

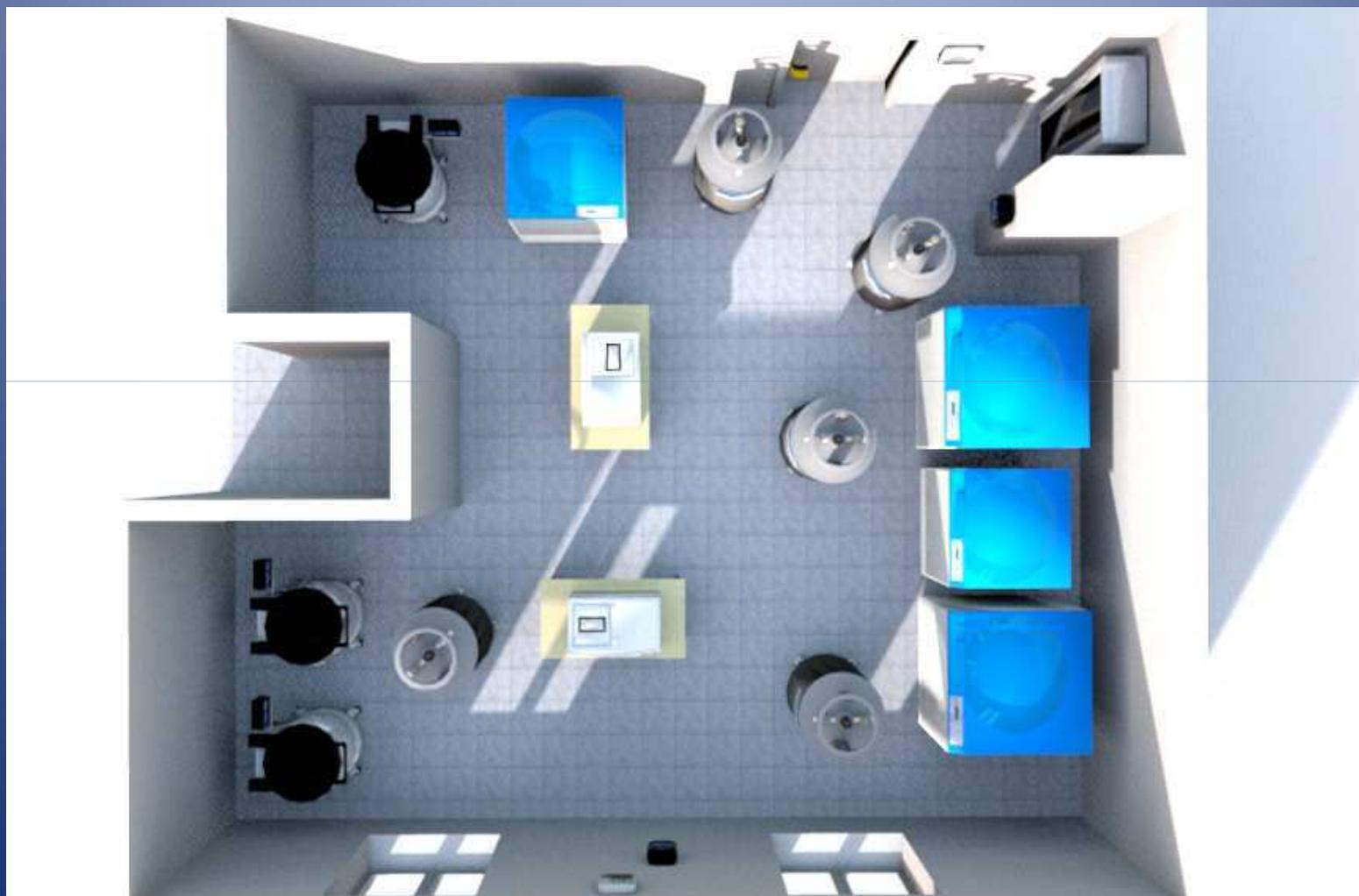
UNITÀ DI CRIOPRESERVAZIONE: GESTIONE DEGLI ALLARMI E PIANI D'EMERGENZA

Dr Chiara Savignano

**Laboratorio Trapianto CSE
SOC Medicina Trasfusionale**

Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine

UNITA' DI CRIOPRESERVAZIONE



UNITA' DI CRIOPRESERVAZIONE

L'organizzazione dell'Unità di Criopreservazione deve essere finalizzata a garantire due obiettivi fondamentali:

- il mantenimento dell'integrità e funzionalità biologica delle unità criopreservate a $T < -150^{\circ}\text{C}$;
- la sicurezza degli operatori con particolare riguardo ai rischi derivanti dall'impiego dell'Azoto Liquido (LN2)

Riferimenti Normativi, Requisiti Autorizzativi e Standard di Accreditamento

:	
LEGGI NAZIONALI	<p>Accordo fra Ministero della salute, le Regione e le Province Autonome di Trento e Bolzano in tema di raccolta, manipolazione, impiego clinico delle CSE” -Gazzetta Ufficiale n. 227 del 30/9/2003</p> <p>D Lgs 191/2007 Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualita' e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani", (art 21 condizioni di stoccaggio e art 28 requisiti tecnologici)</p> <p>D Lgs 16/2010 Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche ... e le prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani". (Punto C/allegato VI Stoccaggio e rilascio di tessuti e cellule)</p> <p>Lg 219 del 21/10/2005,</p> <p>D Lgs 18/11/2009 . Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale</p>
DIRETTIVE EUROPEE	<p>2004/23/CE 2006/17/CE e 2006/86/CE punto C e D dell'Allegato I e dell'Allegato II</p>
REQUISITI AUTORIZZATIVI	<p>Regionali Centro Nazionale Trapianti /Centro Nazionale Sangue</p>
STANDARD INTERNAZIONALI	<p>JACIE (5th Edition, March 2012)</p>

Riferimenti Normativi, Requisiti Autorizzativi e Standard di Accreditamento

fissano precisi requisiti di funzionamento dell'unità di criopreservazione dettagliando gli aspetti :

- organizzativi (sistema gestione qualità, organigramma, formazione del personale),
- strutturali (caratteristiche dei locali, modalità di accesso, pulizia e controllo ambientale)
- tecnici (T di stoccaggio nei criocontenitori, controllo delle temperature, prevenzione della cross contaminazione)
- tecnologici (manutenzione e validazione delle apparecchiature, caratteristiche dei sistemi informatici)
- di registrazione (tracciabilità delle unità, registrazione delle condizioni di stoccaggio quali temperature ed allarmi)

Organizzazione dell'Unità di Criopreservazione



L'ingresso all'unità:

- controllato e consentito solo al personale autorizzato (tramite codice/card magnetica) e formato sui rischi legati all'Azoto liquido
- deve consentire l'ispezione esterna del laboratorio (tramite visualizzazione diretta o pannello di controllo del sistema di monitoraggio)
- deve essere dotato di allarmi acustici/visivi che si attivano in caso di atmosfera sotto-ossigenata

Organizzazione dell'Unità di Criopreservazione

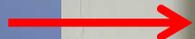
Dotazione Tecnologica



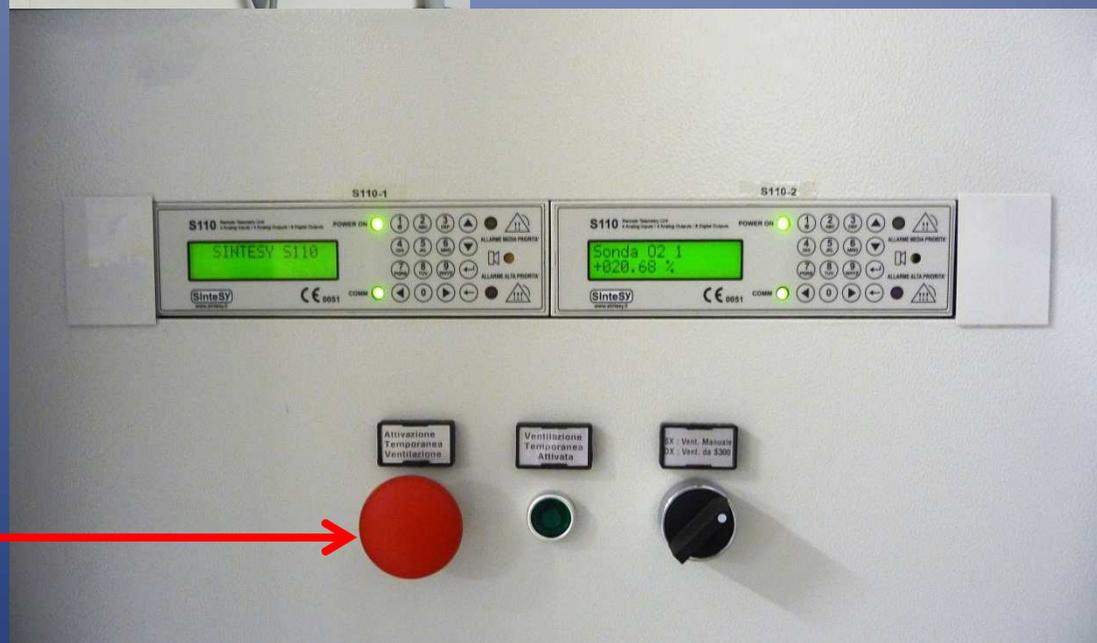
Organizzazione dell'Unità di Criopreservazione

Dotazione Tecnologica

Sensore O2



Attivazione
ventilazione
forzata



Sistema di gestione dell'unità di criopreservazione



Monitoraggio dei parametri dell'impianto



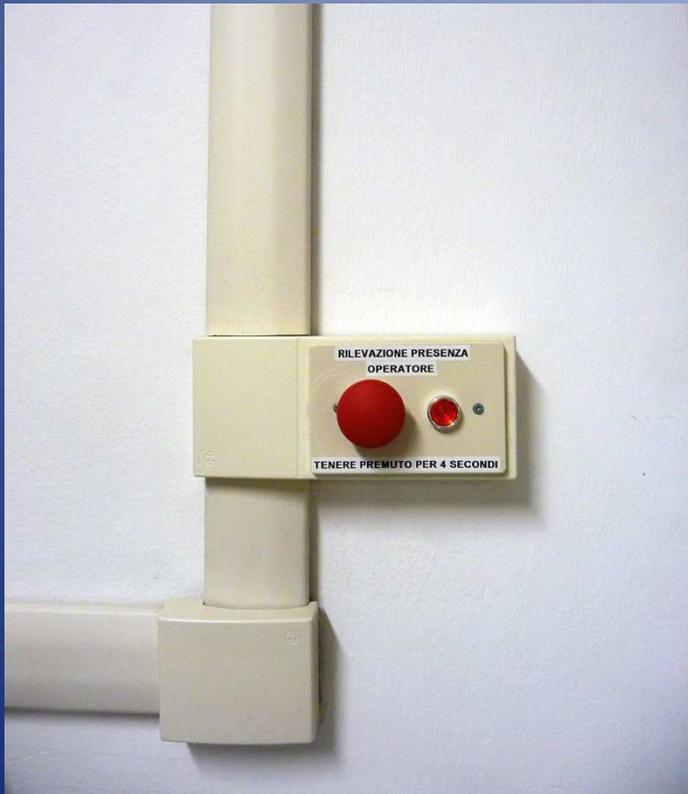
Gestione dei singoli criocontenitori

The screenshot displays a software interface for managing cryogenic containers. The main window is titled "Dewar 6" and features a central panel with the following information:

- Informazioni:**
 - TempA: **-176°C**
 - TempB: -
 - Livello: **285mm**
- Allarmi:**
 - Allarme generale
 - Rottura Sonda A
 - High Temp A
 - Low Temp A
- Stato generale:**
 - Fill
 - Coperchio
 - Manutenzione
 - RX - TX
- Informazioni generali:**
 - RTU: S170
 - Address: 106
 - Dewar: CBS K38

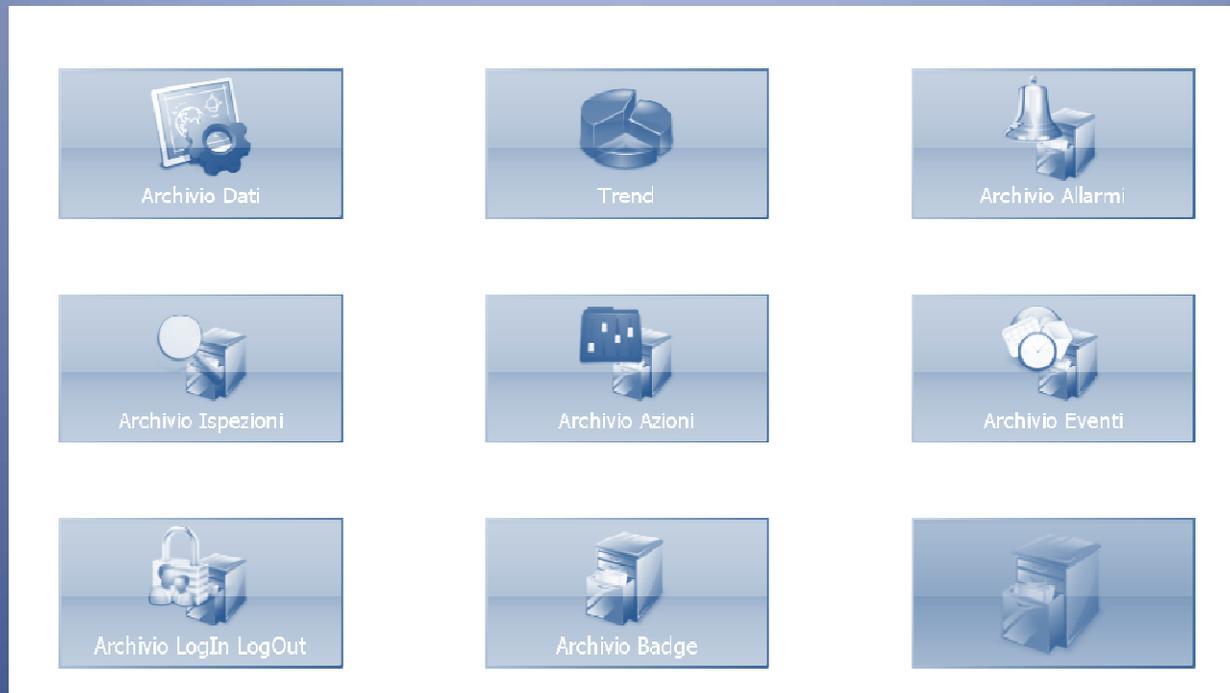
The interface also shows a "Temperatura Amadio" display set to 0 °C and several other dewar status indicators (Dewar 1, 2, 3, 6, 7) all showing 0.0 °C for temperature A and 0.0 mm for level L. The background shows a cryogenic storage cabinet with several dewars. The interface is powered by Sintesy.

Gestione della sicurezza degli operatori



- controllo di accesso tramite badge
- controllo della presenza attiva degli operatori nella sala;
- Attivazione allarme watch dog
- lettura sensori di ossigeno
- attivazione automatica del sistema di ventilazione forzata ;

Registrazioni



- **Memorizzazione dei valori rilevati e degli allarmi con frequenza impostabile dall'operatore**
- **Registrazione e tracciabilità di ogni dato funzionale di strumenti ed impianti e dei messaggi di allarme, visualizzazione storica dei dati acquisiti e loro reportistica;**
- **Ricostruzione dei dati in forma grafica e tabellare, esportabile in formato Excel**
- **rintracciabilità dei campioni all'interno dei contenitori ad azoto.**

Gestione degli allarmi dell'unità di criopreservazione

L'adozione dei software di supervisione dedicati ha migliorato molti aspetti relativi alla gestione degli allarmi dell'unità di criopreservazione:

- RILEVABILITA'
- TRACCIABILITA'
- REGISTRAZIONE

...ma non ha risolto tutti i nostri problemi...

Gestione degli allarmi

dotazione tecnologica

La gestione efficace degli allarmi viene effettuata predisponendo una istruzione operativa (IO) che descriva in maniera chiara e univoca:

- **il messaggio d'allarme** (es: low level alarm, high level alarm, etc)
- **le azioni da intraprendere** per l'interpretazione e risoluzione dell'allarme
- **il personale da allertare** (Responsabile del Laboratorio, Coordinatore tecnico, Servizio tecnico aziendale, Assistenza tecnica della ditta, servizio per l'emergenza) con relativi recapiti telefonici e nominativi
- **il grado di priorità dell'allarme** (allarmi a priorità alta con intervento immediato /allarmi a priorità intermedia con intervento entro 2 ore).
- I risultati della revisione periodica (a cadenza quindicinale/ mensile) delle registrazioni degli allarmi e della loro ricorrenza per la precoce individuazione di malfunzionamenti della strumentazione.

Gestione allarmi criocontenitori

Allarme	Significato	Cause	Azioni correttive
NO LN2 SUPPLY	Mancato caricamento N2	<ul style="list-style-type: none"> bombolone di alimentazione vuoto; 	Controllare tank di alimentazione:
LOW LEVEL	Livello N2 < 180mm	<ul style="list-style-type: none"> chiusura accidentale della valvola di alimentazione; 	<ul style="list-style-type: none"> se vuoto chiamare per sostituzione
HIGH TEMPERATURE	Temperatura sonda B > -150°C	<ul style="list-style-type: none"> Guasto elettrovalvola che rimane chiusa impedendo la ricarica di N2; 	<ul style="list-style-type: none"> se pieno controllare la valvola LIQUID ed accertarsi che sia aperta. se tank normale premere tasto FILL e osservare funzione elettrovalvola
TIME OUT FILL	T di caricamento > 30 min	<ul style="list-style-type: none"> pressione tank alimentazione < 20 PSI tank di alimentazione vuoto 	<ul style="list-style-type: none"> Rigenerare P corretta Sostituire tank alimentazione

Gestione della sicurezza degli operatori

- Formazione sui rischi legati all'impiego dell'azoto (ustioni, asfissia)
- Istruzioni sull'uso dei dispositivi di protezione individuale (visiera, guanti criogenici etc)
- Formazione sull'uso di respiratore e bombola ossigeno
- Warnings

Gestione della sicurezza degli operatori: allarme di sotto-ossigenazione

Divieto di accesso all'unità di criopreservazione con allarme in corso:

- gli operatori devono attendere la tacitazione dell'allarme e ispezionare attraverso la porta a vetri della sala e/o il pannello di controllo la presenza di perdite/allarmi dai criocontenitori (vapori nella stanza o liquidi sul pavimento) o dalle linee di alimentazione;
- in caso di persistenza dell'allarme, gli operatori devono attivare il sistema di ventilazione forzata, ispezionare il quadro della centralina di controllo ambientale per rilevare eventuali malfunzionamenti
- in nessun caso devono entrare nella sala da soli con allarme attivo ma devono richiedere la presenza di una seconda persona informando il Responsabile del Laboratorio.
- Se l'esame ispettivo evidenzia perdite dai criocontenitori (presenza di ghiaccio all'esterno degli stessi o presenza di evaporazione anomala) devono informare con urgenza il responsabile del Laboratorio e l'ufficio tecnico dell'Azienda senza entrare

Gestione allarme di sotto-ossigenazione



Obbligo :
abbandonare
immediatamente il
Laboratorio se l'allarme
entra in funzione durante
la normale operatività

Gestione allarme di sotto-ossigenazione

Istruzioni

per il soccorso di persone a terra con allarme attivo



- Allertamento telefonico della squadra di emergenza e del PS;
- Ingresso alla sala dopo aver indossato i dispositivi di protezione (respiratore e bombola ad ossigeno);
- trasporto della persona infortunata al di fuori della sala per le idonee misure di rianimazione

**PIANO PER L'EMERGENZA
DELL'UNITÀ DI CRIOPRESERVAZIONE**

Piano per l' Emergenza per l'Unità di Criopreservazione

Il Piano per l' Emergenza è lo **strumento operativo** mediante il quale vengono studiate e pianificate le operazioni da compiere in caso di emergenza, al fine di consentire la salvaguardia delle persone e dei processi riguardanti l'unità di criopreservazione.

Esso tende a perseguire i seguenti obiettivi:

- prevenire o limitare i pericoli alle persone e materiali;
- definire esattamente i compiti da assegnare al personale che opera durante la fase emergenza
- coordinare gli interventi del personale a tutti i livelli, in modo che siano ben definiti i comportamenti e le azioni che ogni persona presente deve mettere in atto.

Rischio clinico e Risk Management

Rischio clinico

La probabilità che un paziente subisca un qualsiasi danno o disagio imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche o sanitarie più in generale prestate durante il periodo di degenza e non, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte (**Kohn, IOM 1999**)

Risk management

Sistema organizzativo che contribuisce a definire l'insieme delle regole aziendali ed il loro funzionamento il cui scopo principale è quello di creare e mantenere la sicurezza dei sistemi assistenziali. Fasi essenziali:

- conoscenza ed analisi dell'errore
- individuazione e correzione delle cause di errore
- monitoraggio delle misure messe in atto per la prevenzione dell'errore
- implementazione e sostegno attivo delle soluzioni proposte

(**Ministero della Salute 2003**)

Risk management

Analisi del rischio

Analisi reattiva:

- Studio a posteriori
- Mirata ad individuare le cause

Incident Reporting

Review

Dati amministrativi

Root Causes Analysis

Analisi proattiva:

- Analisi dei processi
- Individuazione dei punti critici
- Progettazione di sistemi sicuri

Diagramma spina di pesce

**FMEA/FMECA (Failure Mode Effects
Criticality Analysis)**

HACCP

FMECA

(Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis)

Analisi dei modi, degli effetti e della criticità dei guasti

Metodo di valutazione del rischio basato sull'analisi preventiva di un processo con lo scopo di ridurre/eliminare le criticità del sistema, prima che accada un errore/incidente.

OBIETTIVI dell'analisi FMECA

1. Mappare i Rischi
2. Valutare l'adeguatezza delle misure di controllo esistenti
3. Definire le priorità di intervento (tramite l'attribuzione di un IPR) e la necessità di azioni correttive

FMECA

metodologia

5.0 Analisi del rischio e modalità operative:

N° Rif	Processo	Attività	Modalità errore/emergenza emergenza tecnologica emergenza strutturale	Effetti	STATO ATTUALE					Analisi Cause	Azioni Correttive
					Misure attuali controllo	G	P	R	IR		

1. Scomposizione processo in MACROFASI
2. Descrizione singole fasi (Dettaglio attività)
3. Identificazione di tutti i possibili modi di errore
4. Analisi conseguenze di ciascun errore
5. Attribuzione dei punteggi ai parametri : (*Gravità, Probabilità e Rilevabilità*)
6. Calcolo Indice Priorità Rischio ($G \times P \times R$)
7. Analisi meccanismi che generano l'errore/cause
8. Identificazioni strumenti di controllo esistenti
9. Valutazione adeguatezza degli strumenti

Definizione criticità prioritarie

FMECA

Scale di Valori: Gravità, Probabilità e Rilevabilità

G = Gravità dell'errore

(scala 1-4: secondario, moderato, serio, catastrofico)

P = Probabilità che accada

(scala 1-4: remoto, raro, occasionale, frequente)

R = Rilevabilità da parte dei sistemi esistenti

(scala 1-4 molto elevata, moderata, bassissima)

*Per le voci "**G**" e "**P**" 1 rappresenta la condizione di minimo rischio e 4 quella di massimo rischio.*

*Per la voce "**R**" minore è il punteggio - ad esempio 1 - maggiore è la possibilità di rilevamento.*

Le scale di valori, per essere applicate in questo contesto, sono state ridotte dallo score 1-10 (con un IPR 1-1000) ad uno score 1-4 (IPR 1-164)

FMECA: «Brain storming»



il contributo di tutto lo staff è un elemento fondamentale

- per l'analisi del processo,*
- la definizione delle criticità*
- la proposta di soluzioni efficaci.*

Consente di ridurre la componente soggettiva correlata all'esperienza personale del singolo operatore.

Azienda Ospedaliero Universitaria SMM - Udine	Dipartimento di Medicina Trasfusionale di Area Vasta Udinese SOC Medicina Trasfusionale di Udine PIANO PER L'EMERGENZA SETTORE AFERESI TERAPEUTICA LABORATORIO TRAPIANTO	N° Documento: A4.CS.IO.32 A6.AT.IO.35 Rev01
--	---	--

N° Rif	Processo	Attività	Modalità errore/emergenza	Effetti	STATO ATTUALE					Analisi Cause	Azioni Correttive
					Misure attuali controllo	G	P	R	IR		
10	<u>Criopreservazione</u> <u>Unità</u>	Congelamento a discesa programmata	Fuori uso congelatore a discesa programmata (compreso strumento di back up)	Impossibilità alla procedura standard	Procedura di back up (congelamento manuale) come da IO	2	2	1	4	Guasto apparecchiature; Interruzione di corrente;	Convenzione con CRO Aviano per esecuzione congelamento (guasto >24h) Attivazione trasporti aziendali
11		Congelamento a discesa programmata	Guasto congelatore a discesa programmata in corso di preraffreddamento della camera	Ritardo dell'inizio del congelamento	Attivazione della strumentazione di back up	1	2	1	2	Guasto apparecchiature; Interruzione di corrente;	Verifica Piano di manutenzione annuale
12		Congelamento a discesa programmata	Guasto congelatore a discesa programmata in corso di funzionamento	Compromissione della vitalità delle HPC	Procedura di back up (compreso congelamento manuale) come da IO	3	2	1	6	Guasto Mancata esecuzione manutenzione preventiva	Remotizzazione del monitoraggio del processo a PC presidiato – Verifica Piano di manutenzione annuale
13		Congelamento a discesa programmata	Mancato rilevamento del malfunzionamento del congelatore a discesa programmata	Compromissione della vitalità delle HPC	IO: Verifica del corretto svolgimento del processo	3	1	2	6	Non rispetto della procedura	Remotizzazione del monitoraggio del processo a PC presidiato tramite sistema gestionale
14		Congelamento a discesa programmata	Inagibilità sala criopreservazione	Impossibilità alla procedura di criopreservazione	Stoccaggio overnight delle unità	3	1	1	3		Convenzione con CRO Aviano per esecuzione congelamento Attivazione trasporti aziendali

Azienda Ospedaliero Universitaria SMM - Udine	Dipartimento di Medicina Trasfusionale di Area Vasta Udinese SOC Medicina Trasfusionale di Udine PIANO PER L'EMERGENZA SETTORE AFERESI TERAPEUTICA LABORATORIO TRAPIANTO	N° Documento: A4.CS.IO.32 A6.AT.IO.35 Rev01
--	---	--

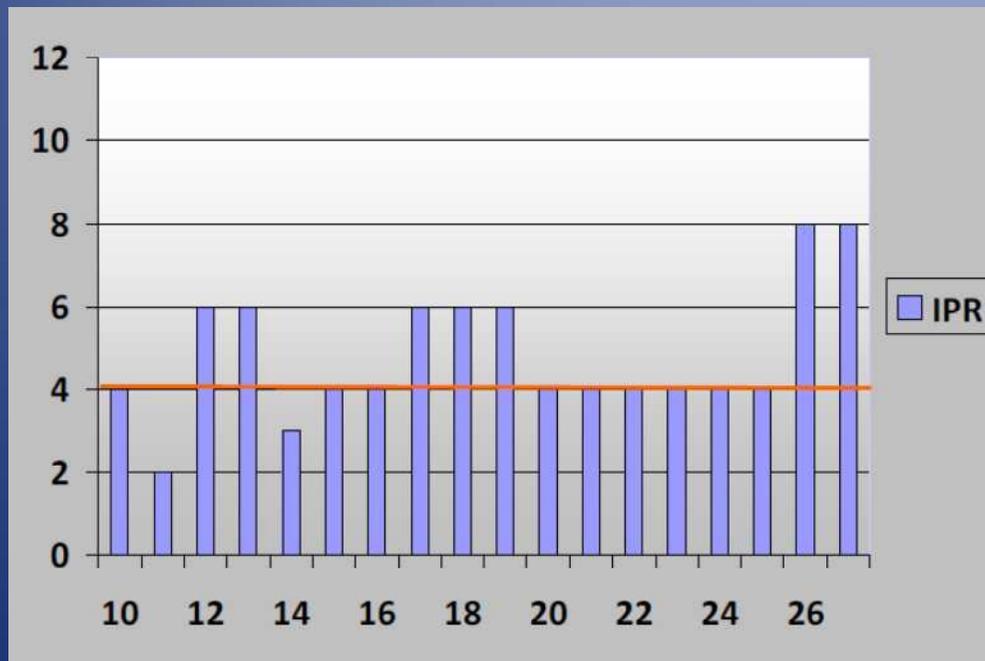
N° Rif	Processo	Attività	Modalità errore/emergenza	Effetti	STATO ATTUALE					Analisi Cause	Azioni Correttive
					Misure attuali controllo	G	P	R	IR		
15	<u>Stoccaggio</u> <u>Unità</u>	Monitoraggio criocontenitori	Interruzione temporanea corrente (<12 ore)	Impossibilità di monitorare /registrare temperatura di conservazione.	Attivazione allarme sistema di gestione	2	2	1	4	Guasto Blak out generale	IO Misurazione manuale livelli. Validazione dei criocontenitori
16				Mancato caricamento automatico dei tank criogenici	Attivazione allarme sistema di gestione Misurazione manuale livelli	2	2	1	4	Guasto Blak out generale	IO caricamento manuale criocontenitori
17			Interruzione prolungata di corrente (> 12 ore)	Impossibilità di monitorare /registrare temperatura di conservazione.	Misurazione manuale livelli	3	2	1	6	Guasto Blak out generale Mancata attivazione gruppo di continuità	Attivazione Sistema Emergenza Aziendale
18				Mancato caricamento automatico dei tank criogenici	Attivazione caricamento manuale	3	2	1	6	Guasto Blak out generale Mancata attivazione gruppo di continuità	Attivazione Sistema Emergenza Aziendale
19			Fuori uso criocontenitore	Impossibilità conservazione unità biologiche	Attivazione allarme sistema di gestione Trasferimento Unità biologiche in contenitore di back up	3	2	1	6	Guasto elettrovalvola Perdita del vuoto Guasto centralina di controllo	Istruzione operativa di trasferimento
20		Alimentazione N2 tank criogenici	Rottura elettrovalvola	Mancato rifornimento tank criogenico	Attivazione allarme sistema gestione Caricamento manuale tank criogenico	2	2	1	4	Guasto elettrovalvola	Istruzione operativa di trasferimento tank di bak up
21			Malfunzionamento linea di alimentazione	Mancato rifornimento tank criogenici	Attivazione allarme sistema gestione Caricamento manuale tank criogenico	2	2	1	4	Perdita del vuoto linea alimentaz. Chiusura/Guasto valvole	Accordi con Servizio Aziendale
22			Bombolone di alimentazione vuoto	Mancato rifornimento tank criogenici	Attivazione allarme sistema gestione Controllo giornaliero stato di riempimento	2	2	1	4	Mancato controllo stato riempimento bombolone	Accordi con Servizio Aziendale

Azienda Ospedaliero Universitaria SMM - Udine	Dipartimento di Medicina Trasfusionale di Area Vasta Udinese SOC Medicina Trasfusionale di Udine PIANO PER L'EMERGENZA SETTORE AFERESI TERAPEUTICA LABORATORIO TRAPIANTO	N° Documento: A4.CS.IO.32 A6.AT.IO.35 Rev01
--	---	--

Processo	Attività	Modalità errore/emergenza	Effetti	STATO ATTUALE					Analisi Cause	Azioni Correttive
				Misure attuali controllo	G	P	R	IR		
Stoccaggio Unità	Sistema gestionale di controllo sala Criopreservazione	Guasto centralina di controllo	Mancata registrazione parametri Mancata trasmissione allarmi criocontenitori	Controllo giornaliero sistema gestionale (lunedì-sabato) i Ispezione giornaliera sala criopreservazione	2	2	1	4	Guasto scheda di sistema Black out elettrico	Attivazione chiamata telefonica per guasto centralina di controllo
	Sistema gestionale di controllo Sala criopreservazione	Guasto centralina di controllo	Mancata trasmissione allarmi criocontenitori	Controllo giornaliero stato sistema gestionale Ispezione giornaliera sala criopreservazione	2	2	1	4	Guasto scheda di sistema Black out elettrico	Attivazione chiamata telefonica per guasto centralina di controllo
	Sistema gestionale di controllo Sala criopreservazione	Guasto scheda interfacciamento tra apparecchiature e sistema gestionale	Mancata registrazione /trasmissione allarmi	Controllo giornaliero stato sistema gestionale Ispezione giornaliera sala criopreservazione	2	2	1	4	Guasto scheda interfacciamento	Allarme sistema gestionale
	Locali	Inagibilità per Emergenza strutturale	Impossibilità conservazione unità biologiche	Attivazione allarme sistema di gestione /generale . Trasferimento criocontenitori in locale idoneo	4	1	2	8	Terremoti Allagamenti incendi	Attivazione Sistema Emergenza Aziendale Convenzione con CRO Aviano
		Inagibilità per Emergenza tecnologica	Impossibilità conservazione unità biologiche	Attivazione allarme sistema di gestione /generale . Trasferimento criocontenitori in locale idoneo	4	1	2	8	Rottura tank/bomboloni con fuoriscita azoto	Attivazione Sistema Emergenza Aziendale Convenzione con CRO Aviano

Azioni Correttive

Mediana IPR 4 (2-8)

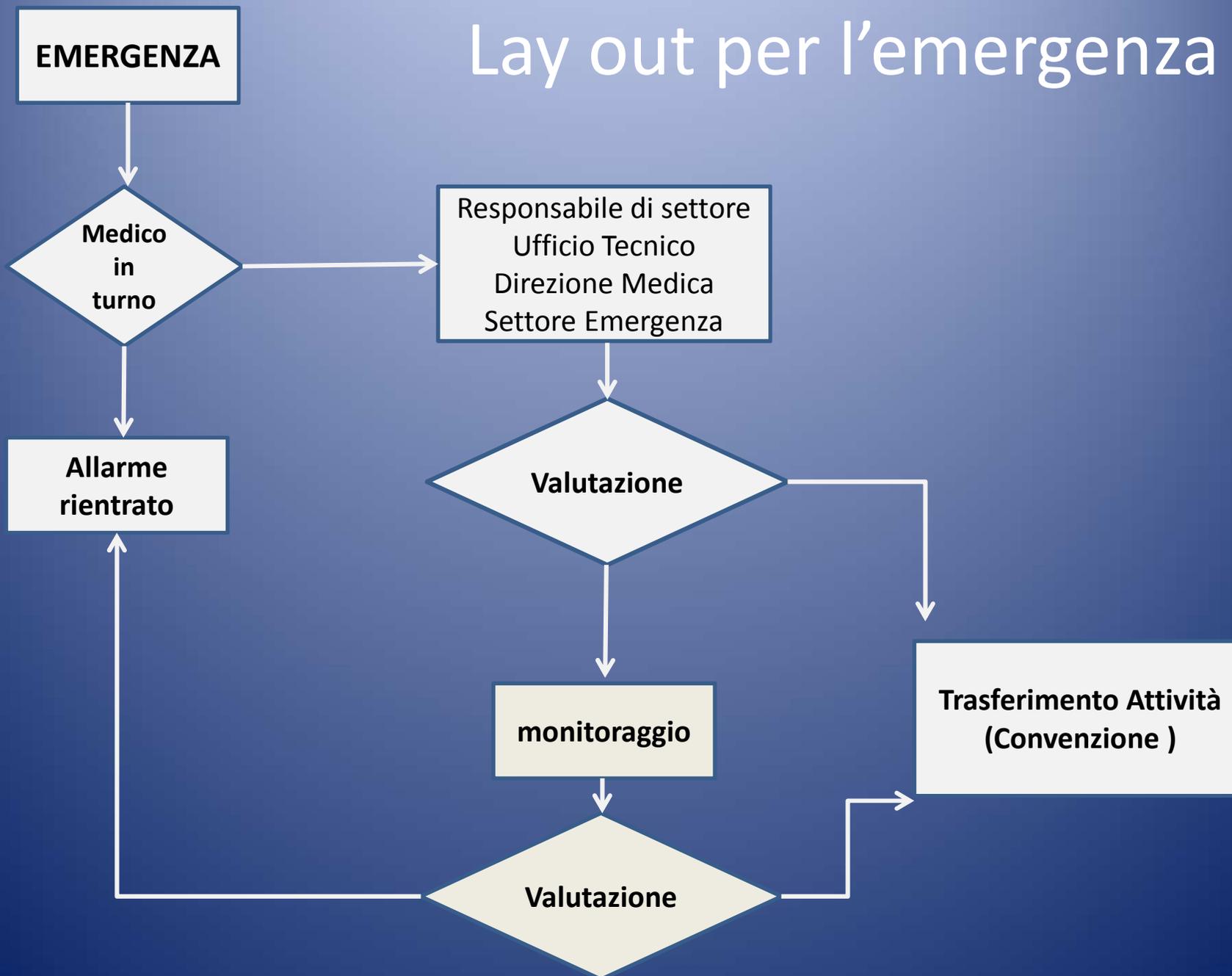


Un approccio possibile consiste nel “trattare” tutte le criticità con IPR > valore “soglia” stabilito.

Tuttavia l'indice IPR va sempre analizzato nei 3 valori costituenti e a parità di IPR va data la precedenza alle criticità con valore di G più alto, anche se spesso sono le più difficili da controllare (di solito si associano ad un valore di P ed R bassi)

E' più ragionevole valutare le priorità di intervento criticamente, non meramente sul dato numerico.

Lay out per l'emergenza



Convenzione

Tra La SOC di Medicina Trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera – Universitaria S. Maria della Misericordia di Udine (AOU-UD) e La SOS Dipartimentale Raccolta e Manipolazione Cellule Staminali del Centro di Riferimento Oncologico – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di Aviano, Pordenone (C.R.O. di Aviano),

premessò

- che la SOC di Medicina Trasfusionale di Udine (AOU-UD) e la SOS Dipartimentale Raccolta e Manipolazione Cellule Staminali del CRO di Aviano, DPT Trasfusionale di Area vasta Pordenonese effettuano attività connesse alla raccolta, manipolazione, criopreservazione di Cellule Staminali Emopoietiche (CSE) finalizzate al trapianto autologo/allogeneico;
- che in caso di emergenza entrambe le strutture devono essere in grado di reagire rapidamente e nel modo più uniforme possibile al fine di consentire la salvaguardia delle persone e dei processi riguardanti le terapie di raccolta e trapianto delle cellule staminali, in conformità a normativa vigente

convengono quanto segue:

che la SOC di Medicina Trasfusionale di Udine (AOU-UD) e la SOS Dipartimentale Raccolta e Manipolazione Cellule Staminali , DPT Trasfusionale di Area vasta Pordenonese del CRO di Aviano, in caso di emergenza che pregiudichi lo svolgimento di attività indifferibili attinenti al programma trapianto CSE, si impegnano a garantire reciprocamente le seguenti funzioni attraverso uno spostamento della attività/prodotti cellulari:

- raccolta di CSE/Linfociti da aferesi
- processazione Midollo Osseo
- manipolazione minima CSE
- criopreservazione CSE/linfociti
- stoccaggio

Piano per l' Emergenza per l'Unità di Criopreservazione

La stesura del Piano per l'Emergenza ha richiesto:

- il contributo attivo del personale del settore
- la cooperazione con altre UO (Direzione Medica Ospedaliera, Prevenzione del rischio, DPT Tecnico Tecnologico, UO Emergenza)
- La necessità di convenzione con altra struttura