue, così come ad una marcata riduzione degli appuntamenti prenotati dai donatori presso i centri di raccolta. Ad esempio, come risultato dell'attuale pandemia e delle restrizioni imposte per evitare assembramenti e mantenere il distanziamento sociale, ad oggi, negli Stati Uniti, sono state cancellate circa 4000 uscite delle auto-emoteche della Croce Rossa. Le raccolte in ospedale sono state cancellate a causa della preoccupazione che i donatori possano diffondere il COVID-19 ai pazienti ricoverati o viceversa. Queste cancellazioni sono risultate in qualcosa come 130.000 donazioni in meno in poche settimane soltanto. Più dell'80% del sangue che la Croce Rossa raccoglie proviene dalle auto-emoteche che si spostano in luoghi diversi. Secondo il responsabile della Banca del Sangue di New York, durante la settimana del 16 Marzo, 2020, quando le scuole, i negozi e le chiese sono state chiuse a causa dell'epidemia da coronavirus, si è verificato un calo di circa il 75% dell'approvvigionamento di sangue.

È pertanto inevitabile che il numero di donatori disponibili, nel corso di una pandemia, si riduca a causa di un numero sempre crescente di persone che si infettano o siano messe in quarantena a seguito dell'esposizione con persone infettate o sospettate di infezione.

Oltretutto, le organizzazioni di raccolta hanno messo in pratica ulteriori criteri di selezione, rifiutando i donatori che riferivano di aver viaggiato nei precedenti 14 giorni. Infine, le persone anziane, che spesso rappresentano il gruppo di donatori più affidabili, sono anche apparentemente tra i più vulnerabili alla pandemia da COVID-19.

La risposta predefinita alle ridotte scorte di sangue ed alla capacità limitata dei servizi sanitari è la sospensione delle procedure di chirurgia elettiva, senza riguardo per una uniforme definizione di cosa venga ritenuta “elettiva”. Inoltre, l'utilizzo del sangue per interventi urgenti, che rappresenta attualmente la maggior richiesta di fornitura di emocomponenti, è probabile si mantenga inalterata. Lo stesso è probabilmente vero per i pazienti cronicamente dipendenti da trasfusione, inclusi quelli con tumori, patologie ematologiche (drepanocitosi, talassemia, sindromi mielodisplastiche) e con anemia provocata dalla chemioterapia. In alcuni casi la cancellazione degli interventi di chirurgia elettiva potrebbe consentire l'aggravamento della patologia di base e portare a condizioni più complesse ed urgenti se la pandemia dovesse ulteriormente progredire.

Gli appelli dei centri trasfusionali ad aumentare il numero dei donatori potrebbero non essere sufficienti per ridurre queste difficoltà. In contesti di pandemia aumenta anche la pressione sulle raccolte di sangue, sui servizi di medicina trasfusionale degli ospedali e sulle dotazioni di personale poiché sempre più membri degli staff possono dover auto-isolarsi, mettersi in quarantena o addirittura ammalarsi. Oltre a ciò, lo sforzo per mantenere le procedure di reclutamento dei donatori potrà essere, in parte, ridefinito a causa della necessità di lavorare il plasma ricavato dai pazienti che sono guariti dal COVID-19. Sebbene questa opzione di cura necessiti di ulteriori indagini e non sia ancora la principale fonte di richiesta per le donazioni di sangue, la natura della pandemia in rapida evoluzione potrebbe cambiare lo scenario e creare una nuova domanda.

Va anche detto che la catena dei rifornimenti è spesso limitata a causa delle restrizioni a viaggiare, della chiusura delle aziende e da un decremento dei prodotti manifatturieri che a loro volta possono influire sulla capacità dei servizi trasfusionali a mantenere le proprie strutture di collaudo e produzione in periodi di crescente necessità. Un altro problema remoto ma significativo è la possibile trasmissione del virus tramite il sangue donato.

Ad un certo punto della pandemia, ci attendiamo che una considerevole percentuale della popolazione sia inconsapevolmente affetta da SARS-CoV-2, compresi i donatori più giovani in cui i casi asintomatici sono più comuni. In mancanza di test sugli acidi nucleici (NAT) per lo screening dei donatori al SARS-CoV-2, **non possiamo escludere, sebbene solo teoricamente al momento, la possibile trasmissione tramite la trasfusione, se qualche sacca di sangue fosse contaminata.** Stiamo, quindi, fronteggiando grandi incertezze e solamente studi

ulteriori ci diranno quali siano i veri rischi di trasmissione tramite trasfusione di SARS-CoV-2.

Per concludere, la pandemia da COVID-19 pone a serio rischio il mantenimento di forniture sufficienti e sostenibili di sostanze di origine umana (soHO) poiché SARS-CoV-2 può colpire:

- ◇ La popolazione dei donatori
- ◇ La popolazione dei riceventi

Oltretutto, COVID-19 tra il personale sanitario e negli staff delle strutture di lavorazione delle sostanze soHO, può causare ritardi ed inefficienze nel fornire i prodotti ai pazienti acuti o cronici in stato di necessità.

In generale, questa pandemia può causare notevoli problemi nel coordinamento e nel controllo di tutte le cruciali attività coinvolte nei processi complessi che riguardano la terapia trasfusionale nei pazienti cronici che necessitano di sangue o emocomponenti e anche per il trapianto di organi e cellule staminali ematopoietiche con conseguenze drammatiche per la salute delle persone in stato di necessità.

Basandoci sulle precedenti esperienze di pandemie o gravi epidemie infettive, durante la pandemia da COVID-19, i Servizi Trasfusionali di ogni paese possono sperimentare:

- ◇ Diminuzione della disponibilità di donatori (contatti di casi confermati in isolamento, impossibilitati a muoversi, es: in quarantena);
- ◇ Donatori impossibilitati a donare (sangue o organi) perché hanno il COVID-10 e sono in isolamento;
- ◇ I criteri specifici COVID-19 per la selezione dei donatori contribuisce a ridurre il numero dei donatori (a Singapore durante l'epidemia di SARS ad esempio è stata riferita la diminuzione del 60% dei donatori);
- ◇ Assenze sul lavoro tra il personale che lavora nelle strutture di lavorazione del sangue;

Molte raccomandazioni per migliorare le situazioni di carenza di sangue sono state emesse dagli organismi sanitari e dalle istituzioni per il sangue, compresi l'OMS, il CDC USA, l'ECDC, l'EMA, l'FDA, l'AABB, l'ISBT, l'EBA e molti ancora a livello nazionale ed internazionale. Molte di queste raccomandazioni sono state

adottate da moltissimi paesi in tutto il mondo. Ciascun paese, tuttavia, può aver modificato o integrato queste specifiche a seconda delle necessità nazionali, delle infrastrutture dei servizi trasfusionali, delle risorse economiche e dell'onere medico e dei pazienti in considerazione della prevalenza di popolazioni di malati politrasfusi.

L'FDA, ad esempio, ha emesso lo scorso 2 Aprile quattro linee guida per l'idoneità dei 'coraggiosi' donatori di sangue: una relativa a procedure alternative per la raccolta del sangue e dei suoi componenti durante l'emergenza sanitaria dovuta al COVID-19 e altre tre su HIV, Malaria e malattia di Creutzfeld-Jacob (mucca pazza), che comprendono:

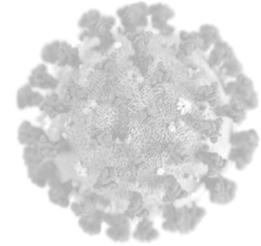
- ◇ Accorciamento dell'intervallo di donazione (quando possibile);
- ◇ Aumento a 72 ore anziché 24 da parte delle strutture di lavorazione del sangue per verificare le risposte dei donatori al questionario e le informazioni omesse durante la donazione;
- ◇ Plasma consegnato dopo 45 giorni dalla donazione retribuita (in USA la donazione è pagata) anziché 60 giorni come di consueto;
- ◇ Differimento dei donatori a 3 mesi anziché a 12 nel caso abbiano viaggiato in zone endemiche per la malaria, per gli uomini che hanno relazioni omosessuali e per le donne che sono partner di uomini bisessuali, per chi fa uso di sostanze stupefacenti e per chi ha rapporti promiscui;

Il grande timore di ogni autorità sanitaria nazionale del sangue è quello di evitare di avere carenza di sangue e dover, di conseguenza, mettere in atto misure in grado di mettere seriamente a rischio la sicurezza del sangue e dei suoi componenti (Rif. Pagg. 19-22)

Inattivazione dei Patogeni

Questa metodica è di grande valore particolarmente in caso di gravi pandemie e di epidemie infettive, se, ovviamente, costi ed avanzamento tecnologico non costituiscono un problema e se i globuli rossi, in aggiunta al plasma ed alle piastrine, possono essere inclusi in maniera sicura in questa attività, poiché, fino ad oggi, l'inattivazione dei patogeni è possibile solo per le piastrine ed il plasma.

Ad esempio, le metodiche di riduzione dei patogeni con Amotosalen o riboflavina, luce ultravioletta, metilene e luce in combinazione e ultravioletti C possono essere efficaci per l'inattivazione di SARS-CoV-2 quando applicati alle piastrine ed al plasma congelato.



Trapiantati

Questi pazienti dovrebbero essere testati per SARS-CoV-2 tramite il tampone naso-faringeo prima di procedere con il trapianto (organo o cellule staminali ematopoietiche). Dovrebbero essere predisposti protocolli di gestione per i trapiantati d'organo con COVID-19 in caso di chiusura temporanea dell'unità di trapianto ed i riceventi necessitano di essere isolati durante il potenziale periodo di incubazione o sistemati in un'area a trasmissione comunitaria prolungata allo scopo di proteggere il paziente, la sua famiglia ed il personale ospedaliero.

Deve essere fatto qualsiasi sforzo necessario affinché le attività nazionali ed internazionali collegate ai trapianti di organo, cellule e tessuti non si debbano interrompere.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

Principalmente l'OMS (ma anche altri organismi istituzionali) hanno emanato un certo numero di raccomandazioni e risoluzioni fin dagli anni '70 del secolo scorso riguardo alla sicurezza e l'adeguatezza del sangue ed hanno pubblicato nel corso del tempo un grande quantitativo di report. In riferimento alle epidemie infettive, una guida aggiornata è stata pubblicata e resa disponibile alla comunità nel mese di marzo 2020: "Mantenere forniture di sangue adeguate e sicure durante la pandemia di COVID-19".

Alcuni degli aspetti principali discussi in questo report comprendono:

i. Misure a seguito della donazione

Dovrebbe essere messo in atto un sistema perché i donatori possano riferire il loro stato di salute riguardo al COVID-19 o all'eventuale contatto con un caso di confermata positività, prima della donazione da almeno 14 giorni e fino a 4 settimane dopo la donazione. In questo contesto, è importante che venga adottato e fatto compilare un semplice questionario ben strutturato, dopo la donazione per tutta la durata della crisi.

ii. Richiamo del sangue e dei suoi componenti

Il sangue ed i suoi componenti raccolti tra i 14 ed i 28 giorni dall'esordio della malattia nel donatore o dopo la possibile esposizione ad un contatto devono poter essere richiamati come misura precauzionale.

iii. Test per SARS-CoV-2

Testare la fornitura di sangue per SARS-CoV-2, come dice la linea guida dell'OMS, è prematuro in assenza di casi documentati di trasmissione trasfusionale o di dimostrata infettività del virus da COVID-19 nel sangue raccolto da persone asintomatiche.

iv. Screening di Laboratorio

Oltretutto, non esistono ancora test approvati per lo screening del sangue, del plasma per il frazionamento o per cellule e tessuti donati. Lo screening di laboratorio dei donatori e delle donazioni di sangue, del plasma per la produzione di prodotti medicinali (immunoglobuline, albumina) e cellule e tessuti non è al momento raccomandato. Questo perché non è stata documentata alcuna trasmissione di COVID-19 tramite le sostanze di origine umana; i livelli dell'RNA trovati nel plasma che coincidono con sintomi clinici sono molto bassi e nessuna politica di screening è stata messa in atto per altre malattie respiratorie virali per le quali la trasmissione trasfusionale resta solo teorica, compresa l'influenza. Il test dei donatori e dei riceventi può essere preso in considerazione in situazione di trapianti d'organo o di cellule staminali ematopoietiche.

v. Tecnologie di riduzione dei patogeni

Come detto in precedenza, le tecnologie per la riduzione dei patogeni hanno dimostrato la loro efficacia contro la SARS-CoV e la MERS-CoV nel plasma e nelle piastrine ed è probabile siano ugualmente efficaci anche per SARS-CoV-2. Queste metodiche, tuttavia, sebbene disponibili, richiedono investimenti

economici e logistici importanti e per contro non sono ancora disponibili per i globuli rossi.

vi. Programmi di emovigilanza

Programmi di emovigilanza efficaci sono in vigore solamente in un ridotto numero di paesi e principalmente del mondo occidentale. Un sistema di emovigilanza dovrebbe essere messo in atto per intercettare qualsiasi possibile causa di trasmissione, allo stesso tempo questo sistema sarebbe di grande aiuto nell'agevolare la comprensione del comportamento del virus, il suo impatto clinico su gruppi di pazienti vulnerabili, nelle diverse fasce d'età, etc..., del rischio per il sangue e i suoi componenti e certamente riguardo alla completa efficacia delle misure intraprese dai servizi trasfusionali e dalle altre autorità nazionali dei singoli paesi.

vii. Intervallo per la donazione del sangue

Le pratiche di routine per la gestione del donatore e il test per le malattie infettive non dovrebbero essere modificate. Tuttavia, in caso di situazioni estreme di carenza di sangue, può essere presa in considerazione la riduzione dell'intervallo per la donazione di sangue intero per i donatori con alti valori di emoglobina che sono in grado di sopportare donazioni più frequenti.

viii. Rientro dei donatori infettati

L'OMS inoltre aggiunge che dovrebbero essere messi in pratica sistemi per abilitare i donatori infettati a rientrare dopo la guarigione. Secondo quanto detto, la maggior parte può tornare a donare 28 giorni dopo la **COMPLETA GUARIGIONE**. Questo è valido anche per la raccolta del plasma degli infettati per consentire la cura dei pazienti con COVID-19.

ix. Plasma della persona infettata (Plasma convalescente)

L'esperienza suggerisce che l'uso empirico del plasma della persona infettata può essere potenzialmente utile per la cura del COVID-19. Deve essere sempre condotta un'accurata valutazione del rischio per assicurare che il servizio

trasfusionale abbia sufficiente capacità di raccogliere in sicurezza, processare ed immagazzinare questo componente specifico rispettando criteri di qualità. L'OMS aveva già emanato una linea guida per l'utilizzo del plasma della persona infettata guarita da Ebola. In aggiunta, il documento di sintesi del Network degli enti regolatori del sangue dell'OMS fornisce ulteriori considerazioni riguardo all'uso del plasma della persona infettata, il siero o i concentrati di immunoglobuline in risposta ad un virus emergente (2017).

Anche l'EBA ha avviato un gruppo di studio sul plasma della persona infettata per le parti interessate a condividere le informazioni riguardo a come meglio procedere sia nella conoscenza che nella pratica in questo campo. Molti paesi europei, membri dell'EBA, hanno avviato protocolli per cominciare a raccogliere il plasma della persona infettata e l'EBA stessa sta mappando le iniziative attualmente in corso su questo aspetto, in modo da sviluppare un approccio comune, per quanto possibile, ai criteri di selezione dei donatori, alla raccolta ed alla lavorazione di questo plasma.

x. Un 'beneficio' potenziale per i pazienti cronici politrasfusi nella tragedia della pandemia

Durante la trasmissione diffusa del virus, la richiesta di sangue e dei suoi componenti può ridursi poiché si riducono anche gli incidenti stradali come conseguenza delle misure d'isolamento così come altre situazioni sociali di pericolo ed anche perché il sistema sanitario si dispone a curare un numero sempre maggiore di pazienti COVID-19. In questo contesto, gli interventi di chirurgia elettiva e quelli non urgenti vengono rimandati, compensando, in un certo senso, la riduzione delle scorte di sangue fatte per coloro che dipendono dalle trasfusioni per tutta la vita, per i malati oncologici e per chi ha tumori del sangue.

Certamente, resta necessaria la fornitura di adeguati quantitativi di sangue per i traumi, le emorragie post-parto, gravi anemie infantili, discrasie ematiche ed interventi urgenti, per i pazienti COVID-19 con gravi sepsi o per coloro che richiedono il supporto dell'ossigenazione della membrana extracorporea, potrebbero essere necessarie maggiori scorte.

xi. Politiche di gestione del paziente

Resta importantissimo in crisi di questo tipo rafforzare i programmi di gestione del paziente, mentre, come è stato scientificamente dimostrato, un utilizzo più prudente del sangue aiuterà di sicuro a salvaguardare le scorte.

Cosa possiamo imparare dal “Patient Blood Management”? (il PBM è una pratica clinica. NdR)

Un cambiamento è in corso in molte aree del mondo per ottimizzare i risultati sui pazienti riducendo l’uso di sangue durante gli interventi chirurgici, basato sul concetto del Patient Blood Management (gestione del sangue del paziente). Questo è un pacchetto di cure basato sulle evidenze scientifiche per ottimizzare i risultati sui pazienti gestendone e preservandone il sangue. Il Patient Blood Management si basa su tre pilastri principali: ottimizzare il volume di sangue proprio del paziente, minimizzare la perdita di sangue ed i sanguinamenti, sfruttare ed ottimizzare la riserva fisiologica di anemia.

La gestione del sangue del paziente riduce sia la necessità di trasfusioni che le complicanze e i tassi di mortalità, la lunghezza della permanenza in ospedale e i costi. Approvato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, è stato guidato da Australia e Stati Uniti ed in Europa da Olanda ed Austria. Sono in corso ulteriori sforzi per estenderne l’applicazione. Vorremmo evidenziare che meriterebbe la stessa attenzione politica l’approccio di ottimizzazione dell’uso del sangue anche nelle malattie croniche del sangue.

Gli orientamenti dell’UE raccomandano che queste iniziative dovrebbero concentrarsi sempre più sul Patient Blood Management nei pazienti, in particolare quelli ematologici. Incoraggia gli attori della terapia trasfusionale a “dare uno sguardo nuovo ai propri campi professionali e scoprire nuove opportunità per ridurre in sicurezza il tasso di trasfusione nei loro ospedali.

xii. Strumenti informativi e di aggiornamento

L’aggiornamento e la promozione di materiale informativo incentrato sull’andamento quotidiano della situazione nazionale aiutano a consapevolizzare le persone riguardo alla donazione. È importante organizzarsi per facilitare i donatori a dare il sangue tramite le unità mobili di raccolta, **anche**

se l'uso di procedure automatiche di aferesi per la raccolta delle piastrine, del plasma ed in certi casi dei globuli rossi, è difficile da applicare in ambiente non ospedaliero come sono le unità mobili.

E soprattutto **CREARE AMBIENTI REALMENTE SICURI PER I DONATORI E LO STAFF COINVOLTI.**

L'uso del telefono, dei messaggi sms & mms, dell'email e i social media per lanciare ed organizzare le campagne di donazione del sangue durante questa crisi è più che mai di valore inestimabile.

In casi estremi di quarantena del sangue e dei suoi componenti che si verificano in periodi di trasmissione sostenuta del COVID-19, l'organizzazione di pool mirati di donatori di familiari ed amici, la fornitura di sangue cellule e tessuti da altre parti del paese meno o non colpite o persino l'importazione da altri paesi, se fattibile, possono essere opzioni in situazioni disperate.

Infine, e molto importante, durante la crisi è essenziale garantire l'esistenza di meccanismi per mitigare la carenza: un inventario nazionale delle scorte di sangue deve essere monitorato quotidianamente così che le autorità competenti possano spostare il sangue da un posto all'altro, verso dove è maggiormente necessario.

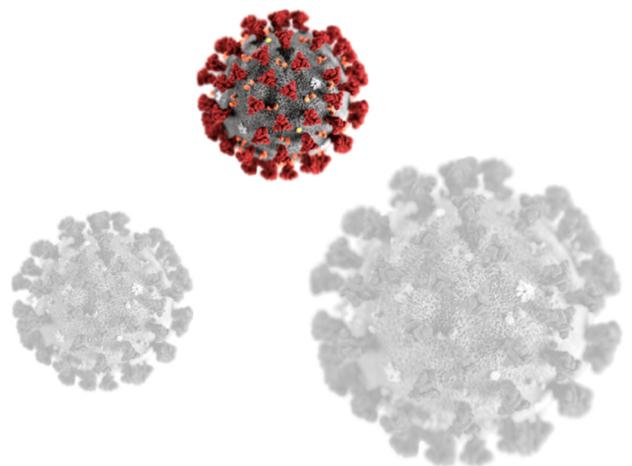
PUNTI CHIAVE



INVENTARIO NAZIONALE DELLE SCORTE DI SANGUE



QUESTIONARIO POST DONAZIONE



Sfide per i pazienti con emoglobinopatie in conseguenza della pandemia da COVID-19 a colpo d'occhio:

- ◇ Carenze di sangue;
- ◇ Difficoltà per i pazienti a raggiungere i loro centri di cura particolarmente dove è necessario spostarsi con il trasporto pubblico (colpisce la maggior parte dei pazienti nel mondo);
- ◇ Calo dei livelli di emoglobina pretrasfusionale (a causa della carenza di sangue e della difficoltà a raggiungere il centro specializzato) a valori non accettabili che mettono i pazienti a rischio di sviluppare nuove complicanze o peggiorare quelle già in essere;
- ◇ Fornitura di globuli rossi non correttamente lavorati (come da linee guida internazionali) o addirittura fornitura di sangue intero con la possibilità di conseguenze avverse correlate;
- ◇ Deviazione dalle pratiche di donazione di sangue volontaria e non remunerata con la sostituzione con la donazione retribuita (conseguenza della carenza di sangue) che comporta un serio rischio per i programmi di salute pubblica e la sicurezza e qualità del sangue e suoi componenti;
- ◇ Perdita di fiducia da parte dei donatori riguardo alla sicurezza dei luoghi di donazione con conseguente danno per i programmi di raccolta;
- ◇ Ritardata accessibilità per i pazienti ai farmaci ed alle terapie innovative ed alla partecipazione agli studi clinici in corso o all'avvio dei nuovi;
- ◇ In assenza, al momento, di una collaborazione globale e della raccolta di informazioni pertinenti e credibili, l'impatto clinico di SARS-CoV-2 sui pazienti con talassemia ed altre emoglobinopatie resta sconosciuto. L'impatto, tuttavia, nei pazienti curati in maniera inefficace, che costituiscono più del 70% della popolazione mondiale, si può prevedere sia certamente peggiore rispetto a quelli che sono ben curati sia nel corso della loro vita che durante questa pandemia;
- ◇ Sono pienamente previsti il grave stress ed il burnout degli operatori sanitari, degli ospedali e dei sistemi sanitari nazionali con grave rischio per la qualità dei servizi forniti per affrontare le emergenze, gli interventi chirurgici, le necessità di routine dei pazienti in particolare coloro con malattie croniche comprese le emoglobinopatie;
- ◇ Nei paesi senza una copertura totale da parte del sistema sanitario (che costituiscono la maggioranza dei nostri paesi membri) c'è il ritardo e spesso in molti paesi anche l'annullamento dell'accesso per i pazienti ai farmaci chelanti salvavita a causa di:

- I. difficoltà di raggiungere le farmacie e/o

- II. i farmaci non possono essere importati da altri paesi e/o
 - III. i farmaci non vengono distribuiti dalle ONG che sono costrette a ridurre o chiudere le proprie attività e/o
 - IV. a causa di gravi problemi finanziari dei pazienti e delle famiglie per la perdita del lavoro o per essere forzati a rimanere a casa o restare in quarantena o per essere stati infettati da SARS-CoV-2
- ◇ Enormi sfide economiche riguardano l'accesso dei pazienti ai servizi sanitari, appropriati per la propria patologia, nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo privi di copertura completa dei sistemi sanitari con o senza il COVID-19;

Tutto sommato, l'ansia, l'incertezza, la depressione, lo stress a carico dei malati cronici compresi i pazienti con emoglobinopatie sono sentimenti che diventano prevalenti, rendendo la loro vita quotidiana sempre più complicata rispetto al periodo fuori dal COVID-19

Il mondo deve fare tesoro della pandemia, ogni paese deve rivedere ed identificare lacune da colmare, punti di forza e di debolezza.

Nel frattempo, comunque, la cura standard per i pazienti con emoglobinopatie non deve essere INTERROTTA, perché in questi pazienti i tassi di morbilità e mortalità sopraggiungono di conseguenza e sono più alti rispetto a quelli che derivano dall'infezione da SARS-CoV-2

QUESTIONARIO PER I DONATORI DI SANGUE (fornito da AABB)

1. Auto differimento per diagnosi/sospetto d'infezione

Negli scorsi 28 giorni ti è stato diagnosticato o sospettato il COVID-1?

- SI
- NO
 - Indica la data in cui i sintomi si sono risolti dopo la diagnosi o il sospetto di COVID-19

- Evita di donare il sangue per 28 giorni dalla data in cui i sintomi si sono risolti dopo la diagnosi o il sospetto di COVID-19

2. Auto differimento per contatto ravvicinato

Negli scorsi 28 giorni ti sei preso cura, convissuto o avuto in altro modo un contatto ravvicinato con individui diagnosticati o sospettati di aver contratto COVID-19?

- SI
- NO

- Indica l'ultima data in cui ti sei preso cura, convissuto o avuto in altro modo un contatto ravvicinato con individui diagnosticati o sospettati di aver contratto COVID-19.
- Evita di donare il sangue per 28 giorni dall'ultima data in cui ti sei preso cura, convissuto o avuto in altro modo un contatto ravvicinato con individui diagnosticati o sospettati di aver contratto COVID-19

3. Viaggio

Hai viaggiato negli ultimi 28 giorni?

- SI
- NO

- Indica la data di partenza dal paese
- Evita di donare il sangue per 28 a partire dalla data di partenza

REFERENCES

1. **AABB (formerly known as the American Association of Blood Banks) -** *AABB's Resources for: FDA's Updated Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak March 2020*
2. **Asian Association of Transfusion Medicine**
3. **Blood and Beyond -** *Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients, March 2020*
4. **Centers for Disease Control and Prevention (USA)**
5. **European Blood Alliance –** *COVID-19 and Blood Establishments, Sharing Information and Best Practice, March 9, 2020*
6. **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) -** *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EE, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2020*
7. **Hong Kong Red Cross Blood Transfusion Services**
8. **International Society of Blood Transfusion (ISBT) -***Webinar: Update on the COVID-19 Coronavirus Outbreak: Blood Collection and Safety Implications, ISBT Education. Michael Busch, Louis M Katz & Hua Shan. 03/04/20; 289245 Topic: Emerging infections*
9. **Ministries of Health globally**
10. **Public Health Agency of Canada**
11. **Thalassaemia International Federation (TIF) -** *The COVID-19 Pandemic & Haemoglobin Disorders (2020)*
12. **Transfusion Medicine Reviews**
13. **World Health Organisation (WHO) -** *Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19)*
14. **World Health Organisation (WHO) –** *Protecting the Blood Supply During Infectious Disease Outbreaks, Guidance for National Blood Services*

