
Guida al buon uso degli emocomponenti, emoderivati e farmaci emostatici

Edizione 2014

INDICE

1.	PREMESSA	3
2.	INTRODUZIONE	4
3.	ABBREVIAZIONI.....	5
4.	GRADI DI RACCOMANDAZIONE.....	6
5.	IL CONSENSO INFORMATO.....	7
6.	EMOCOMPONENTI	11
7.	LE PRINCIPALI LAVORAZIONI DEGLI EMOCOMPONENTI.....	14
8.	CHECK-LIST PER LA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI	18
9.	LA TRASFUSIONE DEI CONCENTRATI ERITROCITARI	19
10.	LA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI PIASTRINICI	22
11.	LA TRASFUSIONE DI PLASMA FRESCO CONGELATO	26
12.	GESTIONE TRASFUSIONALE DEL PAZIENTE NEL PERIODO PERIOPERATORIO	27
13.	TRASFUSIONE MASSIVA	38
14.	EMODERIVATI DISPONIBILI.....	41
15.	FARMACI EMOSTATICI SISTEMICI E TOPICI	55
16.	EMOCOMPONENTI AD USO NON TRASFUSIONALE.....	57
17.	EMOVIGILANZA	59
18.	IL PERCORSO DELLA RICHIESTA TRASFUSIONALE.....	67
19.	RIFERIMENTI NORMATIVIE LEGISLATIVI	72
20.	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	73

Stato delle revisioni

Rev.	Data	Descrizione	Preparazione	Verifica	Approvazione
00	12/12/2008	Prima emissione	GL-CTO-CTS	Conf. DMTE	Conf. DMTE AREU
01	25/11/2014	Revisione totale	GL	Conf. DMTE	Conf. DMTE SRC AREU

1. PREMESSA

Il documento è stato revisionato dal Gruppo di Lavoro (GL) composto da:

Anna Falanga (Coordinatore GL, *Direttore SIMT A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo*), Augusto B. Federici (*Direttore SIMT AO Luigi Sacco, Milano*), Antonio Lodato (*Direttore SIMT A.O. Guido Salvini, Garbagnate*), Ambrogio Pagani (*Direttore SIMT A.O. S. Antonio Abate, Gallarate*), con la collaborazione di Marina Marchetti e Erika Diani (*SIMT A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo*).

Il testo dell'elaborato è stato rivisto nella sua veste grafica e allineato ai nuovi requisiti indicati nei seguenti documenti:

- 16^a edizione della “*Guide of the preparation, use and quality assurance of blood components*” 2010
- 2^a edizione degli “*Standard di Medicina Trasfusionale (SIMTI)*” 2010
- 1^a edizione “*Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria*” (Giugno 2010)
- D.M. del 3 Marzo 2005 e Bozze della loro revisione.
- 1^a edizione “*Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale*” (Maggio 2012)

Obiettivo del gruppo di lavoro è stato quello di aggiornare il documento esistente e introdurre nuovi argomenti come la trasfusione peri-operatoria, l'autotrasfusione, le alternative alla emotrasfusione (es. per i testimoni di Geova) e gli emocomponenti per uso non trasfusionale.

Il documento è stato approvato in data 25 Novembre 2014 dall'Organismo Istituzionale Regionale della *Conferenza Scientifica dei Dipartimenti di Medicina Trasfusionale ed Ematologia (DMTE)*^o presieduta dall'*Azienda Regionale Emergenza Urgenza (AREU)** e dalla *Struttura Regionale di Coordinamento (SRC)*.

^o *Organismi previsti dalla Legge regionale 8 febbraio 2005 – n. 5*

* *Istituita dalla Delibera della Regione Lombardia N. VIII/6994 del 2 aprile 2008*

2. INTRODUZIONE

Il presente documento vuole essere una guida sintetica e di facile consultazione in grado di fornire un valido supporto non solo agli operatori dei servizi trasfusionali, ma soprattutto al personale (medici e infermieri) dei reparti clinici che utilizzano **emocomponenti, concentrati di fattori della coagulazione (emoderivati o ricombinanti) o altri farmaci emostatici** nello svolgimento quotidiano di tutte le attività assistenziali.

Le finalità auspiccate sono quelle di:

- Indurre una formulazione di diagnosi più mirate che comportino la scelta della terapia trasfusionale più idonea per le patologie in atto;
- Migliorare le conoscenze sui prodotti disponibili per uso clinico (**emocomponenti, concentrati di fattori della coagulazione -emoderivati o ricombinanti- o altri farmaci emostatici**) e sulle loro caratteristiche ed indicazioni all'uso;
- Promuovere l'impiego di farmaci emostatici, sistemici e locali nelle alterazioni acquisite dell'emostasi;
- Ridurre l'uso inappropriato di **emocomponenti, concentrati di fattori della coagulazione (emoderivati o ricombinanti), o altri farmaci emostatici** e di conseguenza anche i rischi trasfusionali connessi;
- Ridurre la spesa per il Servizio Sanitario Regionale ed ottimizzarla liberando risorse economiche per altre attività sanitarie.

Il presente documento richiama le procedure e le modalità operative raccomandate presso i SIMT atte a garantire il corretto uso del sangue, **di emocomponenti, concentrati di fattori della coagulazione (emoderivati o ricombinanti) o altri farmaci emostatici**.

Il documento è strutturato in modo tale da consentire una facile consultazione di ogni argomento e rendere più agevole l'aggiornamento attraverso periodiche revisioni.

Gli argomenti trattati sono:

- Consenso informato e documento informativo per gli utenti;
- Tipologia di **emocomponenti, concentrati di fattori della coagulazione (emoderivati o ricombinanti) o altri farmaci emostatici**;
- Tipologia degli emoderivati, con indicazioni sui prodotti farmaceutici relativamente ai prodotti attivi in emostasi ed ai farmaci emostatici;
- Check-list pre-trasfusionali per il clinico;
- Indicazioni trasfusionali di **emocomponenti, concentrati di fattori della coagulazione (emoderivati o ricombinanti) o altri farmaci emostatici** trattate con identico schema di presentazione
- Indicazioni e controindicazioni;
- Pratica trasfusionale (dose media, somministrazione, controllo di efficacia, effetti indesiderati);
- Flusso delle attività che riguardano il percorso trasfusionale;
- Emovigilanza e reazioni trasfusionali;
- Riferimenti legislativi e bibliografici.

3. ABBREVIAZIONI

APTT	Tempo di tromboplastina parziale attivata
ATG	Globulina equina antitimocita
CE	Concentrato Eritrocitario
CEC	Circolazione extra-corporea
CSE	Cellule Staminali Emopoietiche
CP	Concentrato Piastrinico
CID	Coagulazione Intravascolare Disseminata
DDAVP	Desmopressina
DPSA	Donazione Preoperatoria di Sangue Autologo
DM	Decreto Ministeriale
EAN	Emodiluizione Acuta Normovolemica
EPO	Eritropoietina
GvHD-TA	<i>Graft versus Host Disease</i> - Trasfusione Associata
Hb	Emoglobina
HIT	Piastrinopenia indotta da eparina
HPA	Human Platelet Antigen
Ht	Ematocrito
IUT	Trasfusione Intrauterina
MSBOS	Maximum Surgical Blood Order Schedule
PBM	Patient Blood Management
PFC	Plasma Fresco Congelato
PT/INR	Tempo di protrombina
PTT	Porpora Trombotica Trombocitopenica
PTM	Protocollo Trasfusione Massiva
RIO	Recupero Intra Operatorio
TBI	Total Body Irradiation
TIC	Coagulopatia indotta da trauma
TM	Trasfusione Massiva
TRALI	Danno polmonare acuto correlato alla transfusione
UI	Unità Internazionali

4. GRADI DI RACCOMANDAZIONE

«**Grado di raccomandazione**» riflette la forza dell'evidenza su cui la raccomandazione è basata e non la sua rilevanza clinica. Nel presente documento è stata utilizzata la metodologia elaborata dalla “*Consensus Conference dell’American College of Chest Physicians*” del 2004.

I numeri arabi (1, 2) indicano la forza e le lettere (A, B, C) l’evidenza emersa e del tipo di studi.

Grado 1	Gli autori sono certi che i benefici sono superiori o inferiori ai costi in termini di rischio e di costo economico. Si tratta quindi di una raccomandazione forte .
Grado 2	Gli autori sono meno certi di quanto sopra, pertanto formulano un suggerimento .
Grado A	La raccomandazione deriva dall’analisi di numerosi e consistenti studi randomizzati.
Grado C+	Le raccomandazioni derivano dall’analisi di studi clinici osservazionali, ma con risultati molto consistenti, o da risultati che possono essere estrapolati senza equivoci da studi randomizzati.
Grado B	Gli studi clinici utilizzati sono randomizzati, ma con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).
Grado C	Le raccomandazioni derivano dall’analisi di studi clinici osservazionali, con risultati meno consistenti, o da risultati che possono essere estrapolati con un livello inferiore di certezza da studi randomizzati; anche raccomandazioni basate sull’esperienza clinica/opinione degli esperti sono classificate con il grado C.

Viene usato il verbo “**raccomandare**” per i gradi più alti (1A, 1C+, 1B, 1C), e il verbo “**suggerire**” per i gradi più deboli (2A, 2C+, 2B e 2C).

I gradi di raccomandazione inseriti nel presente documento sono derivati dalla 1^a edizione delle “*Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria*” (Giugno 2010).

5. IL CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato è il mezzo che consente al paziente di partecipare alle decisioni sulla sua salute e rappresenta l'espressione della sua volontà nell'autorizzare gli operatori sanitari a effettuare il trattamento (diagnostico e/o terapeutico) per il quale è stato informato. Quindi, nella struttura del consenso informato, il ruolo del medico è di spiegare al paziente la sua condizione clinica e le varie possibilità di diagnosi o di terapia, gli esiti e le possibili conseguenze per consentirgli di valutare l'informazione ricevuta nel contesto della propria attitudine psicologica e morale e, quindi, di scegliere (o almeno di concorrere alla scelta) l'iter terapeutico che ritiene adatto ed accettabile.

I DM 1° settembre 1995 (*Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri*) 5 novembre 1996 (*Integrazione al decreto ministeriale 1° settembre 1995 concernente la costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri*), nonché l'articolo 11 del DM 3 marzo 2005 (*Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti*), sanciscono l'obbligatorietà dell'acquisizione del consenso informato per i pazienti che si sottopongono a trasfusione di sangue ed emoderivati e tale consenso deve essere documentato da apposita dichiarazione sottoscritta dal paziente.

Un modello di "consenso informato" è tracciato nel DM 1° settembre 1995 ed elenca le informazioni minime da far sottoscrivere al paziente.

La dichiarazione di consenso, una volta ottenuta, deve essere conservata nella Cartella Clinica del paziente.

Poiché le conoscenze culturali o le convinzioni religiose del paziente possono influenzare l'assenso o il dissenso a tale pratica, in ogni situazione è necessario informare il paziente, quando possibile, o chi sia legalmente in sua vece, sui seguenti punti:

- Indicazioni terapeutiche del supporto trasfusionale nel caso specifico;
- Benefici legati all'utilizzo degli emocomponenti/emoderivati;
- Rischi legati alla terapia trasfusionale;
- Eventuale danno derivante dalla sua omissione;
- Opzioni alternative alla terapia trasfusionale.

Il DM 01/09/1995 art. 4 comma 3 sancisce che il "medico" in caso di "pericolo imminente di vita, può procedere a trasfusione di sangue senza consenso del paziente", ma è esplicito che in cartella "devono essere indicate in modo particolareggiato le condizioni che determinano lo stato di necessità" ovvero, interpretando il sentire medico, il rapido precipitare verso l'imminente stato di necessità, tale da giustificare l'utilizzo di supporto trasfusionale.

In base all'articolo 4 comma 2 del DM 01/09/1995, in caso di pazienti minorenni, il consenso deve essere rilasciato da entrambi i genitori oppure da chi in quel momento esercita la Patria Potestà o dal Giudice Tutelare; in caso di disaccordo tra i genitori, il consenso va richiesto al Giudice Tutelare. Particolare riguardo va riservato alle condizioni legate a particolari etnie in cui i genitori non hanno la stessa patria potestà sui figli. In tal caso la decisione presa dalla madre (che non esercita patria potestà sui figli) va comunque consolidata e protetta dal punto di vista medico legale dal Giudice tutelare.

Il Medico che prescrive e/o pratica la terapia trasfusionale deve essere conscio dell'indispensabilità dell'informazione al paziente e del suo consenso, e delle vie da seguirsi nell'adempimento della sua opera in stato di necessità.

La recente sentenza della Corte di Cassazione 23676 del 15/09/2008, il vigente codice italiano di deontologia medica del 2006, e i documenti del Comitato Nazionale di Bioetica (documento approvato in data 24/10/2008) hanno articolato e arricchito le indicazioni cui è necessario riferirsi in caso di diniego del paziente alla trasfusione (o più in generale di curarsi).

In particolare, la sentenza della Corte di Cassazione sopra menzionata ha sancito che:

- al paziente va riconosciuto “un vero e proprio diritto di non curarsi, anche quando tale condotta lo esponga al rischio stesso della vita”;
- qualora il paziente versi in uno stato di emergenza che configuri un reale pericolo di vita, il diniego al trattamento (e quindi anche alla trasfusione) dovrà essere confermato dal paziente stesso o, nel caso le condizioni di salute incidano sulla sua competenza decisionale, sarà considerato valido un diniego alla terapia trasfusionale solo quando esista un’articolata, puntuale, espressa dichiarazione scritta, dalla quale emerga inequivocabilmente la volontà di non accettare la trasfusione anche in ipotesi di pericolo di vita;
- potrebbe anche essere un soggetto diverso dal paziente a ricevere l’informazione accettando o negando il consenso alla trasfusione. Detto diverso soggetto dovrà produrre un documento formale che lo nomini “rappresentante” delle volontà del paziente.

Il medico può procedere alla trasfusione senza preventivo consenso informato in caso di paziente non cosciente, documentando chiaramente in cartella clinica le circostanze che rendono la trasfusione indifferibile e lo stato di necessità, indicando che si è proceduto alla trasfusione senza il consenso del paziente.

Nelle evenienze di cui ai punti 2 e 3, il medico acquisirà i relativi documenti e, valutata la loro corretta e completa formulazione, si adegnerà alle volontà espresse dal paziente non praticando la trasfusione e continuando invece ogni terapia alternativa assieme ad un costante monitoraggio del paziente.

Nell’eventualità che si presenti un formale delegato ad esprimere parere al posto del paziente divenuto non competente, il medico informerà il delegato dei rischi e dei pericoli della trasfusione e farà sottoscrivere allo stesso il modulo del consenso/diniego alla trasfusione, trattenendo nella cartella clinica sia copia della delega, che legittima la diversa persona a prendere decisioni al posto del paziente, sia il consenso/diniego opportunamente sottoscritto dal delegato.

Si ribadisce che nella cartella clinica dovranno essere ben descritte sia le condizioni cliniche che rendono indifferibile la trasfusione, sia il reale ed imminente pericolo di vita corso dal paziente, sia la condizione di non competenza decisionale del paziente stesso. Qualora il medico operi secondo il principio dello stato di necessità, sarà opportuno che, sempre nella cartella clinica, sia registrato che non sono state reperite dichiarazioni meglio descritte al precedente punto 2 e che, ugualmente, non si sono presentati delegati di cui al punto 3.

Si ribadisce che (coerentemente con quanto stabilito nella recente sentenza della Corte di Cassazione) non sono da considerare validi, generici ed aspecifici dissensi al trattamento trasfusionale che non abbiano le caratteristiche descritte al punto 2 di cui sopra.

Nelle situazioni più delicate e difficili, può essere opportuno avvalersi di consulenze specialistiche di medici esperti di medicina trasfusionale o di medici legali che, parimenti, dovranno essere dettagliatamente riportate nella documentazione clinica.

Si ricorda inoltre che sono preziose le indicazioni del Comitato Trasfusionale Ospedaliero e/o della Direzione Sanitaria che rappresentano il riferimento per un comportamento deontologico ufficiale e possono dare indicazioni su un percorso unico da seguire nel processo decisionale.

Si allegano esempi di documenti informativi per il paziente (Allegato A).

5.1 TESTIMONI DI GEOVA E DONAZIONE: ASPETTI ETICI E NORMATIVI

Il ricevente la donazione di sangue o di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, preventivamente informato, è tenuto a esprimere per iscritto il proprio consenso o dissenso (art. 11 DM 03.03.2005). L'adesione consapevole non può prescindere da un'adeguata informazione del paziente sulle motivazioni cliniche della scelta, sui rischi e i benefici, sulle eventuali alternative terapeutiche. Nelle situazioni in cui da parte del ricevente vi sia il rifiuto alla trasfusione, andrà dapprima valutato se:

- il rifiuto è espresso da persona capace di intendere e volere;
- il rifiuto è stato espresso in epoca precedente al momento in cui la trasfusione si rende necessaria, e la persona si trova nell'assoluta incapacità di confermare tale rifiuto.

Per la Corte di Cassazione quindi, ogni individuo ha il pieno diritto di decidere in merito al trattamento sanitario proposto e quindi anche il pieno diritto di rifiutarlo, compreso quello necessario per la sua sopravvivenza.

Importante al fine di potere e/o dovere rispettare la volontà del paziente è la valutazione dell'effettiva validità del dissenso, sia sotto l'aspetto formale sia cronologico. L'attestazione del rifiuto alle cure (allo stesso modo del consenso) deve essere libera da qualsiasi coercizione e condizionamento, inequivocabile, espressa da soggetto giuridicamente capace (maggioenne, capace di intendere e volere), consapevole e attuale.

Pertanto, il rifiuto al trattamento non può essere riferito ad una ipotetica situazione di pericolo, ma ad una situazione attuale ed il paziente deve essere assolutamente e pienamente conscio delle possibili e/o certe conseguenze della sua decisione.

In situazioni di urgenza, qualora il paziente sia privo di coscienza, le sue volontà non siano note e tuttavia versi in uno stato di urgente pericolo di vita o corra il rischio di gravi danni, in questi casi il medico compirà tutti gli atti possibili, non procrastinabili e necessari in modo specifico per superare quel pericolo o quel rischio. Per il medico e l'operatore sanitario vige sempre il dovere di prestare soccorso e aiuto.

Nel caso in cui il paziente non abbia manifestato in precedenza una volontà in merito di trasfusione, si può far riferimento all'art.54 C.P. *“non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé o altri dal pericolo di un danno grave alla persona”*.

Ai familiari, ai quali non sia stata affidata la rappresentanza legale del paziente, non è riconosciuto alcun potere di decidere (vanno informati e coinvolti, ma le decisioni spettano al medico). Se il paziente è minorenne, la posizione dei familiari è diversa, in quanto essi sono i rappresentanti legali del minore e hanno la potestà genitoriale.

Si riportano di seguito alcune situazioni con le relative sentenze della Cassazione a titolo di esempio:

1. Sentenza Corte di Cassazione n. 23676/2008: richiesta di risarcimento da parte di un paziente all'Ospedale, perché i medici, che lo accolsero in stato di incoscienza e di imminente pericolo di vita, disattesero la sua volontà, espressa in un cartellino che portava appresso, sul quale stava scritto “no sangue”, e lo trasfusero per salvargli la vita. La Suprema Corte rigettò la richiesta di risarcimento, poiché ritenne che la semplice esibizione di tale cartellino non rappresentasse la manifestazione chiara, attuale ed inviolabile della volontà del paziente di rifiuto alla trasfusione, anche a costo della vita stessa. Per la Corte siffatta modalità di rifiuto alle cure manca del requisito della attualità, rendendola così non valida; sarebbe stata valida solamente se espressa attraverso un documento scritto preciso e puntuale, che evidenziasse la volontà del paziente e motivasse la sua scelta, documento dal quale inequivocabilmente emergesse la volontà di rifiutare la trasfusione anche in ipotesi di concreto pericolo di vita.
2. Sentenza Corte di Cassazione n. 4211/2007: il paziente aveva manifestato il rifiuto alla trasfusione fino a pochi minuti prima dell'intervento chirurgico: ciò non è stato ritenuto sufficiente, in quanto non esaustivo del requisito di attualità, poiché al momento in cui il paziente manifestò il rifiuto, le condizioni cliniche non erano tali da far ipotizzare un imminente pericolo per la sua sopravvivenza. Secondo la Corte Suprema il rifiuto, originariamente espresso, non poteva più considerarsi valido e operante in un momento successivo, davanti ad un quadro clinico mutato e con imminente pericolo di vita, senza la possibilità di interpellare nuovamente il paziente ormai anestetizzato. In queste circostanze, nel dubbio ragionevole in merito alla possibilità che il paziente, di fronte ad un imminente pericolo di morte, avrebbe potuto cambiare idea, i medici sono stati ritenuti autorizzati ad intervenire anche contro la volontà precedentemente espressa dal paziente.

In conclusione, la violazione del dovere di munirsi preventivamente del valido consenso della persona assistita (o dell'avente diritto) potrà esporre il medico all'imputazione di:

- Delitto di violenza privata
- Delitto di stato di incapacità procurato mediante violenza
- Delitto di lesione personale
- Delitto di omicidio.

Da qualche tempo viene richiesto dai testimoni di Geova l'utilizzo di eritropoietina in sostituzione delle trasfusioni di emazie concentrate. Viste le note indicazioni e controindicazioni all'uso di eritropoietina, spesso tale richiesta non risulta proponibile e utile nei quadri di anemizzazione acuta e sub-acuta. Nonostante ciò, il mancato utilizzo di eritropoietina viene interpretato come pratica clinica non corretta da parte dei Testimoni di Geova come risulta da recenti cronache.

5.2 ALTERNATIVE ALLA TRASFUSIONE (VEDI CAP. 12)

Per pazienti che rifiutano le trasfusioni, per credenze religiose o per altri motivi è quindi necessario prevedere delle alternative terapeutiche alla trasfusione di sangue allogenico. In ambito chirurgico sono disponibili tecniche che consentono il recupero del sangue autologo, quali il Recupero Intra-Operatorio (RIO), l'Emodiluizione Acuta Normovolemica (EAN) e il Recupero Peri-Operatorio (RPO).

In chirurgia elettiva, l'Eritropoietina (EPO) può essere somministrata per ottimizzare la donazione *autologa* o può venire utilizzata in pazienti da sottoporre a chirurgia di elezione che non possono effettuare un programma di predeposito. Si suggerisce pertanto la somministrazione di EPO nei pazienti candidati a chirurgia elettiva e sottoposti ad un programma di predeposito in cui si preveda un fabbisogno trasfusionale di almeno 3 unità di sangue intero (vedi tabella pag. 33). L'utilizzo dell'EPO, in entrambi i casi, porta ad una riduzione delle trasfusioni di sangue allogenico in chirurgia ortopedica e cardiaca.

Infine, il Ferro per via e.v. potenzia la risposta all'EPO e ciò ha un'importante implicazione in termini di costi-benefici, in quanto, con tale associazione, le quantità di EPO utilizzate possono essere ridotte. La terapia con ferro e.v. può essere utilizzata con notevoli benefici in caso di emorragie, sia in campo medico sia chirurgico, per i pazienti che rifiutano di sottoporsi a trasfusioni di sangue. Bisogna tuttavia tenere in considerazione che il ferro somministrato per via e.v. è stato associato ad un aumentato rischio di eventi avversi, quali reazioni allergiche, infezioni, reazioni emodinamiche, di cui alcune fatali.

Tecnica	Condizione	Grado Raccomandazione
Recupero Intra-Operatorio	Il circuito di raccolta del sangue, il separatore cellulare e l'unità di emazie concentrate recuperata devono essere mantenuti in un circuito chiuso in continuità con il circolo ematico del paziente.	2C
Emodiluizione Acuta Normovolemica	Il sangue prelevato deve essere mantenuto in circuito chiuso in continuità con la circolazione sanguigna del paziente.	2C
Recupero Peri-Operatorio	Cardiochirurgia e chirurgia vascolare	2C+
Eritropoietina	Chirurgia elettiva in pazienti sottoposti ad un programma di predeposito per cui si preveda un fabbisogno trasfusionale di almeno 3 unità di sangue intero	2C+
Ferro e.v.	Mediche e chirurgiche in caso di emorragie	2C+

6. EMOCOMPONENTI

6.1 CONCENTRATI ERITROCITARI

Il **CONCENTRATO ERITROCITARIO (CE)** è una sospensione concentrata di emazie ottenuta da una singola donazione di sangue intero.

Può essere:

- **Leucodepleto**, per rimozione di un'ampia porzione di plasma e della maggior parte possibile dei leucociti.
- **In soluzione additiva**, se dopo rimozione della maggior parte del plasma, è risospeso in appropriata soluzione nutritiva/conservante.
- **Leucodepleto, in soluzione additiva**, per rimozione della maggior parte possibile dei leucociti e aggiunta di appropriata soluzione nutritiva/conservante.

Il **CE PRIVO DEL BUFFY-COAT risospeso in soluzione additiva** è ottenuto da singola donazione di sangue intero con rimozione di un'ampia porzione di plasma e del buffy-coat e successiva aggiunta di appropriata soluzione nutritiva/conservante.

Il **CE DA AFERESI** è ottenuto dalla donazione di globuli rossi mediante aferesi.

Il **CE CRIOCONSERVATO** è ottenuto da singola donazione di sangue intero o da aferesi, dopo rimozione della maggior parte del plasma, e congelato con idoneo crioprotettore.

Descrizione	Volume (mL)	Caratteristiche
CE leucodepleto*	280 ± 50	Hb > 40 g Ht 50-70 % Leucociti <1,0 x10 ⁹ /unità
CE privo di buffy-coat *	250 ± 50	Hb > 43 g Ht 50-70 % Leucociti <1,2x10 ⁹ /unità Piastrine <20x10 ⁹ /unità
CE da prelievo multicomponente *	In rapporto al sistema usato	Hb > 40 g Ht 65-75 % Leucociti <1,2x10 ⁹ /unità
CE criopreservato	> 185	Hb > 36 g Ht 65-75% Leucociti <1,0x10 ⁹ /unità

* Per i CE ottenuti dalla scomposizione del sangue intero e da aferesi, la rimozione del buffy-coat o la leucodeplezione, unitamente alla rimozione della massima possibile quantità di plasma e alla risospensione in soluzione additiva, costituiscono requisiti minimi obbligatori.

6.2 CONCENTRATI PIASTRINICI

Il **CONCENTRATO PIASTRINICO (CP)** è una sospensione concentrata di piastrine che può essere ottenuta da:

- **singola unità di buffy-coat**
- **da pool di buffy-coat**, mediante l'assemblaggio di alcuni buffy-coat (pool di buffy-coat) e la successiva lavorazione del pool, così da ottenere un CP contenente un'elevata percentuale delle piastrine presenti nei buffy-coat originari.
- **da aferesi** da singolo donatore, per aferesi singola o multicomponente

Il **CP** può essere:

- **Leucodepleto**: dopo rimozione della maggior parte possibile dei leucociti da un CP da pool di buffy-coat o da aferesi
- **Risospeso in soluzione additiva**: CP da pool di buffy-coat o da aferesi risospeso in una miscela di plasma (30-40%) e soluzione additiva (60-70%)
- **Da aferesi crioconservato**: CP da aferesi successivamente congelato con idoneo crioprotettore.

Descrizione	Volume (mL)	Caratteristiche
CP da singola unità di buffy-coat §	>40	Piastrine $> 60 \times 10^9$ Leucociti $< 0,05 \times 10^9$ pH: $> 6,4$
CP da pool di buffy-coat (4-6 unità) *	>40 per 60×10^9 piastrine per singola unità che costituisce il pool	Piastrine $> 2 \times 10^{11}$ Leucociti $< 1 \times 10^9$ pH: $> 6,4$
CP da aferesi *	>40 per 60×10^9 piastrine	Piastrine $> 3 \times 10^{11}$ $> 0,5 \times 10^{11}$ per neonati Leucociti $< 0,3 \times 10^9$ pH: $> 6,4$
CP da prelievo multicomponente: - Eritropiastrinoafèresi - Raccolta di globuli rossi, piastrine e plasma - Plasmapiastrinoafèresi	200 ± 20	Piastrine $> 2 \times 10^{11}$ Leucociti $< 0,3 \times 10^9$ pH: $> 6,4$
CP da prelievo multicomponente leucodepleto in origine	200 ± 20	Piastrine $> 2 \times 10^{11}$ Leucociti $< 1 \times 10^6$ pH: $> 6,4$
CP da aferesi cripreservato	50-200	Dopo risospensione in appropriata soluzione il numero di piastrine deve essere $> 40\%$ rispetto al valore di partenza Leucociti $< 0,3 \times 10^9$

*in plasma o soluzione additiva [= mix di plasma (30-40%) e soluzione additiva (60-70%)]

§ In ragione dell'esigenza clinica e di sicurezza di disporre sistematicamente di CE con minimo contenuto di plasma residuo, nonché di migliorare la resa quantitativa media delle unità di plasma da scomposizione del sangue intero, la produzione di CP da unità di sangue intero attraverso la separazione intermedia di plasma ricco di piastrine (PRP) non è più raccomandata.

6.3 PLASMA FRESCO CONGELATO

Il **PLASMA FRESCO CONGELATO (PFC)** è un emocomponente preparato o da sangue intero o da plasma raccolto mediante aferesi, congelato entro un limite di tempo e a temperature tali da preservare adeguatamente i fattori labili della coagulazione.

Descrizione	Volume (mL)	Caratteristiche
PFC da frazionamento di sangue intero (Plasma B)	200-300	Eritrociti < $6 \times 10^9/L$ Leucociti < $0,1 \times 10^9/L$ Piastrine < $50 \times 10^9/L$ Proteine > 50 g/L FVIII > 70 IU x100 ml
PFC da aferesi multicomponente	250-400 In relazione al sistema utilizzato	
PFC da aferesi (Plasma A)	500-650	

Dalla lavorazione del plasma si ottengono inoltre i seguenti prodotti:

- **Crioprecipitato** è un preparato costituito dalla frazione crioglobulinica del plasma fresco, ottenuta da una singola donazione, concentrato ad un volume finale non superiore a 40 mL (mediamente 20-40 ml).

Una unità di crioprecipitato contiene circa:

- Fibrinogeno: 150-250 mg (requisito > 140 mg/unità)
- FVIII: 80-150 UI (requisito \geq 70 UI/unità)
- Fattore di von Willebrand (vWF): 100-150 UI (requisito > 100 UI/unità)
- FXIII: 50-75 UI
- Fibronectina: 30-50 mg

Se il crioprecipitato è ottenuto da plasma da aferesi, il contenuto di fibrinogeno è circa il triplo.

- **Plasma privo di crioprecipitato o crio-depleto** è un emocomponente ottenuto dal PFC dopo rimozione del crioprecipitato. Possiede una concentrazione di albumina, immunoglobuline e fattori della coagulazione sovrapponibile a quello del PFC, ad eccezione dei fattori labili della coagulazione (FV e FVIII) e di fibrinogeno, che sono marcatamente ridotti. Questo emocomponente è indicato soltanto nel trattamento della Porpora Trombotica Trombocitopenica (TTP).

7. LE PRINCIPALI LAVORAZIONI DEGLI EMOCOMPONENTI

Lavorazione	Indicazioni	Emocomponente e di partenza	Caratteristiche
LEUCODEPLEZIONE Rimozione della maggior parte possibile dei leucociti dal sangue intero e dagli emocomponenti mediante filtrazione: <i>Pre-storage</i> : in linea <i>Post-storage</i> : in laboratorio o bed-side	Prevenzione del rischio di: <ul style="list-style-type: none"> - Reazioni febbrili non emolitiche - Immunizzazione contro antigeni leucocitari (Antigeni HLA classe I) - Trasmissione trasfusionale di virus a localizzazione intra-leucocitaria, fra i quali il CMV 	CE	Leucociti < 1x 10 ⁶ / unità.
		CP	
IRRADIAZIONE	Prevenzione del rischio di GvHD post-trasfusionale tramite inattivazione dei linfociti	CE	Identiche all'emocomponente di partenza. L'irradiazione accorcia la data di scadenza delle emazie a 28 giorni dal prelievo
		CP	Identiche all'emocomponente di partenza. Data di scadenza imm modificata.
LAVAGGIO Rimozione mediante centrifugazione del plasma o soluzione conservante da un prodotto cellulare, e successiva aggiunta di una sospensione isotonica, che a sua volta può essere rimossa e più volte sostituita mediante ulteriori centrifugazioni della sospensione.	Pazienti con documentato deficit selettivo di IgA Pazienti che hanno presentato gravi reazioni allergiche post-trasfusionali	CE	Proteine < 0,5 g/unità. Emolisi < 0.8% della massa eritrocitaria. Ht: 50-70%. Trasfondere entro 24h se preparati in circuito aperto, entro 7 giorni in circuito chiuso.
		CP	Proteine < 0,5 g/unità. Trasfondere entro 6h se preparati in circuito aperto.
CONGELAMENTO	Conservazione a lungo termine* di: <ul style="list-style-type: none"> - Emocomponenti con assetto fenotipico raro - Unità autologhe da predeposito (in casi speciali) * fino a 10 anni in relazione al sistema utilizzato	CE	Leucociti e piastrine assenti Hb > 36 g. Trasfondere entro 24h dallo scongelamento.
		CP	Numero di piastrine > 40% rispetto al valore iniziale. Volume 50-200 ml. Leucociti residui < 1x10 ⁶ Trasfondere entro 6 ore dallo scongelamento.
INATTIVAZIONE	Riduzione del rischio di infezioni Prevenzione di reazioni trasfusionali immunologiche (TRALI)	PFC	In relazione al sistema utilizzato, varia il grado di inattivazione dei patogeni potenzialmente trasmissibili, la riduzione di rischi immunologici ed il contenuto di fattori della coagulazione.
		CP	

7.1 EMOCOMPONENTI IRRADIATI

I linfociti vitali presenti in un emocomponente (principalmente eritrociti, piastrine e granulociti) possono causare in soggetti gravemente immunocompromessi o in altri pazienti a rischio una grave forma di GVHD-TA (*Graft versus Host Disease-Trasfusione Associata*). I **linfociti** contenuti negli emocomponenti possono essere **inattivi** mediante irradiazione degli emocomponenti con una dose di raggi gamma di almeno 25 Gy (range: 25-50 Gy). L'irradiazione di CE deve avvenire entro 14 giorni dal prelievo e l'utilizzo delle CE irradiate entro 28 giorni dal prelievo. In particolari condizioni quali la trasfusione intrauterina e la trasfusione neonatale massiva, i CE devono essere irradiati entro i 5 giorni successivi alla donazione ed utilizzati entro 24 ore dall'irradiazione.

Le unità di emocomponenti irradiati possono essere assegnate anche a pazienti immunologicamente competenti, fatte salve le dovute precauzioni per categorie a rischio di iperpotassiemia.

Nella tabella seguente sono riportate le condizioni cliniche che richiedono l'uso di emocomponenti irradiati. La tabella è stata modificata da *Treleaven J, et al. "Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force". Br J Haematol. 2011 152:35-51 e "Addendum to guidelines on the use of irradiated blood components" (pubblicato online 06-11-2012)*, a cui si rimanda per maggiori dettagli non solo per le indicazioni cliniche, ma anche per gli altri aspetti di preparazione e gestione degli emocomponenti irradiati.

CONDIZIONI CLINICHE	Grado Raccomandazione
Trasfusione intrauterina (IUT)	1 B
Exsanguino-trasfusione neonatale, se IUT o se trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I° o II° grado	1 B
Exsanguino-trasfusione neonatale	1 C
Neonati prematuri o a termine se IUT (e in questo caso fino a 6 mesi dopo parto) o se trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I° o II° grado	2 C
Terapia trasfusionale con emocomponenti provenienti da soggetti imparentati con il paziente (I° o II° grado)	1 B
Trasfusione di emocomponenti HLA-selezionati	2 C
Sindromi da immunodeficienza congenita	1 A
Trapianto di midollo allogenico (vedi § 7.1.1)	1 B
Trapianto di midollo autologo (vedi § 7.1.1)	2 C
Pazienti sottoposti a raccolta CSE da sangue midollare o periferico per trapianto autologo (da 7 giorni prima e fino alla raccolta)	2 C
Donatori sottoposti a raccolta CSE da sangue midollare o periferico per trapianto allogenico (da 7 giorni prima e fino alla raccolta)	2 C
GvHD-TA cronica	2 C
Malattia di Hodgkin	1 B
Leucemie acute solo se trasfusione di emocomponenti HLA-selezionati provenienti da soggetti imparentati con il paziente (I° o II° grado)	1 B
Anemia aplastica (in terapia con ATG e/o alelizumab)	2 C
Pazienti in terapia con analoghi della purina, antagonisti della purina e nuovi farmaci con meccanismo d'azione simile (es. bendamustina o clofarabina)	1 B
Pazienti in terapia con Alelizumab (Anti-CD52) per patologie ematologiche e non ematologiche (es. trapianto di organi solidi, sclerosi multipla e vasculiti)	2 C

7.1.1 SUPPORTO TRASFUSIONALE NEL TRAPIANTO DI MIDOLLO

I pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogeneico devono essere trasfusi con emocomponenti irradiati dall'inizio del condizionamento (Grado 1B) e fino a 6 mesi dopo il trapianto o fino a quando la conta dei linfociti è superiore a $1 \times 10^9/L$ (Grado 2C) e per tutto il tempo in cui sono in terapia per profilassi della GvHD (Grado 2C).

Se è presente GvHD Cronica o il paziente è in terapia con immunosoppressori, il supporto trasfusionale con emocomponenti irradiati deve continuare a tempo indeterminato (Grado 2C).

I pazienti sottoposti a trapianto di midollo autologo devono essere trasfusi con emocomponenti irradiati dall'inizio del condizionamento fino a 3 mesi dopo il trapianto o fino a 6 mesi dopo il trapianto se hanno fatto la *total body irradiation* - TBI (Grado 2C).

7.2 EMOCOMPONENTI INATTIVATI

7.2.1 PLASMA INATTIVATO

Il plasma inattivato è ottenuto industrialmente da un pool di circa 2500 donatori, trattato con il solvente tri(n-butyl) fosfato (TNBP) e con il detergente Triton X-100 per inattivare eventuali virus incapsulati presenti, quali HBV, HCV, HIV e suddiviso in confezioni da 200 mL gruppo-specifiche.

Il trattamento non ha effetto sull'HAV e sul Parvovirus B19.

Il contenuto in fattori della coagulazione è sovrapponibile a quello del PFC (contenuto >70%), tranne che per una modesta riduzione della proteina S e dell'alfa-2 antiplasmina e la quasi scomparsa dei multimeri ad alto peso molecolare del vWF.

Trattandosi di un emocomponente costoso le indicazioni devono essere attentamente valutate sotto il profilo costo/beneficio.

7.2.2 CONCENTRATI PIASTRINICI INATTIVATI

L'inattivazione virale di CP avviene mediante trattamento con metossipsoralene (MOP) e UV. I dati europei di emovigilanza su un grande numero di pazienti hanno dimostrato una riduzione delle reazioni trasfusionali acute; tale beneficio si associa tuttavia a ridotta efficacia e aumento delle complicanze emorragiche di grado lieve e medio.

Un recente lavoro di Butler e coll. ha preso in considerazione 10 studi clinici randomizzati nei quali veniva confrontata la trasfusione di CP inattivati e non inattivati. I risultati dimostrano che non si riscontrano differenze statisticamente significative in termini di mortalità, sanguinamenti maggiori, reazioni trasfusionali o eventi avversi; tuttavia alcuni parametri di laboratorio suggeriscono alcuni benefici per l'uso di CP non inattivati.

8. CHECK-LIST PER LA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI

Di seguito riportiamo alcune domande che il clinico dovrebbe porsi nell'ottica di rispondere ad un'appropriatezza della richiesta trasfusionale:

- ✓ Vi è qualche altro trattamento che dovrei considerare prima della trasfusione?
- ✓ Posso, in primo luogo, intervenire con altri presidi terapeutici così da ridurre il fabbisogno trasfusionale?
- ✓ Che miglioramento mi aspetto di ottenere nella condizione clinica del paziente?
- ✓ Quali sono le indicazioni del Servizio Trasfusionale per la trasfusione di questo paziente?
- ✓ Qual è il rischio di trasmettere una malattia infettiva attraverso la trasfusione? Ricordare che il rischio di una complicazione non infettiva è probabilmente più alto di quello infettivo.
- ✓ Il beneficio della trasfusione compensa o supera il rischio in questo paziente?
- ✓ Il paziente sarà seguito durante la trasfusione da personale esperto in grado di intervenire immediatamente in caso di un'eventuale reazione trasfusionale acuta?
- ✓ Ho registrato la mia decisione di trasfondere il paziente e le relative ragioni nella cartella clinica e ho compilato correttamente la richiesta?
- ✓ Ho informato chiaramente il paziente sui benefici e rischi della trasfusione nel suo caso particolare e ne ho avuto consenso informato scritto?

9. LA TRASFUSIONE DEI CONCENTRATI ERITROCITARI

9.1 INDICAZIONI

9.1.1 ANEMIA CRONICA

I CE sono indicati per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti quando la concentrazione di Hb è abnormemente bassa e/o la capacità ossiforica del sangue è ridotta e/o il consumo tissutale di ossigeno è aumentato in presenza di meccanismi di compenso fisiologici inadeguati.

Livello medio di Hb*	STRATEGIA TRASFUSIONALE	Grado Raccomandazione
9 – 9,5 g/dL	Pazienti trasfusione-dipendenti (talassemici)	2C+
8 - 10 g/dL	Pazienti con marcata diminuzione dell'ossigenazione (anormalità della funzione cardiocircolatoria o respiratoria)	2C+
	Pazienti in chemio-terapia o piastrinopenici	1C+
< 8 g/dL	Dopo valutazione dell'eziopatogenesi e di eventuali alternative alla trasfusione	1A

* Oltre al livello medio di Hb, ogni decisione inerente alla trasfusione deve considerare:

- le cause dell'anemizzazione
- i segni clinici
- i sintomi

Indicazioni Particolari

Pazienti con emoglobinopatie (ad es. talassemie, drepanocitosi) trasfusi con regolare frequenza, che necessitano del mantenimento di valori di Hb superiori allo standard.

Pazienti con anemia emolitica autoimmune: trasfondere solo in caso di grave sintomatologia o di pericolo di vita in attesa della risposta alla terapia instaurata.

9.1.2 INTERVENTO CHIRURGICO

In tutti i casi nei quali è prevedibile e/o necessario il ricorso all'uso di sangue allogeneo, si suggerisce la richiesta di un numero di unità di CE non eccedente l'indicazione MSBOS per quel determinato intervento.

L'MSBOS serve anche come guida per l'indicazione all'autotrasfusione che deve essere sempre attuata ove possibile, nelle sue varie modalità operative e sulla base di protocolli condivisi.

Livello di Hb	DECISIONE TRASFUSIONALE	Grado Raccomandazione
>10 g/dL	Trasfusione raramente indicata	1C+
7-10 g/dL	Zona grigia **	
< 7 g/dL	Trasfusione generalmente indicata	1C+

**Ogni decisione inerente alla trasfusione in ambito chirurgico deve considerare:

- L'età del paziente
- La durata dell'anemia
- Il volume intravascolare
- Il tipo e l'entità dell'intervento chirurgico
- La probabilità e l'entità delle perdite ematiche previste
- La presenza di condizioni patologiche concomitanti, quali una funzione polmonare compromessa, una gittata cardiaca inadeguata, un'ischemia miocardica, malattie circolatorie cerebrali o periferiche.

9.1.3 EMORRAGIA ACUTA

La trasfusione in caso di anemia acuta nel periodo intraoperatorio dipende da vari fattori, fra cui la concentrazione di Hb, l'entità e la rapidità della perdita ematica, le condizioni cliniche del paziente (ovvero presenza di segni e sintomi di ipossia).

Si riportano di seguito i criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta in funzione della riduzione della volemia e dell'Hb, ricordando che valori di Hb < 6 g/dL rendono quasi sempre necessaria la terapia trasfusionale, mentre per valori compresi tra 6 e 10 g/dL, in pazienti stabilizzati, si rende necessaria la valutazione dello stato clinico (segni e sintomi di ipossia).

Una soglia restrittiva per la trasfusione (7 g/dL), rispetto ad una liberale (9 g/dL) è stata confermata una strategia efficace e sicura in pazienti con emorragie gastrointestinali acute.

Classificazione emorragia acuta	Perdite ematiche (mL)	Perdite ematiche (%)	Provvedimenti terapeutici	Grado Raccomandazione
Classe I	< 750	< 15	Soluzioni cristalloidi/colloidi CE non necessari, se non è preesistente un'anemia	2C+
Classe II	750 – 1500	15 – 30	Soluzioni cristalloidi/colloidi CE non necessari, se non è preesistente un'anemia e/o una malattia cardiopolmonare	2C+
Classe III	1500 – 2000	30 – 40	Soluzioni cristalloidi/colloidi Probabile necessità di trasfondere CE	2C+
Classe IV	> 2000	> 40	Infusione rapida di soluzioni cristalloidi/ colloidi e di CE	2C+

Valori Hb	Presenza di fattori di rischio/meccanismi	Trasfusione CE	Grado Raccomandazione
≤6 g/dL	La trasfusione è quasi sempre necessaria*	SI*	1C+
6-8 g/dL	Assenza di fattori di rischio/meccanismi di compenso adeguati	NO	1C+
	Presenza di fattori di rischio (per esempio: malattia coronarica, insufficienza cardiaca, patologia cerebrovascolare/meccanismi di compenso limitati)	SI	1C+
	Presenza di sintomatologia indicativa di ipossia (<i>trigger</i> trasfusionali fisiologici: tachicardia, ipotensione, segni elettrocardiografici di ischemia, acidosi lattica, ecc.)	SI	1C+
8-10 g/dL	Presenza di sintomatologia indicativa di ipossia (<i>trigger</i> trasfusionali fisiologici: tachicardia, ipotensione, segni elettrocardiografici di ischemia, acidosi lattica, ecc.)	SI	2C
> 10 g/dL	La necessità di trasfusione è rarissima**	NO**	1 A (vd.Note)

Note:

- La valutazione dell'Hb non garantisce una misura adeguata della capacità di cedere ai tessuti.
- In presenza di ipovolemia, l'Ht non riflette la perdita ematica.
- La presenza di fattori di rischio individuali può rendere necessari *trigger* trasfusionali diversi da quelli indicati.

*: valori di Hb < 6 g/dL possono essere tollerati purché la valutazione del singolo paziente consenta di escludere fattori di rischio e inadeguati meccanismi di compenso.

** : è necessaria la valutazione del singolo paziente per stabilire se la terapia trasfusionale è indicata per innalzare i valori di Hb > 10 g/dL.

9.2 PRATICA TRASFUSIONALE**9.2.1 DOSE E SOMMINISTRAZIONE**

La dose media di CE deve essere calcolata tenendo presente che:

- Nei pazienti adulti un'unità di CE aumenta l'Hb di circa 1 g/dL o l'Ht di circa il 3%.
- Nei pazienti pediatrici, 5 mL/Kg di CE aumentano l'Hb di circa 1 g/dL
- L'emivita media delle emazie trasfuse è di circa 57,7 giorni.

9.2.2 CONTROLLO DELL'EFFICACIA

La valutazione dell'efficacia trasfusionale deve essere documentata controllando i valori di Hb e/o Ht post-trasfusionali a 24 ore; la valutazione può essere già attendibile 6-7 ore dopo il supporto trasfusionale.

10. LA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI PIASTRINICI

10.1 INDICAZIONI

E' importante sottolineare che la trasfusione di CP non è indicata per tutte le cause di piastrinopenia; ne consegue che è necessario definire la causa di piastrinopenia prima di decidere se trasfondere o meno.

Il supporto trasfusionale con CP è classicamente distinto in:

- **Profilattico:** per la prevenzione delle emorragie in pazienti piastrinopenici
- **Terapeutico:** per il controllo di un'emorragia in corso causata da piastrinopenia o alterata funzionalità delle piastrine.

10.1.1 PROFILASSI NEI PAZIENTI PIASTRINOPENICI

Valore soglia piastrine	INDICAZIONE	Grado Raccomandazione
$\leq 5 \times 10^9/L$	Leucemia acuta, tranne promielocitica, quando il rischio di alloimmunizzazione e/o refrattarietà piastrinica è elevato	1B
	Aplasia midollare e mielodisplasia, in paziente stabile*	2C+
$\leq 10 \times 10^9/L$	Patologie oncologiche (neoplasie solide ed ematologiche) in chemioterapia o sottoposti a trapianto di progenitori emopoietici	2C+
	Aplasia midollare e da mielodisplasia, in paziente instabile e/o in trattamento attivo	2C+
	Leucemia acuta in stabilità clinica tranne promielocitica	1A
$\leq 20 \times 10^9/L$	In tutti i casi in cui la piastrinopenia è: - Complicata da fattori detrimenziali (es: febbre, rapido calo della conta piastrinica, infezioni) - Associata a condizioni cliniche particolari (es: coagulopatia, cefalea e/o deficit neurologici, emorragie minori, leucociti $> 75.000/\mu L$, tumori necrotici)	1C+
	Leucemia acuta promielocitica	2C
	Biopsia osteomidollare e aspirato midollare	2C+
$\leq 50 \times 10^9/L$	Procedure invasive (es: puntura lombare, laparotomia, craniotomia, tracheotomia, inserzione di catetere venoso centrale, biopsia epatica, biopsia transbronchiale in assenza di coagulopatia associata)	2C+
	Chirurgia cardiaca (nei pazienti in trattamento con antagonisti della funzione piastrinica)	2C+
$50 - 100 \times 10^9/L$	Interventi di chirurgia maggiore con altri fattori di rischio (es: circolazione extracorporea, insufficienza renale, assunzione di farmaci).	2C+
$\leq 100 \times 10^9/L$	Procedure invasive (neurochirurgia, chirurgia oftalmica)	2C

* le trasfusioni profilattiche a lungo termine andrebbero evitate, poiché questi pazienti sono spesso stabili anche con una conta piastrinica $< 5.000 - 10.000 /\mu l$ e c'è un inaccettabile rischio di allo-immunizzazione.

10.1.2 PROFILASSI E TERAPIA NEI PAZIENTI PIASTRINOPENICI NEONATALI

Valore soglia piastrine	INDICAZIONE	Grado Raccomandazione
$\leq 20-30 \times 10^9/L$	Trombocitopenia allo-immune (utilizzare CP di donatori privi dell'antigene in causa).	2C
	Trombocitopenia	2C
$\leq 30-50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> - Peso alla nascita <1000g - Pregressa emorragia cerebrale intraventricolare/intraparenchimale (48-72h) - Coagulopatia concomitante, neonato critico (sepsi, pressione arteriosa fluttuante) - Procedura invasiva 	2C
$50-100 \times 10^9/L$	Emorragia in atto	2C

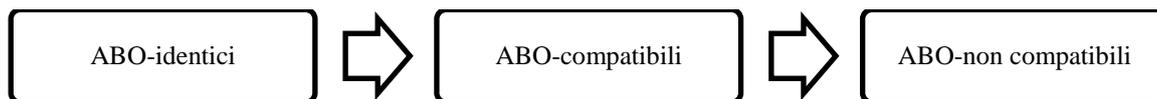
10.1.3 TERAPIA NEI PAZIENTI CON MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE

Valore soglia piastrine	INDICAZIONE	Grado Raccomandazione
$20 - 50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti oncoematologici e nei casi in cui sono presenti emorragie maggiori (per es. emoftoe, ematemesi, melena, macroematuria, emorragie cerebrali, emorragie retroperitoneali) - CID acuta solamente nei casi in cui la piastrinopenia metta a rischio la vita del paziente. - aPTT solamente nei casi in cui la piastrinopenia metta a rischio la vita del paziente* - HIT, solamente nei casi in cui la piastrinopenia metta a rischio la vita del paziente - Piastrinopenie da eccessiva distruzione (ad es. epatosplenomegalie) - Piastrinopatie - Piastrinopenia autoimmune - Porpora Post-Trasfusionale solo in presenza di emorragie maggiori e/o in caso di interventi di chirurgia maggiore 	2C
$50-100 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> - Interventi chirurgici e/o manovre invasive - Dopo trasfusione massiva (perdita > 1.5-2 volte il volume ematico del paziente) - Nelle piastrinopatie congenite - Nelle piastrinopatie iatrogene solo in caso di emorragia o nel periodo perioperatorio 	2C

*dopo valutazione dei parametri della coagulazione PT e aPTT

10.1.4 PRATICA TRASFUSIONALE

Per una resa efficace, i CP dovrebbero essere scelti secondo il seguente ordine:



Al fine di contenere il rischio di alloimmunizzazione HLA si consiglia, quando possibile, l'utilizzo di emocomponenti leucodepleti pre-storage.

I pazienti **Rh (D) negativi**, e in particolare le donne in età fertile, dovrebbero ricevere, se possibile, CP Rh (D) negativi.

In caso di trasfusione di CP Rh (D) positivi ad una donna Rh (D) negativa, in età fertile, dovrebbero essere somministrate 250 UI (50 µg) di Ig-anti-D, dose in grado di assicurare copertura per la trasfusione di 5 dosi terapeutiche di CP in 6 settimane.

10.2 DOSE E SOMMINISTRAZIONE

Per i pazienti **adulti** si somministrano solitamente 1 CP da pool di buffy-coat oppure 1 CP da aferesi (oppure una dose equivalente se si trasfondono CP da singola unità o da prelievo multicomponente).

Per i pazienti in **età pediatrica di peso inferiore a 20 Kg**, si trasfondono solitamente 1 CP da sangue intero ogni 10 Kg, oppure $0,5-0,7 \times 10^{11}$ piastrine da aferesi/multicomponente per ogni 10 Kg di peso.

Per la profilassi con CP, la dose di piastrine trasfuse dovrebbe aumentare il conteggio piastrinico di almeno 20×10^9 plt/L, a condizione che il paziente non sia refrattario.

Per la terapia con CP in caso di emorragia può essere necessaria una dose più elevata.

La **dose di piastrine da trasfondere** può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

$$\text{Dose piastrinica (x } 10^{11}) = \text{PI x BV x 1.5 / 100}$$

PI = incremento piastrinico desiderato ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

BV = Volume ematico del paziente (litri) (circa 80 mL / Kg peso corporeo)

1.5 = Fattore di correzione (per il sequestro splenico).

10.2.1 CONTROLLO DELL'EFFICACIA

Se la trasfusione è stata somministrata perché il paziente era emorragico, la risposta clinica è la migliore misura dell'efficacia della trasfusione. La risposta alla trasfusione profilattica si valuta misurando l'incremento del conteggio piastrinico in seguito alla trasfusione.

L'efficacia della trasfusione piastrinica si valuta 1 ora e/o 20-24 ore dopo la trasfusione attraverso i metodi descritti in tabella.

Metodo	Formula	Note
Recupero piastrinico (R%)	$R (\%) = \text{PI} * \text{BV} * \text{PD}^{-1} * 100$ PI = incremento piastrinico, BV = volume ematico (in litri) PD = dose di piastrine somministrate	In un paziente stabile ci si attende che il recupero sia del 60 – 65%, ma il recupero minimo per considerare la trasfusione efficace è > 30% ad 1 ora e > 20% a 24 ore.
Corrected Count Increment $\times 10^9/\text{L}$ (CCI)	$\text{CCI} = \text{PI} * \text{BSA} * \text{PD}^{-1}$ BSA = superficie corporea del paziente in metri quadrati.	Una trasfusione si ritiene efficace se fornisce un CCI > $7.5 \times 10^9/\text{L}$ a 1 ora e > $4.5 \times 10^9/\text{L}$ a 24 ore.

10.2.2 REFRATTARIETÀ ALLA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

Un paziente si definisce refrattario quando non presenta recuperi soddisfacenti di piastrine dopo ripetute trasfusioni. Le cause di refrattarietà sono non-immunologiche oppure immunologiche e tra queste ultime, la più importante è l'alloimmunizzazione contro gli antigeni HLA.

Al fine di ridurre la possibilità di refrattarietà può essere utile trattare il paziente con CP secchi risospesi in T-sol.

Per identificare piastrine HLA-compatibili ogni istituto può rivolgersi a centri regionali di riferimento, che si occupano della gestione della cosiddetta 'Banca dei Gruppi Rari'.

Quando il paziente è refrattario ed è stata esclusa da parte del clinico la presenza di cause non immunologiche (ad es. sepsi, febbre, splenomegalia, farmaci, CID), occorre trasfondere il paziente con CP freschi ABO identici leucodepleti pre-storage.

Se anche in questo caso vi è un mancato incremento, occorre considerare le cause immunologiche e quindi effettuare una ricerca ed identificazione degli anticorpi anti-HLA e, se questi sono negativi, quella degli anticorpi piastrinospecifici (anti-HPA).

Nel caso in cui si siano identificati uno o più anticorpi il paziente va trasfuso con piastrine compatibili (per antigeni HLA e/o piastrinospecifici) e deve quindi esserne valutata l'efficacia clinica.

Nel caso in cui il paziente con refrattarietà immunologica pur ricevendo piastrine selezionate appositamente non mostra incrementi soddisfacenti è ragionevolmente indicata la trasfusione con CP random solo in caso di episodi emorragici.

Deve essere osservata la compatibilità Rh in relazione al tipo di CP utilizzato.

Trattamento di pazienti refrattari alla trasfusione di piastrine:

INDICAZIONE	Grado Raccomandazione
Trasfondere CP ABO identici leucodepleti pre-storage	2C+
Attendere 2 ore dall'infusione di Amfotericina B	
Trasfondere piastrine compatibili selezionate da: <ul style="list-style-type: none"> - Donatori HLA-compatibili - Donatori compatibili con prova di compatibilità. 	
In caso di refrattarietà alla trasfusione piastrinica per pazienti affetti da Trombastenia di Glanzmann è indicata la terapia con FVII attivato ricombinante.	2C

11. LA TRASFUSIONE DI PLASMA FRESCO CONGELATO

11.1 INDICAZIONI

Condizioni cliniche		INDICAZIONE	Grado Raccomandazione
Deficit congenito o acquisito di fattori della coagulazione con ratio di PT o aPTT >1,5, per i quali non sia disponibile il concentrato	Malattia epatica	- con sanguinamento in atto	1C+
		- prevenzione sanguinamento in chirurgia o procedure invasive	2C
	In trattamento con anticoagulanti orali	- in presenza di emorragia maggiore - in preparazione di intervento chirurgico o procedura invasiva non procrastinabile e ad alto rischio emorragico quando non sono disponibili i concentrati del complesso protrombinico	1C+
	CID	- Fase acuta con sanguinamento in corso	
	In corso di TM	- Sanguinamento microvascolare >1 volume ematico (anche prima del referto PT, aPTT)	
Deficit singoli fattori della coagulazione	- Sanguinamento in corso - Prevenzione sanguinamento da procedure invasive quando non sono disponibili i concentrati dei singoli fattori della coagulazione		
Porpora Trombotica Trombocitopenica (TTP)		- Sempre: Plasma Exchange con lo scambio di almeno 1,2 volumi plasmatici, che deve essere iniziato al più presto ed eseguito giornalmente fino a due giorni dopo la remissione	1A
Neonati		- Specie se pretermine, con coagulopatia e sanguinamento o in preparazione a procedure invasive - Nella malattia emorragica del neonato, è raccomandato l'uso di PFC + vitamina K - Ricostituzione di sangue intero per exanguino-trasfusione	2C
Angioedema ereditario		- Per deficit dell'inibitore della C1-esterasi, in assenza del plasmaderivato specifico	2C+
Paziente critico (shock emorragico in atto, CEC protratta, epatite fulminante, sepsi o shock settico)		- Anche in assenza di emorragia conclamata e/o documentata coagulopatia	-

11.2 CONTROINDICAZIONI

- Deficit congenito di IgA
- Documentata intolleranza (reazioni allergiche severe verso il plasma o i suoi componenti).

11.3 PRATICA TRASFUSIONALE

11.3.1 DOSE E SOMMINISTRAZIONE

Sebbene la dose di PFC da somministrare dipenda dalla situazione clinica, il dosaggio standard è compreso tra 10 e 15 mL/Kg. Tale dose dovrà essere aumentata nel caso di sanguinamento massivo.

11.3.2 CONTROLLO DELL'EFFICACIA

Documentare i valori dei test di coagulazione tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina attivata parziale (aPTT) e del Fibrinogeno prima e 4 ore dopo la trasfusione.

12. GESTIONE TRASFUSIONALE DEL PAZIENTE NEL PERIODO PERIOPERATORIO

Per periodo perioperatorio si intende l'intervallo di tempo che va da 30 giorni prima a 30 giorni dopo l'intervento. La trasfusione perioperatoria può riguardare:

- **Sangue intero (SI) autologo** e/o
- **Emocomponenti autologhi o allogeni**, quali CE, PFC, CP e Crioprecipitato.

La gestione di pazienti che richiedono un intervento trasfusionale è possibile unicamente mediante un approccio multidisciplinare, che includa la gestione dell'anemia, l'ottimizzazione dell'emostasi e il risparmio di sangue nel periodo perioperatorio, l'emostasi chirurgica, l'impiego degli emocomponenti e di farmaci plasmaderivati. Questo approccio viene definito **Patient Blood Management (PBM)**, è focalizzato sulla buona gestione della risorsa sangue del paziente, spostando l'attenzione dall'emocomponente al paziente e le linee guida sono state definite dalle società internazionali AABB-ASH.

Questa strategia consente di raggiungere l'outcome ottimale mediante l'uso (combinato e condiviso tra gli specialisti di diverse discipline) di un insieme di tecniche (farmacologiche e non farmacologiche) che possono essere anche personalizzate al singolo paziente, con l'obiettivo di ridurre l'uso di emocomponenti e plasma derivati, consentendo anche una riduzione dei costi.

La gestione trasfusionale del paziente nel periodo perioperatorio comprende:

- Maximum Surgical Blood Order Schedule (MSBOS)
- Donazione Preoperatoria di Sangue Autologo (DPSA)
- Emodiluizione Acuta Normovolemica (EAN)
- Recupero IntraOperatorio (RIO)
- Recupero PostOperatorio (RPO)
- Tecniche chirurgiche e anestesologiche di risparmio del sangue
- Alternative farmacologiche alla trasfusione
- Farmaci per supportare l'emostasi

Durante un intervento chirurgico la maggior parte dei pazienti adulti in buone condizioni di salute e con valori basali di Hb nella norma, non ha bisogno di trasfusioni, purché non si verifichi una perdita ematica superiore a 1.000 mL e venga mantenuto il volume intravascolare utilizzando soluzioni cristalloidi o colloidi.

Al fine di limitare il fabbisogno trasfusionale vengono utilizzate delle terapie adiuvanti, quali farmaci e tecniche in grado di ridurre e prevenire l'emorragia.

12.1 MAXIMUM SURGICAL BLOOD ORDERING SCHEDULE (MSBOS)

Per interventi chirurgici che necessitano regolarmente di trasfusioni, un team multidisciplinare, che comprenda anestesisti, chirurghi e trasfusionisti, dovrebbe stilare un protocollo standard di richiesta di sangue, indicante il fabbisogno abituale di sangue per ogni tipo di intervento, il cosiddetto MSBOS – *Maximum Surgical Blood Order Schedule*. Per la stesura del MSBOS possono essere utilizzate come riferimento le indicazioni del *British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force (tabella seguente)*, adattandole però alla realtà locale e rivedendo periodicamente il protocollo in seguito ad un audit interno sull'uso del sangue. (Raccomandazioni di grado 2C).

La disponibilità di MSBOS rappresenta uno strumento per il monitoraggio dei consumi di emazie in funzione del tipo di intervento, al fine di consentire la valutazione dell'appropriatezza della richiesta trasfusionale e migliorare la gestione delle scorte nell'ambito della propria azienda.

MSBOS non sostituisce la richiesta trasfusionale mediante T&S, ma rappresenta un'indicazione generale, che va adattata alle singole esigenze ospedaliere.

MSBOS: Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force

Chirurgia generale	Numero massimo unità
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco	T & S
Laparotomia esplorativa	2
Plastica della parete addominale	T & S
Vagotomia	T & S
Esofagectomia	4
Ernia iatale per via laparotomica	T & S
Gastrostomia ed enterostomie	T & S
Resezioni gastriche	T & S
Gastrectomia totale	2
Esofago-gastrectomia	4
Biopsia epatica	T & S
Resezioni epatiche	2
Epatectomia	4
Splenectomia	T & S
Resezione del retto per via addomino-perineale	4
Resezione anteriore del retto	2
Resezioni ileali	4
Resezioni coliche, emicolectomia, colectomia	2
Mastectomia semplice	T & S
Tiroidectomia	T & S
Paratiroidectomia	T & S
Surrenalectomia	3
Pancreasectomie	4
Trapianto di rene	2

Chirurgia cardiovascolare	Numero massimo unità
Amputazione della gamba	T & S
Simpatectomia	T & S
Tromboendarteriectomia (TEA) femorale	T & S
Tromboendarteriectomia (TEA) carotide	T & S
By pass aorto – femorale	2
By pass aorto – iliaco	4
Aneurismectomia aorta addominale	4
Aneurismectomia aorta toracica	6
Safenectomia/varicectomia	T & S
Sostituzioni valvolari	4
By pass aorto – coronarico	4

Chirurgia toracica	Numero massimo unità
Biopsia polmonare	T & S
Pneumonectomia	2
Lobectomia	2
Mediastinoscopia	T & S
Decorticazione pleurica	2
Toracotomia esplorativ	T & S

Neurochirurgia	Numero massimo unità
Ipofisectomia	T & S
Laminectomia per ernia discale lombo-sacrale	T & S
Derivazione per idrocefalo	T & S
Asportazione meningioma	2
Asportazione tumori cerebrali primitivi/secondari	2
Ematoma subdurale cronico	T & S
Aneurismectomia cerebrale	2
Cranioplastica	T & S

Urologia	Numero massimo unità
Resezione transuretrale della prostata (TURP)	T & S
Adenomectomia prostatica a cielo aperto	2
Prostatectomia radicale	4
Resezione transuretrale della vescica (TUR)	T & S
Cistectomia	4
Nefrectomia radicale	2
Pielolitotomia percutanea	T & S

Ostetricia/ginecologia	Numero massimo unità
Taglio cesareo	T & S
Isterectomia addominale/vaginale	T & S
Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale	4
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2

Chirurgia ortopedica	Numero massimo unità
Osteotomia/biopsia ossea	T & S
Innesto osseo da cresta iliaca	T & S
Artrodesi di colonna	2
Innesto di protesi totale di: - anca - ginocchio - spalla - gomito	2
Rimozione di: - filo metallico dell'anca	T & S
- chiodo femorale	T & S
- sostituzione di protesi d'anca	4

12.2 DONAZIONE PREOPERATORIA DI SANGUE AUTOLOGO (DPSA)

La DPSA è il processo di raccolta e conservazione del sangue del paziente prima di un intervento chirurgico programmato, al fine di ottenere una riserva dedicata in caso di anemia post-chirurgica. Gli emocomponenti autologhi possono essere ottenuti mediante donazioni preoperatorie di SI nelle settimane che precedono l'intervento. Le specialità più interessate alle procedure di DPSA sono la chirurgia ortopedica, vascolare, urologica e cardiotoracica.

A seguito di valutazioni costo-beneficio e di studi clinici che hanno evidenziato come la DPSA si associ ad un maggior utilizzo di GRC sia autologhi che allogenei, questa pratica resta indicata solo in particolari situazioni e per pazienti selezionati (vedi tabella).

VANTAGGI	SVANTAGGI
<p>Riduzione del rischio di trasmissione di patologie infettive <i>(tuttavia già considerevolmente ridotto nelle trasfusioni autologhe, grazie a tecniche di biologia molecolare per la qualificazione biologica degli emocomponenti)</i></p> <p>Assenza di formazione di alloanticorpi antieritrocitari associati alla trasfusione omologa</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Costo elevato - Più elevato rischio di reazioni avverse rispetto alle donazioni omologhe - Anemia iatrogena - Rischio di ricevere l'unità sbagliata (al pari delle donazioni omologhe) - Contaminazione batterica (al pari delle donazioni omologhe) - Sovraccarico circolatorio (al pari delle donazioni omologhe) - Possibile effetto immunomodulante (al pari delle donazioni omologhe). - Maggiore probabilità di necessitare una trasfusione, e questo incrementa ulteriormente la possibile incidenza di potenziali errori di somministrazione

INDICAZIONI	Grado Raccomandazione
<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti con gruppi rari per i quali sia difficile ottenere sangue allogeneico; - Pazienti con alloimmunizzazioni multiple, per i quali è difficile ottenere sangue allogeneico compatibile; - Pazienti che rifiutano il consenso alla trasfusione allogeneica - Chirurgia della scoliosi nei bambini; - Pazienti con diatesi emorragica (ma in assenza di anemia o emorragia in atto). 	1C+
Per pazienti di gruppo raro o con particolari problemi immunoematologici, (presenza di miscele di alloanticorpi) se necessario, si possono congelare le unità predepositate.	2C

CONTROINDICAZIONI	Grado Raccomandazione
Leucocitosi, batteriemia o elevato rischio della stessa (cateterismo urinario o di altro tipo).	1C+
Pazienti con le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - Angina instabile e cardiopatia ischemica riferita e/o documentabile (quest'ultima negli ultimi 6 mesi); - Cardiopatie congenite cianotiche; - Stenosi aortica severa; - Vasculopatia occlusiva cerebrale severa; - Ipertensione severa non controllata; - Epilessia. 	1C+
Pazienti con positività ai marcatori virologici di malattie trasmissibili con la trasfusione, quali HBV, HIV o HCV, (a causa del possibile rischio per gli operatori addetti alla raccolta e alla manipolazione delle unità e dei potenziali problemi per errori dovuti a scambio delle medesime unità).	2C

RACCOMANDAZIONI PARTICOLARI	Grado Raccomandazione
Non sono previste limitazioni di età per il paziente da sottoporre a DPSA, tuttavia si scoraggia l'esecuzione in soggetti di età inferiore ai 10 anni (per difficoltà di accesso venoso e di collaborazione dei pazienti) o superiore ai 75 anni.	1C+
Per bambini di età > 10 anni, il peso deve essere comunque > 35 Kg, gli accessi venosi adeguati e deve essere accertata la tollerabilità emotiva. Al pari della donazione di sangue omologo, la quantità di sangue intero prelevato deve essere di 450 mL ± 10%.	1C+
Prelevare una quantità di sangue intero pari a 450 mL ± 10%.	1C+
Per pazienti con peso < 50 kg, personalizzare il predeposito in base alla volemia del soggetto senza superare i 6 mL di sangue/kg peso corporeo, e riequilibrando il volume di anticoagulante.	2C
Non utilizzare in nessun caso il sangue autologo per la trasfusione allogenica	1C+
Non sottoporre l'unità di predeposito a frazionamento per: -Possibili incidenti tecnici durante la separazione, -Impossibilità di ottenere dosi terapeutiche di PFC.	1C+
Valori basali di Hb: 12,0 e 14,5 g/dL uomini o 11,0 e 14,5 mg/dL donne.	2C
Tra la raccolta di un'unità di predeposito e la successiva deve intercorrere un intervallo minimo di una settimana. In qualsiasi caso l'ultima unità può essere almeno 72 ore prima dell'intervento.	1C+
Confermare sempre il gruppo ABO e Rh del paziente e dell'unità autologa prima della trasfusione.	1C+

SUPPLEMENTAZIONE DI FERRO E DPSA	Grado Raccomandazione
Non ricorrere alla terapia marziale profilattica in soggetti con normali livelli di ferro da sottoporre a predeposito di sangue.	1C+
Quando la DPSA è associata alla terapia con EPO.	2C+

12.2.1 CONSENSO INFORMATO ALLA DPSA

Prerequisito assoluto per l'arruolamento in un programma di DPSA è l'ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente. Il paziente deve essere informato:

- sul significato del consenso informato richiesto, della visita medica, dell'anamnesi e dei test di laboratorio eseguiti, ivi compresi quelli per HIV, HCV e HBV;
- sulla procedura della donazione autologa e sui rischi e benefici connessi;
- sulla possibilità di essere esclusi dalla procedura di donazione autologa in presenza di fattori di rischio;
- sul possibile ricorso, se necessario, alla trasfusione omologa, nel caso in cui gli emocomponenti autologhi non fossero sufficienti a coprire le richieste trasfusionali;
- sul fatto che le unità non utilizzate saranno eliminate alla scadenza e non potranno essere utilizzate per altri pazienti;
- sul rischio di perdita delle unità per incidente tecnico (vedi allegato A).

12.3 EMODILUIZIONE ACUTA NORMOVOLEMICA (EAN)

La EAN consiste nel prelievo di almeno 3-4 unità di sangue autologo, in condizioni di ipovolemia, immediatamente prima di interventi di chirurgia elettiva. Generalmente la EAN viene effettuata a seguito dell'induzione dell'anestesia, immediatamente prima dell'incisione chirurgica. La gestione operativa di questa attività e delle altre procedure che non comportano conservazione di emocomponenti (l'emorecupero intra- e post-operatorio) è di norma responsabilità dei medici anestesisti.

Il rationale della EAN consiste in una riduzione dell'Ht prima del sanguinamento intraoperatorio, al fine di contenere la perdita di globuli rossi. L'efficacia della EAN nel ridurre il ricorso alla trasfusione allogenica rimane tuttavia dubbia.

La EAN può essere presa in considerazione per la gestione di pazienti Testimoni di Geova, dai quali la tecnica può essere accettata, purché il sangue prelevato rimanga nell'ambito di un circuito chiuso in continuità con il circolo ematico del paziente.

Il volume di sangue da prelevare può essere calcolato impiegando la formula elaborata da Gross.

$$\text{Volume di sangue da prelevare} = \text{BV} \times (\text{Ht}_I - \text{Ht}_F) / \text{Ht}_M$$

Legenda:

BV: volume ematico del paziente (L) (sup. corp. in m² x 2,5, oppure kg di peso corporeo x 0,8)

HtI: Ht iniziale del paziente

HtF: Ht finale minimo raggiungibile del paziente

HtM: media tra Ht iniziale e finale del paziente.

RACCOMANDAZIONE	Grado Raccomandazione
Mantenere la volemia mediante infusione di: <ul style="list-style-type: none"> - Cristalloidi (2-3 mL per ogni mL di prelievo) - Colloidi (rapporto 1:1 con il volume del prelievo). 	2C
Caratteristiche dei pazienti candidati all'EAN: <ul style="list-style-type: none"> - Valori di Hb almeno ai limiti superiori della norma - Stessi requisiti clinici per l'idoneità al predeposito; - Previsione di perdita ematica intraoperatoria > 50% della volemia o, comunque, non inferiore a 1.500 mL. 	1C+
Utilizzare l'EAN in categorie selezionate di pazienti (gruppi rari o allo-immunizzazione multipla), per i quali sia assolutamente necessario evitare la trasfusione allogenica, e/o nell'ambito di protocolli locali che integrino diverse strategie (chirurgiche, anestesilogiche, farmacologiche) di risparmio del sangue.	2B
Considerare l'EAN come alternativa per pazienti Testimoni di Geova, purché il sangue prelevato venga mantenuto in circuito chiuso in continuità con la circolazione sanguigna del paziente.	2C
Le unità autologhe devono essere: <ul style="list-style-type: none"> - Prelevate secondo le modalità previste dalla normativa vigente, - Identificate in modo univoco - Conservate a temperatura ambiente non oltre le 6 ore. 	1C+
Reinfondere le unità di sangue in ordine inverso rispetto a quello di prelievo.	2C
Qualora l'EAN venga abbinata al RIO, reinfondere prima le unità di emazie da RIO e successivamente le unità da EAN	2C

12.4 RECUPERO INTRAOPERATORIO (RIO)

Il RIO è una tecnica di risparmio del sangue che consiste nell'utilizzo del sangue perduto nel campo operatorio mediante aspirazione. Questo sangue viene anticoagulato e filtrato prima di raggiungere una bowl di separatori cellulari dedicati, dove viene concentrato per centrifugazione e lavato con soluzione fisiologica prima della reinfusione.

Elevate pressioni di aspirazione, o modalità di aspirazione non corrette (formazione di schiuma, aspirazione a livello dell'interfaccia tra sangue e aria, utilizzo di aspiratori con fori di aspirazione troppo stretti) determina un'elevata turbolenza del flusso di sangue aspirato che è causa di emolisi.

RACCOMANDAZIONE	Grado Raccomandazione
La pressione di aspirazione del sangue dal campo operatorio deve essere regolata tra 80 e 120 mmHg, evitando che superi 150 mmHg, se non per brevi periodi e allo scopo di liberare il campo operatorio stesso in presenza di sanguinamenti rapidi e improvvisi.	2C
Durante l'aspirazione del sangue evitare la formazione di schiuma e l'immersione dell'aspiratore nel sangue, scegliendo dispositivi con fori di aspirazione di diametro il più ampio possibile.	2C
In caso di campo chirurgico poco profondo e piatto, irrigare il campo chirurgico con soluzione fisiologica per ridurre la formazione di schiuma.	2C+
Nelle procedure di RIO del sangue autologo, prevedere sempre il lavaggio prima della reinfusione. Fare attenzione per gli interventi ortopedici di revisione di protesi metallo-metallo per la possibile contaminazione da parte di ioni Co o Cr o particelle metalliche.	2C
Si considera terminato il processo di lavaggio quando il fluido della linea in uscita dal separatore cellulare appare chiaro e trasparente e se sono stati usati volumi di lavaggio (1-2 litri) pari ad almeno tre volte il volume della bowl.	2C
Trasfondere le CE autologhe da RIO immediatamente. Solo in casi particolari possono essere conservate non oltre le 6 ore a 4°C ± 2°C, purché identificate in modo univoco.	1C+

INDICAZIONI	Grado Raccomandazione
Utilizzare il RIO se si prevede una perdita ematica di almeno 800-1.000 mL o ≥ al 20% della volemia del paziente.	1C
Considerare il RIO come alternativa per la gestione di pazienti Testimoni di Geova, purché il circuito di raccolta del sangue, il separatore cellulare e l'unità di CE recuperata siano mantenuti in un circuito chiuso in continuità con il circolo ematico del paziente.	2C

CONTROINDICAZIONI	Grado Raccomandazione
In presenza nel campo operatorio di possibili contaminanti o di soluzioni/farmaci che possano causare emolisi, impiegare un aspiratore supplementare per la rimozione dei contaminati.	2C

12.5 TECNICHE CHIRURGICHE E ANESTESIOLOGICHE DI RISPARMIO DEL SANGUE

L'utilizzo di appropriate tecniche chirurgiche consente di contenere il traumatismo di tessuti e vasi e a favorire l'emostasi locale al fine di contenere il sanguinamento intraoperatorio. Tra queste vi sono:

- **Ipotensione controllata**, che consiste nella riduzione della PA sistolica a 80-90 mmHg, riduzione della PA media a 50-65 mmHg, o riduzione del 30% della PA media basale. Tale tecnica può essere impiegata in pazienti selezionati.
- Prevenzione dell'**ipotermia** mediante preriscaldamento delle soluzioni da infondere e riscaldamento del paziente. (Grado 2C).

12.6 AUTOTRASFUSIONE MEDIANTE RECUPERO POST-OPERATORIO (RPO)

Il RPO consiste nel raccogliere in un apposito contenitore il sangue perso dal paziente attraverso i drenaggi chirurgici e reinfonderlo successivamente al paziente stesso.

Sono disponibili due sistemi:

- **“Non wash”**: il sangue passa dal contenitore collegato ai drenaggi al set di infusione, attraversando una serie di filtri per eliminare microaggregati.
- **“Wash”**: il sangue raccolto viene centrifugato, gli eritrociti isolati vengono lavati e risospesi in soluzioni saline.

Caratteristiche del sangue raccolto nel periodo post-operatorio

Il sangue raccolto mediante RPO non è del tutto identico al sangue venoso, in quanto:

- è diluito
- può contenere particelle lipidiche, frammenti ossei, Hb libera (“non-washed”),
- può contenere sostanze contaminanti bioattive (fattori della coagulazione attivati, prodotti di degradazione della fibrina, mediatori dell'inflammation (“non-washed”).

Il sangue “non-washed” ha un elevato contenuto di detriti cellulari derivanti da emolisi, fattori della coagulazione attivati e sostanze bioattive contaminanti che possono causare complicanze severe talora fatali per cui l'utilizzo di sangue “non-washed” non si considera sufficientemente sicuro, efficace ed economicamente vantaggioso (Grado 1C).

In seguito a lavaggio nel sangue “wash” sono invece presenti esclusivamente eritrociti funzionali.

Possibili complicazioni

- Embolia gassosa, che può essere prevenuta utilizzando trasferendo il contenuto della sacca di reinfusione in una sacca transfer prima della reinfusione o con gli strumenti più nuovi, che sono dotati di detector in linea.
- Coagulopatia, che può essere evitata lavando il sangue recuperato.
- "Salvaged blood syndrome," che si riferisce allo sviluppo di CID e/o aumento della permeabilità capillare polmonare (acute respiratory distress syndrome) o periferica (anasarca) dopo la somministrazione di eritrociti autologhi lavati. Questa sindrome sembra essere mediata dall'attivazione di piastrine e leucociti durante il recupero. I frammenti piastrinici potrebbero essere responsabili della CID, mentre i leucociti attivati dell'incremento della permeabilità vascolare. Questa sindrome rara può essere prevenuta evitando l'aspirazione di sangue molto diluito e utilizzando citrato evitando eparina come anticoagulante
- Infezioni, che possono essere evitate utilizzando una profilassi antibiotica ed evitando l'aspirazione da sedi infette.
- Embolia grassosa, che può essere prevenuta utilizzando ulteriore lavaggio e un filtro per microaggregati per la reinfusione.
- Formazione di microaggregati, costituiti da frammenti leucocitari e piastrinici, nel sangue recuperato. La microembolizzazione può essere prevenuta utilizzando filtri per microaggregati prima della reinfusione, pratica standard nei programmi di recupero di sangue.

RACCOMANDAZIONE	Grado Raccomandazione
Non utilizzare RPO in presenza di contaminazione batterica del campo chirurgico o di disordini ematologici che possano favorire la lisi dei globuli rossi.	1C+
Utilizzare procedure di RPO che prevedano il lavaggio del sangue autologo raccolto prima della sua re infusione.	1C+
Utilizzare le procedure di RPO in pazienti selezionati sottoposti ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica	2C+
In cardiocirurgia e nella chirurgia vascolare limitare l'RPO a pazienti che rifiutano la trasfusione o con complessi problemi immunoematologici	2C+
Utilizzare l'RPO solo per interventi che comportano perdita ematica postoperatoria di un volume >10% del volume ematico totale.	1C+
Pazienti con valori preoperatori di Hb compresi tra 12,0-15,0 g/dL.	2C+
Neoplasie maligne	-

12.7 ALTERNATIVE FARMACOLOGICHE ALLA TRASFUSIONE

	CONDIZIONE	Grado Raccomandazione
FERRO	In campo medico e chirurgico, per pazienti che rifiutino la trasfusione in caso di emorragie.	2c+
ERITROPOIETINA	Chirurgia elettiva in pazienti sottoposti ad un programma di predeposito per cui si preveda un fabbisogno trasfusionale di almeno 3 unità di sangue intero.	2C+
	Non impiegare routinariamente in fase preoperatoria a meno che non esistano altre indicazioni associate: <ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza renale - Controindicazione/rifiuto alla trasfusione 	2C+

ERITROPOIETINA (EPO)

La posologia suggerita per la somministrazione di EPO è elencata di seguito:

- Ht fra 33% e 39% e richiesta 4 unità di CE: 600 UI/Kg e.v. x 2 x settimana x le 3 settimane precedenti l'intervento. In questi casi è indicata l'integrazione di ferro (200 mg/die os di ferro elementare), possibilmente iniziata prima dell'uso dell'EPO.
- Pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica elettiva: 600 UI sc x Kg x 1 x settimana durante le tre settimane precedenti l'intervento.

La somministrazione va interrotta nel caso si osservi un valore di Hb pari o superiore a 150 g/L, in corso di trattamento.

Prodotti a base di EPO disponibili con specifica indicazione riportata nel foglietto illustrativo e relativa posologia.

Prodotto	Forma Farmaceutica	Dose	Frequenza
EPREX (EPO α)	Soluzione iniettabile	600 UI/kg	2 volte settimana, per 3 settimane precedenti l'intervento (1 volta per chirurgia ortopedica elettiva)
NeoRecormon (EPO β)	Soluzione iniettabile	Da calcolare in funzione della quantità di sangue da donare richiesta e della riserva endogena eritrocitaria	2 volte settimana per 4 settimane
Binocrit	Soluzione iniettabile	600 UI/kg	2 volte settimana, per 3 settimane precedenti l'intervento (1 volta per chirurgia ortopedica maggiore + il giorno dell'intervento)

12.8 FARMACI EMOSTATICI

Farmaco	Indicazione	Grado Raccomandazione
Acido epsilon aminocaproico e acido tranexamico	In cardiocirurgia, in chirurgia ortopedica e nel trapianto di fegato.	2C+
Desmopressina (DDAVP)	Pazienti con emofilia A moderata e lieve forme responsive di malattia di von Willebrand.	2B
	Non deve essere impiegata routinariamente in pazienti che non presentino difetti emorragici congeniti.	1C

13. TRASFUSIONE MASSIVA

Negli **adulti** il volume del sangue è di circa 70 mL/kg. La trasfusione massiva (TM) può essere definita come una trasfusione:

- di metà del volume di sangue in 4 ore, *oppure*
- maggiore del volume totale di sangue nelle 24 ore (il volume del sangue nell'adulto).

Nei **bambini**, dove il volume di sangue è normalmente di circa 80 mL/kg, la TM può essere definita come una trasfusione di sangue più di 40 mL/kg.

Le cause più comuni di **una emorragia critica** sono i traumi, le emorragie gastrointestinali, la rottura di aneurisma aortico, l'emorragia ostetrica e quelle da procedure chirurgiche.

La perdita grave di sangue dovuta a qualsiasi tipo di causa si caratterizza da una sequenza di risposte fisiologiche che aiutano a mantenere la gittata cardiaca e il flusso di sangue agli organi vitali.

13.1 PROTOCOLLO DELLA TRASFUSIONE MASSIVA (PTM)

Nei pazienti con emorragia massiva "critico" è obbligatorio il monitoraggio frequente dei seguenti parametri:

- Temperatura
- Equilibrio acido – base
- Calcio ionizzato
- Emoglobina
- Conta piastrinica
- Tempo di protrombina (PT/INR)
- Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)
- Fibrinogenemia

Emocomponenti utilizzati nel PTM

Emocomponente	Caratteristiche	Volume per unità (mL)	Dose (~ 70 kg)	Numero unità previste
CE	Da frazionamento	250	15 mL/kg	4
PFC	Da frazionamento (tipo B) o da raccolta aferetica (tipo A)	250–600	10–15 mL/kg	3–4
CP da pool di buffy-coat	Pool da 4-6 buffy-coat leucodepleti	>160	1	1
CP da aferesi	CP in sospensione da singola procedura aferetica leucodepleta	200–400	1	1
Crioprecipitato	Da singola unità di PFC da frazionamento o da aferesi	30–40	3–4 g	8–10

La trasfusione di CE, PFC e CP nelle proporzioni del sangue intero è in grado di ridurre gli effetti della coagulopatia da diluizione e dell'ipovolemia. L'attivazione del PTM permette una rapida e corretta somministrazione di emocomponenti in grado di agevolare la procedura rianimatoria nel paziente con emorragia massiva.

Si precisa che ogni PTM va stabilito, in funzione del tipo di emorragia critica, da un team multidisciplinare composto da anestesisti, chirurghi ed ematologi trasfusionisti, con chiare indicazioni sui tempi e i modi dell'attivazione del PTM. Infatti, indicazioni definitive per l'uso di concentrati specifici sono ad oggi ancora in corso di valutazione.

In ogni caso il PTM sarà applicabile solo dopo l'avvenuta trasfusione delle prime **4** unità di CE e **4** unità di PFC.

Esempio di PTM

ETA' (anni)	Peso (Kg)	Volume ematico paziente (ml)	Emocomponenti da somministrare
0-11	< 35	270-2450	3 CE* 1 PFC da aferesi*(o 3 PFC da frazionamento*) 1 CP*
12 - Adulto	> 35	> 2451	6 CE 2 PFC da aferesi (o 6 PFC da frazionamento) 1 CP

*unità pediatriche

L'emorragia massiva e le procedure rianimatorie possono innescare una coagulopatia refrattaria se non trattata precocemente. Abbondanti volumi di plasma sono richiesti per correggere la coagulopatia, una precoce somministrazione è assai più efficace (entro 6 ore).

PFC: Il valore di PT/INR e APTT ratio deve essere mantenuto < 1.5.

Al fine di meglio individuare gli emocomponenti da somministrare più appropriati per ogni paziente può essere utile l'impiego saggi emostatici viscoelastici su sangue intero (tromboelastometria e tromboelastografia rotazionale, Rotem® o TEG®), che forniscono una rappresentazione grafica del processo coagulativo e della conseguente fibrinolisi. Questa tecnologia in ambito trasfusionale viene utilizzata presso trauma center europei.

CP: Mantenere la piastrinemia > $50 \times 10^9 /L$ (1 CP). In caso di trauma multiplo, trauma cranio-spinale e sanguinamento microvascolare la piastrinemia deve essere > $100 \times 10^9 /L$.

Crioprecipitato: può essere indicato se il Fibrinogeno è < 1 gr/L. La dose abituale è 3-4 gr di Fibrinogeno. **Sono attualmente in corso studi clinici che prevedono l'utilizzo specifico di concentrati di fibrinogeno soprattutto nei casi di trauma massivo. L'indicazione all'uso del fibrinogeno è per ora sospesa in attesa dei risultati di questi studi.**

Fattore VII ricombinate attivato (rFVIIa): **Non rappresenta un trattamento di prima linea** ed il suo utilizzo è tuttora controverso per possibili complicanze tromboemboliche.

Una volta attivato il PTM, gli emocomponenti dovrebbero essere posti in appositi riscaldatori di fluidi e somministrati mediante infusori rapidi allo scopo di prevenire l'ipotermia.

13.1.1 LA COAGULOPATIA INDOTTA DA TRAUMA (TIC)

La TIC è una patologia grave, potenzialmente letale e rappresenta in parte una conseguenza dell'emorragia massiva. Riconosce una genesi multifattoriale, in cui gli elementi principali sono:

- Emodiluizione
- Iperperfusione
- Acidosi
- Danno tissutale
- Ipotermia

L'emorragia non controllata è causa di circa il 40% delle morti da trauma. I principali meccanismi di emorragia fatale includono:

1. Lesione vascolare e shock emorragico
2. Coagulopatia (emorragie microvascolari diffuse, non localizzate alla sola sede del trauma)

La TIC è uno squilibrio dell'equilibrio dinamico tra fattori procoagulanti, fattori anticoagulanti, piastrine, endotelio e fibrinolisi. La componente endogena del trauma indotto da coagulopatia (coagulopatia traumatica acuta) è caratterizzata da isolata inibizione del fattore V, disfibrinogenemia, anticoagulazione sistemica, alterata funzionalità piastrinica, e iperfibrinolisi, attivazione precoce della proteina C e, successivamente, alla sua deplezione. La TIC è aggravata da ipotermia, acidosi, e dalla rianimazione con fluidi ipocoagulabili. L'iperfibrinolisi fulminante può essere considerato come un potenziale marcatore di lesioni non resiliente e un segno *premortem*. La gestione della coagulopatia traumatica acuta dovrebbe concentrarsi sulla limitazione del grado e la durata di shock e ipoperfusione tissutale. La somministrazione di acido tranexamico entro le prime 3 ore a tutti i traumatizzati con emorragia attiva o a rischio di emorragia è fortemente raccomandata (Grado 1A).

Strategia terapeutica

1. Rianimazione ipovolemica (Strategia adottata nei protocolli di trasfusione massiva dei Trauma Center Americani ed Europei):
 - Rianimazione ipovolemica
 - Prevenzione dell'ipotermia
 - Supporto precoce della coagulazione
2. Strategia alternativa (Strategia adottata nei protocolli di trasfusione massiva solo nei Trauma Center nord europei):
 - Somministrazione rapida di alte dosi di fibrinogeno a tutti i pazienti con emorragia massiva
 - Eventuale somministrazione addizionale di altri fattori della coagulazione sotto forma di complesso protrombinico

Entrambe le strategie prevedono somministrazione precoce di **PFC e CE**.

E' importante l'implementazione di sistemi di scongelamento rapido del PFC.

14. EMODERIVATI DISPONIBILI

14.1 ALBUMINA

L'albumina rappresenta il principale fattore nel determinare la pressione oncotica del sangue. La quantità massima stimata di albumina in un uomo di 70 Kg è 350 g.

In condizioni normali, decubito dorsale, la pressione oncotica è $= 21 \pm 2$ mmHg.

L'attività oncotica è mantenuta a livelli fisiologicamente adeguati se la pressione è ≥ 12 mmHg (~50% della norma).

L'attività oncotica "minima" dovrebbe corrispondere a 20 g/L di albumina (~35 g/L di proteine totali).

Emivita media:

- Albumina endogena circa 21 giorni in assenza di una sindrome proteino-disperdente.
- Albumina infusa 12-16 ore.

In commercio esistono diverse soluzioni di albumina:

- al 5% isooncotiche al plasma;
- al 20% e al 25% iperoncotiche.

Tutte le preparazioni contengono 130 -160 mEq Na/L.

Nessuna soluzione contiene anticorpi o fattori della coagulazione.

14.1.1 INDICAZIONI

L'albumina viene spesso impiegata in due gruppi di condizioni cliniche, in alcune delle quali con motivazioni fisiopatologiche multiple:

1. **Condizioni acute in cui è necessaria l'espansione di volume ed il mantenimento della portata cardiaca quali:** shock, ipotensione acuta da perdita di sangue intero, plasma o liquidi, emorragie, ustioni, interventi chirurgici "maggiori", traumi. (come seconda scelta, solo nel caso in cui non ci sia risposta ai cristalloidi)
2. **Condizioni croniche a bassa albuminemia:** cirrosi epatica in fase avanzata, sindrome nefrosica, denutrizione.

Per la prescrizione di Albumina è utile ricordare le NOTE CUF AIFA 2006/2007 sulla prescrizione dei farmaci: **Nota AIFA n. 15: Albumina umana**

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:

- dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica;
- in caso di grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino- dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia.

USO APPROPRIATO

Condizioni Cliniche	Note	Grado Raccomandazione
Paracentesi evacuativa	La dose è di 5 gr di albumina ogni litro di liquido ascitico estratto, dopo paracentesi con volumi di liquido ascitico estratto superiori ai 5 litri. Preferibili preparazioni al 20-25 %	1C+
Plasmaferesi	Albumina al 5% come liquido di rimpiazzo, nello scambio di grandi volumi di plasma, superiori a 20 mL/kg in unica seduta o 20 mL/kg/settimana in sedute successive, eventualmente in associazione con plasma-expander, salvo quando è indicato il plasma	2C+
Peritonite batterica spontanea in cirrosi	Pazienti con albuminemia <2 g/dL in associazione alla terapia antibiotica	1C+

USO OCCASIONALMENTE APPROPRIATO

Condizioni Cliniche	Note	Grado Raccomandazione
Ustione grave (>30% sup. corporea)	In fase rianimatoria Non raccomandata nelle prime 24 ore dall'evento, durante la fase di elevata permeabilità capillare, quando sono preferibili le soluzioni di cristalloidi Successivamente somministrazione di albumina al 5% con posologia diversificata (0,3-0,5 mL x kg x % di SC ustionata in 24 ore a seconda dell'entità della superficie corporea interessata. In fase post-rianimatoria Mantenere Albuminemia 1-2 g/dL	2C+
Cirrosi epatica con ascite refrattaria	Pazienti con ascite, albuminemia <2 g/dL, se non responsivi alla terapia diuretica Se presente ipovolemia albumina potrebbe essere indicata anche con albuminemia > 2,5 g/dL	2C
Shock emorragico	Uso di Albumina 5% come seconda scelta Sono di prima scelta le soluzioni di cristalloidi e soluzioni di colloidi non proteici, ad eccezione dei seguenti casi: - quando è richiesta una restrizione di sodio; - quando è documentata una sensibilizzazione ai colloidi non proteici	1A
Intervento chirurgico maggiore	Nel post-operatorio dei pazienti (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) che dopo normalizzazione della volemia, presentino persistente albuminemia <2 g/dL Negli interventi cardiocirurgici come trattamenti di ultima scelta dopo le soluzioni di cristalloidi e di colloidi non proteici	2C+
Enteropatia proteinodisperdente	Nei pazienti con albuminemia <2g/dL e con diarrea > 2 L/die	2C
Insufficienza epatica acuta/sindrome epatorenale	Con ipoalbuminemia (<2 g/dL); uso occasionale per legare l'eccesso di bilirubina e supportare la pressione oncotica	2B
Sindrome nefrosica	In fase acuta o scompensata resistente alla terapia diuretica nei pazienti con albuminemia <2g/dL, con ipovolemia marcata e/o edema polmonare acuto	2C
Trapianto d'organo	Solo nel postoperatorio del trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico se albuminemia < 2,5g/dL con Ht>30%	1C

14.1.2 INDICAZIONI INAPPROPRIATE

L'albumina non è indicata:
In tutti i casi nei quali l'albuminemia è superiore a 2,5 g/dL
Per accelerare la guarigione di ferite
Per mobilizzare l'ascite (inefficace)
A scopo nutritivo nelle malnutrizioni
Nelle ipoalbuminemie da perdita/ridotta produzione, in assenza di edemi e/o ipotensione acuta
Nelle pancreatiti acute e croniche
Nella dialisi
Nell'ischemia cerebrale

14.1.3 PRATICA INFUSIONALE**Dose e somministrazione**

Portare il valore dell'albuminemia a 2.5-3 g/dL.

La dose necessaria viene calcolata applicando la seguente formula

Metodo	Formula
DOSE (g)	[albuminemia desiderata (g/dL) – albuminemia attuale (g/dL)] x vol. plasmatico

Volume plasmatico = 0.8 dL x Kg peso corporeo

L'infusione di 25 g di albumina in soluzione al 25% (100 mL) aumenta il volume plasmatico di 400 mL circa a 2 ore dall'infusione.

Controllo dell'efficacia

Monitoraggio della Albuminemia.

Effetti indesiderati

Reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetti sul respiro e sulla frequenza cardiaca.

L'incidenza di reazioni anafilattiche è riportato essere del 0.099% con l'albumina.

L'infusione rapida di albumina (20-50 mL/minuto) può produrre una rapida caduta della pressione arteriosa media, fino al collasso e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, l'impiego di soluzioni concentrate di albumina può indurre uno scompenso cardiaco congestizio.

14.2 IMMUNOGLOBULINE

Le immunoglobuline sono registrate per un numero limitato di indicazioni, mentre nella pratica clinica vengono utilizzate in maniera molto più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dai dati di letteratura.

14.2.1 CARATTERISTICHE DEI PRODOTTI

Esistono in commercio numerosi preparati di Immunoglobuline e.v. (flaconi da 20-50-100-200 mL) con diverso contenuto in Immunoglobuline (5-10-50 g)

Esempio di composizione di preparato commerciale di Immunoglobuline umane normali (Ig e.v. da 50g/L).

1 mL di soluzione contiene:

- Immunoglobuline umane normali mg 50
- Proteine umane 50 g/L delle quali almeno il 95% è IgG
- Distribuzione delle sottoclassi di IgG
 - o IgG₁ 24,3 - 37,2 mg
 - o IgG₂ 12,4 - 22,1 mg
 - o IgG₃ 0,9 - 1,5 mg
 - o IgG₄ 0,1 - 0,5 mg
- Massimo contenuto di IgA 0,05 mg

14.2.2 INDICAZIONI

Indicazioni consolidate suddivise per patologia		
Patologia	Dosaggio / Durata somministrazione / Note	Grado di raccomandazione
Immunodeficienze primitive Immunodeficienza comune variabile Agammaglobulinemia X-recessiva Immunodeficienza grave combinata	Dose iniziale: 0,4-0,8 g/Kg Dose di mantenimento: 0,2-0,8 mg/Kg Frequenza somministrazione: ogni 2 – 4 settimane per ottenere livelli base di IgG di almeno 4 – 6 g/L	1A
Immunodeficienze secondarie in -Pazienti non trapiantati, sottoposti a chemioterapia o trattati con Rituximab -Neoplasie con deficit anticorpale -Ustioni estese -Grandi traumatismi -Enteropatie protidodisperdenti con ipogammaglobulinemia	Dosaggio: 0,2-0,4 g/Kg Frequenza somministrazione: ogni 3 – 4 settimane per ottenere livelli base di IgG di almeno 4 – 6 g/L	1A
Bambini HIV positivi con AIDS	Dosaggio: 0,2-0,4 g/Kg Frequenza somministrazione: ogni 3 – 4 settimane Profilassi di infezioni	2C+
Prematurità (neonato di basso peso alla nascita (1500 gr) o in presenza di gravi infezioni)	Dosaggio: 0,4-0,7 g/Kg in 1-7 somministrazioni	
Porpora Trombocitopenica Idiopatica, in pazienti sintomatici	Dosaggio: 0,8-1 g/Kg Frequenza somministrazione: al giorno 1 e ripetizione somministrazione entro 3 giorni <i>oppure</i> Dosaggio: 0,4 g/Kg Frequenza somministrazione: x 5 giorni	1A
Sindrome di Guillain Barré	Dosaggio: 0,4 g /Kg Frequenza somministrazione: x 3-7 giorni (Eventualmente in alternativa al plasma-exchange)	1A
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica	Dosaggio: 0,4 g/Kg Frequenza somministrazione: x 5 giorni (in alternativa al plasma-exchange) Eventualmente ripetuti ogni 4 settimane nel trattamento cronico	1A 2C
Malattia di Kawasaki	Dosaggio: 2g/Kg in dose unica in associazione con aspirina <i>oppure</i> Dosaggio: 1,6-2 g/Kg in dosi suddivise in 2-5 giorni in associazione con aspirina	1A
Trapianto di CSE	Dosaggio: 0,5 g/Kg ogni settimana da 7 giorni prima del trapianto fino a 3 mesi dopo trapianto; Se persiste deficit produzione anticorpale Dosaggio: 0,5 g/Kg ogni 4 settimane fino a documentata ricostituzione del sistema immunitario.	2C

Principali indicazioni riportate in letteratura, in cui l'uso routinario delle Ig NON è raccomandato		
Indicazioni	Dosaggio / Durata somministrazione / Note	Grado raccomandazione
Porpora post-trasfusionale	0,4g/Kg/die x 5 giorni nei pazienti gravi in alternativa al plasma-exchange	2C
Desensibilizzazione pre-trapianto renale	Eventualmente in associazione al plasma-exchange	2B
Malattia emolitica neonatale	Come intervento di seconda linea 0,5-1 g/Kg /die x 3 dosi	2C
Anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi	Come intervento di seconda linea 0,4g/Kg/die x 5 giorni	2C
Refrattarietà alla trasfusione con piastrine	Come intervento di seconda linea 0,4g/Kg/die x 5 giorni	2C
Trombocitopenia neonatale alloimmune	Come intervento di seconda linea 0,4g/Kg/die x 5 giorni	2C+
Malattie neurologiche quali: Miastenia gravis;	Come intervento di seconda linea 0,4g /Kg/die x 5 giorni	2C+
Sclerosi multipla		2C
Sindrome di Lambert Eaton;		2C+
Epilessia intrattabile dell'infanzia (comprese le sindromi di West, Lennox-Gastaut);		2C
Neuropatia multifocale motoria.		2C+
Neutropenia immunomediata		Se altri interventi sono risultati inefficaci, non tollerati o controindicati. 0,4g /Kg/die x 5 giorni
Aplasia pura serie rossa	Se documentata infezione Parvovirus B19 e grave anemia. 0,4g /Kg/mese	2C
Malattie Autoimmuni (LES, Vasculiti sistemiche ANCA-positive, Dermatomiosite, Polimiosite).	Come intervento di seconda linea 0,4g /Kg/die x 5 giorni	2C+

14.2.3 CONTROINDICAZIONI

Intolleranza alle immunoglobuline omologhe, specialmente nei casi di deficienza di IgA quando il paziente abbia sviluppato anticorpi anti-IgA.

Ipersensibilità ad uno qualsiasi dei componenti.

14.2.4 PRATICA INFUSIONALE

Dose media

Il dosaggio minimo è di 150 mg/Kg, quello standard di 400 mg/Kg/die per 4-5 giorni, oppure di 800–1000 mg/Kg/die per 2-3 giorni.

La dose e gli schemi posologici dipendono dall'indicazione. Nella terapia sostitutiva la dose deve essere personalizzata per ogni paziente in base alla farmacocinetica ed alla risposta clinica.

Controllo dell'efficacia

Valutazione risposta clinica. Dosaggio immunoglobuline.

Effetti indesiderati

Nel 5-15% delle infusioni, si possono osservare specialmente cefalea, nausea, vomito, flushing, brividi, mialgia, artralgia, neutropenia, insufficienza cardiaca congestiva in paziente affetto da polimiosite e dolore addominale. Occasionalmente si osservano reazioni anafilattiche, rarissimamente con pericolo di vita, costrizione toracica, pomfi. Molto rare sono meningite asettica, trombosi cerebrale, insufficienza renale e anemia emolitica.

14.3 EMODERIVATI ATTIVI IN EMOSTASI

Gli emoderivati attivi in emostasi si distinguono in:

- **Concentrati plasma-derivati:** derivano dalla lavorazione di pool di plasma ottenuti da migliaia di donatori. I singoli fattori della coagulazione vengono purificati dal plasma mediante varie metodiche di frazionamento dando origine a *prodotti con diverso grado di purezza*, espressa in termini di attività specifica per mg di proteina. Sono tutti sottoposti a metodiche di inattivazione virale
- **Fattori ricombinanti:** sono prodotti in colture cellulari grazie alle tecniche di ricombinazione genica. Si presentano in forma liofilizzata e sono stabili a temperatura ambiente consentendo il trattamento domiciliare. La stabilità dei prodotti ricostituiti permette inoltre l'utilizzo in infusione continua.

(Per la descrizione dettagliata delle caratteristiche degli emoderivati a derivazione plasmatica e ricombinanti si rimanda all'allegato B).

Le **indicazioni all'uso dei concentrati nelle varie coagulopatie congenite ed acquisite** secondo le raccomandazioni di esperti dell'Associazione Italiana Centri Emofilia sono state pubblicate precedentemente e recentemente aggiornate.

Check-list pre-infusionale per il clinico

La somministrazione di emoderivati deve essere sempre preceduta dalle seguenti valutazioni:

- Quale miglioramento nelle condizioni del paziente intendo ottenere?
- Quali sono i rischi di trasmettere un agente infettivo con i prodotti disponibili?
- I benefici per questo particolare paziente superano i rischi?
- Il quadro clinico osservato è attribuibile ad un problema risolvibile con l'emoderivato richiesto?
- Ci sono altri trattamenti che dovrei fare prima di iniziare l'infusione?
- Quali sono i rischi di trasmettere un agente infettivo con i prodotti disponibili?
- Quali sono le altre possibilità se l'emoderivato non è disponibile?
- Una persona competente monitorerà questo paziente e risponderà immediatamente in caso di reazione acuta?
- Ho registrato in cartella clinica la mia decisione di infondere, le ragioni per l'infusione e quanto richiesto dalle attuali procedure aziendali?
- Il paziente è stato informato chiaramente sui potenziali rischi e benefici della terapia infusionale nel proprio particolare caso?

Effetti collaterali

La somministrazione endovenosa di emoderivati può determinare effetti collaterali analoghi alla trasfusione di emocomponenti, per la descrizione dettagliata si rimanda al paragrafo 18.3.

14.3.1 CONCENTRATI DI FATTORE VIII CON O SENZA FATTORE DI VON WILLEBRAND**Prodotti disponibili in commercio:**

PLASMADERIVATI	RICOMBINANTI
Alphanate (Grifols) Beriate P (CSL Behring) EMOCLOT (Kedrion) Fanhdi (Grifols) Octanate (Octapharma) Haemate P (CSL Behring) Haemoctin (Biotest) Talate (Baxter) Wilate (Octapharma)	Recombinate rAHF (Baxter) Octocog alfa Kogenate Bayer (Bayer) Octocog alfa Helixate NexGen (CSL Behring) Octocog alfa Advate rAHF (Baxter) Octocog alfa ReFacto AF (Pfizer) Moroctocog alfa

Indicazioni

In pazienti con emofilia A e con malattia di von Willebrand (vWD). (Utilizzare prodotti contenenti fattore di von Willebrand e Fattore VIII).

Controindicazioni

Ipersensibilità al farmaco

Check-list pre-infusionale per il clinico

Una richiesta di concentrati di FVIII deve sempre essere preceduta dalle seguenti valutazioni:

- E' stata fatta una diagnosi di EMOFILIA A o di vWD prima di infondere?
- E' stato eseguito il dosaggio del FVIII per determinare il livello di gravità del paziente:
 - o emofilia A grave= FVIII<1%;
 - o moderata= 1-5%
 - o lieve= 6-30%
- E' stato eseguito il dosaggio dell'inibitore del FVIII per escludere la sua presenza?
- E' stato eseguito il dosaggio del vWF per escludere una diagnosi di vWD?

Per quanto riguarda la produzione dei concentrati a derivazione plasmatica, dopo iniziale separazione dal plasma per crioprecipitazione, il FVIII viene ulteriormente purificato utilizzando diversi metodi (precipitazione, cromatografia a scambio ionico). Successivamente, i preparati vengono sottoposti a procedure di inattivazione virale, quali: pasteurizzazione, calore secco, calore umido, miscele di solvente/detergente. Inoltre, nella preparazione di alcuni prodotti vengono utilizzate anche metodiche di esclusione virale, quali: ultrafiltrazione o nanofiltrazione. Fatta eccezione per i prodotti sottoposti a pasteurizzazione, tutti i concentrati attualmente disponibili in commercio utilizzano almeno due metodiche di inattivazione/esclusione virale: solvente/detergente e calore secco/umido o nanofiltrazione.

I **concentrati** contenenti FVIII ricombinante ottenuti in vitro vengono purificati in modo che il prodotto finale non contenga vWF e solo minime tracce di contaminanti, derivanti dalle cellule e dal mezzo di coltura in cui il FVIII è sintetizzato. Nei prodotti di seconda e terza generazione sono state eliminate le proteine di origine umana e animale nella formulazione finale del prodotto e nel processo di sintesi e purificazione, fino ad eliminare, nei prodotti di ultima generazione anche i MoAb di origine murina (utilizzati per la purificazione mediante cromatografia per immunoaffinità) sostituiti, da ligandi sintetici. Con la sola eccezione del Recombinate® (prodotto ricombinante di prima generazione, stabilizzato mediante aggiunta di albumina umana), la stabilizzazione del FVIII nel prodotto finito viene ottenuta mediante aggiunta di saccarosio o trealosio.

Dosi e somministrazioni

Patologia	Dose	Frequenza
Emofilia A	10-15UI/Kg nelle emorragie lievi 20-50UI/Kg nelle emorragie gravi e negli interventi di chirurgia maggiore,	ogni 12-24 ore.
vWD	40-60UI/Kg	una volta al giorno

Valutazione di efficacia

Valutare i livelli di FVIII (emofilia A), vWF e FVIII (vWD) prima e dopo la somministrazione del concentrato.

14.4 CONCENTRATI DI FATTORE IX**Prodotti disponibili in commercio:**

Plasmaderivati	Ricombinanti
Aimafix (Kedrion) AlphaNine (Grifols) FIXNOVE (Baxter) Haemobionine (Biotest) Octanine (Octapharma) Mononine (CSL Behring)	BeneFIX (Pfizer) Nonacog alfa

Indicazioni

Emofilia B.

Controindicazioni

Ipersensibilità al farmaco

Check-list pre-infusione per il clinico

Una richiesta di concentrati di FIX deve sempre essere preceduta dalle seguenti valutazioni:

- ✓ E' stata fatta una diagnosi di EMOFILIA B prima di infondere?
- ✓ E' stato eseguito il dosaggio del FIX per determinare il livello di gravità del paziente: emofilia B grave=FVIII<1%; moderata= 1-5%; lieve= 6-30%?
- ✓ E' stato eseguito il dosaggio dell'inibitore del FIX per escludere la sua presenza?

I **concentrati plasma derivati contenenti FIX** sono prodotti dal sopranatante del crioprecipitato, sottoposto a successive e ripetute fasi di purificazione.

Vi è un unico **concentrato contenente FIX ricombinante** in commercio, BeneFIX® (Pfizer), che viene prodotto in vitro e successivamente purificato. Nella formulazione finale il FIX è stabilizzato mediante aggiunta di saccarosio.

Dosi e somministrazioni

Patologia	Dose	Frequenza
Emorragie lievi	15-30UI/Kg	una volta al giorno
Emorragie gravi e negli interventi di chirurgia maggiore	30-60UI/Kg	una volta al giorno

Valutazione di efficacia

Valutare i livelli di FIX prima e dopo la somministrazione del concentrato

Effetti collaterali

Tutti quelli legati alla somministrazione di emoderivati per via endovenosa

14.5 CONCENTRATI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO, FATTORE VII RICOMBINANTE, CONCENTRATI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATI

Prodotti disponibili in commercio:

COMPLESSO PROTROMBINICO	COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO	FVII
UMAN COMPLEX® (Kedrion) Protromplex TIM 3® (Baxter) Confidex®(CSL Behring) Pronativ® (Octapharma)	FEIBA TIM 3 (Baxter)	NOVOSEVEN (Novo Nordisk)

INDICAZIONI	Grado Raccomandazione
Pazienti con difetti congeniti di Fattore II, VII e X.	2C
Pazienti con difetti acquisiti di Fattore II, VII, IX e X da eccessiva somministrazione di farmaci anticoagulanti orali (Prothromplex Tim 3, Human Complex).	2C 2C+
Trattamento e prevenzione degli episodi emorragici in pazienti con inibitori del FVIII (emofilia A) ed altri fattori della coagulazione: in questo caso vengono utilizzati i concentrati del CP attivati (FEIBA) e fattore VII attivato (NOVOSEVEN).	2C
Pazienti con Trombastenia di Glanzmann refrattari alla trasfusione di piastrine (NOVOSEVEN).	
Nelle altre condizioni cliniche di emorragia grave refrattaria a qualsiasi trattamento, vanno sempre valutati i rapporti rischio-beneficio e costo-efficacia.	

Controindicazioni

Ipersensibilità al farmaco

Check-list pre-infusionale per il clinico

Una richiesta di concentrati di complesso protrombinico (CP) deve sempre essere preceduta dalle seguenti valutazioni:

- E' stata fatta una diagnosi di difetto congenito o acquisito dei fattori II, VII, IX e X (FII, FVII; FI; FX) prima di infondere?
- E' stato eseguito il dosaggio dei fattori II, VII, IX e X per determinare il livello di gravità del paziente?
- Si tratta di una forma congenita oppure acquisita?
 - a. Nel caso si escluda una forma congenita, si tratta di epatopatia grave oppure di uso di farmaci?
 - b. Nel caso si escluda una epatopatia grave, il paziente fa uso di anticoagulanti orali?

Dosi e somministrazioni

Variano a seconda del difetto congenito ed acquisito poiché è variabile la vita media di FII (48 ore), FVII (3-6 ore), di IX (24 ore), X (36 ore).

Patologia	Dose	Frequenza
Emofilici con inibitore	60-80 UI/Kg FEIBA	8-12 ore
	60-90 µg/Kg NOVOSEVEN	3-6 ore

Valutazione d'efficacia

Valutare i livelli di PT prima e dopo la somministrazione del concentrato nelle forme acquisite. Valutare i livelli di fattore II e X carente nelle forme congenite

Effetti collaterali

NOVOSEVEN: L'utilizzo in condizioni cliniche diverse da quelle indicate ha indotto in alcuni pazienti la comparsa di episodi trombotici.

14.6 ALTRI CONCENTRATI DI FATTORI DELLA COAGULAZIONE PER MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC) RARE

Prodotti disponibili in commercio:

Prodotto	Principio	Indicazione
CONFIDEX (CSL Behring)	FVII, II, IX e X, PC e PS	deficit congenito combinato dei fattori vitamina K-dipendenti
Fibrogammin P (CSL Behring)	F XIII	deficit congenito, ereditario di FXIII
Haemocomplettan (CSL Behring)	Fibrinogeno	deficit congenito, ereditario di fibrinogeno
HEMOLEVEN (LFB) *	FXI	deficit congenito, ereditario di FXI
WILFACTIN (LFB, distribuito da Kedrion)	vWF	vWD
PROVERTIN-UM® (Baxter)		deficit congenito, ereditario di FVII
NovoSeven® (Novo Nordisk)	FVIIa	deficit congenito, ereditario di FVII

L'incidenza di alcune malattie rare della coagulazione (MEC) è estremamente bassa (1:500.000 – 1:1.000.000) nella popolazione generale, in particolare nei paesi occidentali. Per tale motivo, l'impegno dell'industria farmaceutica nello sviluppo di concentrati specifici per il trattamento di tali patologie è stato meno intenso. Alcuni farmaci sono disponibili per importazione diretta, previa autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e possono essere utilizzati sotto la responsabilità del medico prescrittore.

Controindicazioni

Ipersensibilità al farmaco

Check-list pre-infusionale per il clinico

Una richiesta di concentrati di Fibrinogeno o FXIII deve sempre essere preceduta dalle seguenti valutazioni:

- E' stata fatta una diagnosi di coagulopatia congenita rara prima di infondere?
- E' stato eseguito il dosaggio del Fibrinogeno, FXIII per determinare il livello di gravità del paziente?
- E' stato eseguito il dosaggio dell'inibitore del fattore carente per escludere la sua presenza?

Dosi e somministrazioni

Variano a seconda del difetto congenito ed acquisito poiché è variabile la vita media di Fibrinogeno (48-72 ore) e di FXIII (11-14giorni).

Valutazione di efficacia

Valutare i livelli di fibrinogeno o F XIII prima e dopo la somministrazione del concentrato.

14.6.1 CONCENTRATI DI ANTITROMBINA

L'antitrombina è un inibitore fisiologico delle proteasi seriniche della coagulazione, in particolare della trombina e del FX attivato (FXa).

Indicazioni	Grado di raccomandazione
In pazienti con deficit congenito di antitrombina: - Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni di rischio clinico (specialmente in caso di interventi chirurgici o durante il periodo del parto), in associazione con eparina quando indicato - Prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione a eparina, quando indicato.	2C
In pazienti con deficit acquisito di antitrombina: CID associata a sepsi grave, politrauma, ustioni, gravidanza	2C+

Controindicazioni

Ipersensibilità al farmaco.

Check-list pre-infusionale per il clinico

Una richiesta di concentrati di antitrombina deve sempre essere preceduta dalle seguenti valutazioni:

- E' stata fatta una diagnosi della coagulopatia prima di infondere?
- Quali sono le specifiche indicazioni per l'infusione di concentrati di antitrombina per questo particolare paziente dal punto di vista sia clinico sia laboratoristico?

Prodotti	Forme Farmaceutiche
<i>Anbinex</i> (Grifols)	1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.
<i>Antitrombina III Immuno</i>	1.500U/30mL, 1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.
<i>AT III Kedrion</i>	2.000U/40mL, 1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.
<i>Atenativ</i> (Octapharma)	1.500U/30mL, 1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.
<i>Kybernin P</i> (Behring)	1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.

Dosi e somministrazioni

La dose iniziale usuale è di 30-50 UI /Kg. Poi, la dose e la frequenza, così come la durata del trattamento, devono essere regolate sulla base della situazione clinica, con particolare riguardo a eventi tromboembolici, ai fattori di rischio clinico per trombosi e agli accertamenti di laboratorio (vedi sotto).

Valutazione di efficacia

1 "Unità Internazionale (UI)" di attività di antitrombina è equivalente alla quantità di antitrombina presente in 1 mL di plasma umano normale. Il calcolo della dose di antitrombina richiesta si basa sull'osservazione empirica che 1 UI di antitrombina per Kg di peso corporeo aumenta l'attività dell'antitrombina plasmatica di circa 1,5%. L'attività dell'antitrombina dovrebbe essere mantenuta sopra l'80% per tutta la durata del trattamento, eccetto che le caratteristiche cliniche non indichino un diverso livello effettivo. Il dosaggio deve essere individuato e controllato sulla base delle determinazioni dell'attività antitrombinica in laboratorio, che dovrebbero essere eseguite almeno due volte al giorno fino a che il paziente si sia stabilizzato, e poi una volta al giorno, preferibilmente immediatamente prima della successiva infusione.

Effetti collaterali

Nausea, vampate, mal di testa; raramente reazioni allergiche o febbre

Interazioni

Eparina: l'effetto dell'antitrombina è fortemente potenziato dall'eparina. La sostituzione di antitrombina durante la somministrazione di eparina in dosi terapeutiche aumenta il rischio emorragico. L'emivita dell'antitrombina può essere considerevolmente ridotta da un concomitante trattamento con eparina a causa di un accelerato turnover dell'antitrombina. Quindi, la contemporanea somministrazione di eparina e antitrombina in pazienti con aumentato rischio di sanguinamento deve essere controllata clinicamente e in laboratorio.

14.6.2 CONCENTRATI DI PROTEINA C

La Proteina C è un inibitore fisiologico del FV attivato (FVa) e del FVIII attivato (FVIIIa).

Indicazioni

In pazienti con grave deficit congenito di proteina C:

- Porpora fulminante e necrosi cutanea indotta dagli anticoagulanti orali
- Profilassi a breve termine, in presenza di una o più delle seguenti condizioni: imminenti interventi chirurgici o terapia invasiva; all'inizio della terapia anticoagulante orale; nei casi in cui la terapia anticoagulante orale da sola non sia sufficiente o non sia possibile.

Controindicazioni

Ipersensibilità verso uno o più dei componenti o all'eparina, eccetto per il controllo di complicanze trombotiche a rischio per la vita.

Check-list pre-infusione per il clinico

Una richiesta di concentrati di Proteina C deve sempre essere preceduta dalle seguenti valutazioni:

- E' stata fatta una diagnosi della coagulopatia prima di infondere?
- Quali sono le specifiche indicazioni per l'infusione di concentrati di Proteina C per questo particolare paziente dal punto di vista sia clinico sia laboratoristico?

Prodotti disponibili e caratteristiche

Prodotti	Forme Farmaceutiche
<i>Ceprothin (Baxter)</i>	1.000 U/10 mL, 500 U/5 mL soluz. iniett.

Dosi e somministrazioni

Si raccomanda una dose iniziale di 60-80 UI/Kg. Il dosaggio successivo deve essere determinato sulla base di misurazioni di laboratorio dell'attività della proteina C (vedi sotto). Si ricorda che l'emivita della proteina C può essere drasticamente ridotta in alcune condizioni cliniche quali la trombosi acuta con porpora fulminante e necrosi cutanea.

Valutazione di efficacia

Si raccomanda di raggiungere inizialmente un'attività della proteina C del 100%. Tale attività deve essere mantenuta al di sopra del 25% per tutta la durata del trattamento. Si raccomanda la misurazione dell'attività plasmatica della proteina C con metodi cromogenici. In caso di un evento trombotico acuto, il dosaggio deve essere eseguito ogni 6 ore fino a stabilizzazione raggiunta, e successivamente 2 volte al giorno e sempre subito prima dell'iniezione successiva.

Effetti collaterali

Segnalati febbre, aritmie, sanguinamenti e trombosi; di rado reazioni allergiche.

Interazioni

Anticoagulanti orali: la proteina C è una proteina plasmatica vitamina K dipendente con un'emivita più breve rispetto alla maggior parte delle proteine vitamina K dipendenti (Fattori II, IX e X). Nella fase iniziale del trattamento con anticoagulanti orali, l'attività della proteina C viene soppressa più rapidamente di quella dei fattori procoagulanti. Per tale ragione, quando il paziente passa al trattamento con anticoagulanti orali, è necessario proseguire la terapia sostitutiva a base di proteina C fino al raggiungimento di un livello di anticoagulazione stabile. Sebbene la necrosi cutanea indotta da warfarin possa verificarsi in qualsiasi paziente durante le fasi iniziali della terapia anticoagulante orale, i soggetti con deficit congenito di proteina C sono particolarmente a rischio.

15. FARMACI EMOSTATICI SISTEMICI E TOPICI

15.1 ACIDO TRANEXAMICO

Derivato sintetico dell'aminoacido lisina, l'acido tranexamico forma un legame reversibile al plasminogeno inibendo il suo legame alla fibrina e quindi l'attivazione a plasmina.

Indicazioni emostatiche ai farmaci antifibrinolitici	Grado raccomandazione
Menorragia primaria	A
Emorragia del tratto gastroenterico superiore	A
Prostatectomia transuretrale ed emorragie delle basse vie urinarie	A
Estrazioni dentarie nelle malattie emorragiche congenite	A
Emorragia associata a piastrinopenia	B

Controindicazioni

Gli antifibrinolitici sono controindicati nei pazienti con emorragie dalle vie urinarie superiori per il rischio della formazione di coaguli ostruenti nell'uretere, e nei pazienti con emorragia subaracnoidea perché possono determinare vasospasmo e ictus ischemico. Inoltre, sono controindicati nell'insufficienza renale grave e devono essere usati con prudenza in gravidanza.

L'assunzione cronica di acido tranexamico in pazienti dopo intervento chirurgico o in caso di pregressa storia trombotica va accuratamente valutata considerando il rischio trombotico.

Si precisa che per i prodotti sotto riportati viene definito il grado di raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio.

Prodotti disponibili e caratteristiche

Prodotti	Forme Farmaceutiche
Acido Tranexamico (Bioindustria Lim)	500 mg/5 mL soluz. os im ev 5 f. 5 mL
Acido Tranexamico (Doc Generici)	500 mg/5 mL soluz. os im ev locale 5 f. 5 mL
Quixil (Omrix Biopharmaceutical-B)	Locale, uso topico, spray 2 fl 1mL, 2 mL, 5 mL con applicatore
Tranex (Malesci)	250 mg 30 cps, 500 mg 30 cps 500 mg/5 mL soluz. os im ev 6 f. 5 mL
Ugurol (Rottaphaem)	250 mg 30 cps 500 mg/5 mL soluz. os im ev 5 f. 5 mL

Dosi e somministrazioni

Indicazione	Dose	Frequenza
<i>Per via orale*</i>	15-25 mg/Kg	2-3 volte al giorno
<i>Per iniezione endovenosa lenta</i>	0,5-1 g	3 volte al giorno
<i>Per uso topico (sciacqui)</i>	1 g	ogni 6 ore

*per la menorragia = 1 g (dose massima giornaliera 4 g), 3 volte al giorno fino a 4 giorni.

Valutazione di efficacia

Solo clinica: riduzione/cessazione delle emorragie.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali sono dose-dipendenti e di solito coinvolgono il tratto gastrointestinale (nausea, vomito, dolore addominale, diarrea). Sono stati riportati alcuni casi di trombosi, ma il rischio tromboembolico associato all'uso di questi farmaci non è chiaramente definito.

15.2 DESMOPRESSINA (DDAVP)

Analogo dell'ormone antidiuretico vasopressina, causa un aumento transitorio dei livelli plasmatici di FVIII e vWF per mobilizzazione dai siti di deposito intracellulari piastrinici ed endoteliali.

Indicazioni

L'effetto anti-emorragico della DDAVP è stato sfruttato specificamente per il trattamento dei pazienti con emofilia A lieve e vWD di tipo I, IIA, IIM, IIN ed, in modo aspecifico, per la terapia di altre malattie emorragiche congenite ed acquisite. In questo secondo caso, l'effetto emostatico è principalmente ottenuto dalla comparsa nel plasma di concentrazioni sopranormali e multimeri ad elevato peso molecolare di vWF e favoriscono l'adesione piastrinica al subendotelio vascolare. La somministrazione a pazienti con vWD può essere utilizzata previa infusione test in cui si valuti la risposta biologica al farmaco.

Le indicazioni all'uso della DDAVP sono riportate in tabella:

INDICAZIONI	Grado Raccomandazione
Emofilia A lieve	B
vWD tipo I, IIA, IIM, IIN	B
Difetti congeniti della funzione piastrinica	C
Uremia	C
Cirrosi	C
Emorragia indotta da farmaci (es. aspirina, ticlopidina)	C

Controindicazioni

Insufficienza cardiaca e altre condizioni trattate con diuretici; polidipsia psicogena e polidipsia nella dipendenza da alcool. Non efficace per pazienti con malattia di von Willebrand di tipo III, non indicato per pazienti con malattia di von Willebrand di tipo IIB a causa della frequente comparsa di piastrinopenia transitoria.

Prodotti disponibili e caratteristiche

Farmaco	Forme Farmaceutiche
<i>Emosint</i>	20 mcg/mL soluz. iniett. 10 f 1 mL 4 mcg/0,5 mL soluz. Iniett. 10 f
<i>Minirin</i>	0,1 mg/mL gocce nasali 2,5 mL 0,1 mg 30 cpr, 0,2 mg 30 cpr 4 mcg/ mL soluz. iniett. 10 f 50 mg/mL spray nasale 2,5 mL

Dosi e somministrazioni

Il dosaggio ottimale di DDAVP è 0,3 g/Kg per via i.v. oppure s.c. e 300 g negli adulti e 150 g nei bambini per via endonasale.

Valutazione di efficacia

Il picco di concentrazione plasmatica di FVIII e vWF si ottiene circa 30-90 minuti dopo la somministrazione e questo dosaggio può essere ripetuto a intervalli di 12-24 ore fino ad un massimo di 3-4 giorni.

Effetti collaterali

Effetti collaterali frequenti del farmaco sono l'arrossamento del volto e la cefalea. Inoltre, a causa del suo potente effetto antidiuretico, la desmopressina può causare ritenzione idrica e iponatriemia. Nei pazienti che ricevono più di una dose, la concentrazione di sodio e il bilancio idrico devono essere controllati. Più gravi ma segnalate solo occasionalmente sono le trombosi arteriose, fra le quali l'infarto miocardico e l'ictus ischemico cerebrale.

15.3 APROTININA ED ESTROGENI CONIUGATI

Aprotinina, per uso orale o parenterale, non è disponibile in Italia, per il presunto rischio di trasmissione dell'agente responsabile della encefalopatia spongiforme bovina.

Estrogeni coniugati, in Italia hanno indicazione solo per la terapia ormonale sostitutiva.

16. EMOCOMPONENTI AD USO NON TRASFUSIONALE

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale comprendono:

Emocomponente	Metodo preparazione	Caratteristiche
CP *	Preparato da sangue anticoagulato (ACD, CPD, Na Citrato) mediante isolamento e risospensione delle piastrine in plasma. Può essere prodotto da: <ul style="list-style-type: none"> - Struttura Trasfusionale (da donazioni autologhe o allogeniche) - Strutture Sanitarie pubbliche o private autorizzate dal Servizio Trasfusionale (da prelievi autologhi mediante l'utilizzo di dispositivi medici dedicati e certificati) 	Piastrine $\geq 1 \times 10^6 /\mu\text{l} \pm 20\%$ Può essere usato fresco (entro 6 ore dal prelievo) o congelato (conservato come plasma fresco congelato). La quantità di leucociti presenti è in funzione della metodica adottata per la preparazione. La sterilità del prodotto garantita da adeguata convalida del processo di produzione.
Gel piastrinico*	Ottenuto mediante attivazione del CP	Può essere usato fresco o congelato
CP – collirio*	Sovranatante ottenuto mediante congelamento/scongelo e centrifugazione del CP diluito con soluzione fisiologica o salina bilanciata.	Soluzione fisiologica o salina bilanciata $\geq 30\%$ del surnatante. Può essere usato fresco o congelato. Il prodotto deve risultare negativo ai controlli di sterilità prima del confezionamento. Il confezionamento in monodosi viene eseguito a circuito chiuso.
Collirio di siero autologo	Siero ottenuto da sangue intero coagulato diluito con soluzione fisiologica o salina bilanciata.	Soluzione fisiologica o salina bilanciata $\geq 30\%$ del siero. Può essere usato fresco o congelato Il prodotto deve risultare negativo ai controlli di sterilità prima del confezionamento. Il confezionamento in monodosi deve essere eseguito a circuito chiuso.
Colle di fibrina (CDF)	Disponibile come prodotto commerciale derivante da pool di plasma inattivato, oppure prodotte da sangue intero o plasma (autologo o omologo) con protocolli manuali o automatizzati.	Soluzioni di fibrinogeno, trombina, aprotinina e altre proteine plasmatiche umane, che agiscono formando un deposito di fibrina in sede di emorragie cutanee o mucose.

*Il CP può essere prodotto da:

- Struttura Trasfusionale (da donazioni sia autologhe che allogeniche)
- Strutture Sanitarie pubbliche o private autorizzate dal Servizio Trasfusionale (soltanto da prelievi autologhi mediante l'utilizzo di dispositivi medici dedicati)

16.1 PRODOTTI DISPONIBILI E CARATTERISTICHE

Emocomponente	Prodotti	Forme farmaceutiche disponibili
Colla di fibrina	<i>Beriplast P Combi-Set (Behring)</i>	0,5 mL, 1 mL, 3 mL polvere, solvente e set di applicazione
	<i>Tissuecol (Baxter)</i>	0,5 mL, 1 mL, 2 mL, 5 mL adesivo tissutale
CP Gel piastrinico Collirio	Preparati da Strutture Trasfusionali o Strutture Sanitarie pubbliche o private autorizzate dal Servizio Trasfusionale	

Indicazioni

Specialità	Preparato	Indicazione	Grado Raccomandazione
VULNOLOGIA	CP-Gel	Trattamento ulcera diabetica	1B
		Trattamento ulcere croniche e ferite difficili	1C
ORTOPEDIA	CP-Gel	Trattamento infiltrativo delle epicondiliti	1B
		Trattamento delle lesioni della cuffia dei rotatori	2B
		Trattamento delle lesioni del legamento crociato anteriore	2B
		Trattamento delle lesioni del tendine di Achille	2C
		Altre patologie osteo-muscolari ligamentose	2C
ODONTOIATRIA- CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE	CP-gel	Trattamento del rialzo del seno mascellare	2B
		Altre patologie odontoiatriche	2B
OCULISTICA	CP-collirio	Ustioni della superficie oculare	2B
		Ulcere corneali	2B
	Collirio di siero autologo	“Sindrome dell’occhio secco”	2C
CHIRURGIA	Colla di fibrina	Trattamento di supporto per contenere il consumo intraoperatorio*	2C
DERMATOLOGIA	Colla di fibrina	Ulcere trofiche, piaghe da decubito, superfici abrase o ustionate	B

*In cardiocirurgia l’impiego della CDF è stato suggerito limitatamente agli interventi a più alto rischio (es: rottura della parete esterna del ventricolo sinistro e dissezione aortica) a causa delle possibili complicanze associate al suo impiego.

17. EMOVIGILANZA

Per emovigilanza si intende un sistema di sorveglianza basato sulla raccolta continua e standardizzata di dati e sulla loro analisi, per monitorare tutti gli eventi inattesi o indesiderati riferibili alla donazione o alla trasfusione di sangue, compresi gli errori trasfusionali.

L'emovigilanza include inoltre dati sulla prevalenza e l'incidenza dei marcatori virali nei donatori e sul numero dei pazienti e degli emocomponenti trasfusi.

17.1 RIFERIMENTI LEGISLATIVI

DECRETO LEGISLATIVO 20 dicembre 2007, n. 261 Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. (GU n. 19 del 23-1-2008)

Capo V - Emovigilanza

Art. 12 Tracciabilità

Art. 13 Notifica di incidenti e di reazioni indesiderate gravi

DECRETO DEL MINISTRO DELLA SALUTE 3 marzo 2005 “Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti”. Gazz. Uff. 13 aprile 2005, n. 85.

Art. 12 Sicurezza trasfusionale.

Art. 15 Tracciabilità della trasfusione.

Art. 17 Unità non utilizzate.

DECRETO LEGISLATIVO 9 Novembre 2007 , n. 207 Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi.

Alcune definizioni riportate dal decreto:

- Rintracciabilità: la possibilità di ripercorrere il percorso di ciascuna unità di sangue o di emocomponente da esso derivato dal donatore alla sua destinazione finale, sia che si tratti di un ricevente, di un produttore di medicinali o della sua eliminazione, e viceversa;
- Centro notificante: il centro ematologico, la banca del sangue di un ospedale o le strutture in cui si effettua una trasfusione, che notifica effetti indesiderati gravi e/o incidenti gravi all'autorità competente;
- Ricevente: la persona che ha ricevuto una trasfusione di sangue o di emocomponenti;
- Consegna: la fornitura di sangue o di emocomponenti da parte di un centro ematologico o della banca del sangue di un ospedale per la sua trasfusione ad un ricevente;
- Imputabilità: la probabilità che un grave effetto indesiderato in un ricevente possa essere attribuito al sangue o all'emocomponente trasfuso o che un grave effetto indesiderato in un donatore possa essere attribuito al processo di donazione;
- Strutture: ospedali, cliniche, produttori e istituti di ricerca biomedica cui possono essere consegnati sangue o emocomponenti.

L'emovigilanza si fonda essenzialmente sulla rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti, resa possibile da accurate procedure di identificazione, alla tenuta di registri e ad un adeguato sistema di etichettatura

Prerequisiti fondamentali di un sistema di Emovigilanza sono la collaborazione tra Servizio Trasfusionale e Reparto, l'omogeneità della raccolta dati e primariamente la tracciabilità degli emocomponenti, intesa come capacità di identificare i pazienti che hanno ricevuto una trasfusione e di poter risalire ai donatori coinvolti.

Il SIMT esegue tutti gli esami immunoematologici pretrasfusionali utilizzando tecniche affidabili e convalidate ed adottando sistemi di sicurezza nella determinazione del gruppo sanguigno, come prescritto dal Decreto 3 marzo 2005. Inoltre per assicurare la tracciabilità della trasfusione:

- Provvede alla prenotazione ed all'assegnazione informatica dell'unità compatibile al paziente cui l'unità è destinata;
- Accompagna le unità assegnate con un modulo di trasfusione recante i dati del ricevente cui la trasfusione è destinata;
- Richiede la notifica dal reparto dell'avvenuta trasfusione e di eventuali reazioni avverse da parte del

medico utilizzatore della terapia stessa;

- Si assicura che:
 - Qualora l'unità di sangue o di emocomponente richiesta non venga utilizzata, il richiedente provveda alla restituzione della stessa al SIMT nel più breve tempo possibile;
 - L'unità restituita sia accompagnata da una documentazione attestante la sua integrità e l'osservanza dei protocolli stabiliti relativamente alla sua conservazione e trasporto.

In caso di reazione trasfusionale, il medico del reparto, dove la trasfusione è stata eseguita, ha l'obbligo di restituire compilato il modulo di segnalazione delle reazioni trasfusionali, accompagnato, se del caso, dalla sacca di emocomponente e da prelievi di sangue del paziente per eventuali esami di controllo.

Le Reazioni Trasfusionali vengono registrate nel Sistema Informatico di gestione trasfusionale in cui vengono inserite tutte le informazioni raccolte dal reparto ed indispensabili per la registrazione e classificazione della reazione:

- Data di comunicazione dal reparto
- Medico di reparto che ha fatto la segnalazione
- Indicazione trasfusionale
- Diagnosi (diagnosi e tipologia di intervento che ha indotto la richiesta trasfusionale)
- Luogo, Tempo di insorgenza e Gravità della reazione
- Condizioni pre-esistenti (anamnesi trasfusionale)
- Dati clinici rilevanti (in cui il medico può descrivere un quadro generale della situazione)
- Segni vitali, pre e post trasfusione (es. pressione, polso, temperatura)
- Sintomi presentati dal paziente
- Trattamenti farmacologici eventualmente eseguiti in reparto

Queste informazioni vengono successivamente completate da parte del SIMT con:

- Data di presa in carico della segnalazione
- Operatore del trasfusionale che riceve la segnalazione
- Numero progressivo annuale di sospetta reazione
- Imputabilità (grado di correlazione della reazione con la trasfusione: esclusa, improbabile, probabile, certa)
- Se si tratta di eventuale Errore trasfusionale
- Data di chiusura
- Opzioni da considerare in occasione delle successive trasfusioni (tabella con scelta multipla)
- Conclusioni sul tipo di Reazione, con imputabilità, unità coinvolte incluse note a testo libero per eventuale migliore caratterizzazione
- Operatore di chiusura
- La comunicazione all'ISS

Annualmente la Struttura Regionale di Coordinamento (SRC) recupera informaticamente tutte le segnalazioni dai Servizi trasfusionale della Regione e dopo elaborazione le inoltra, per l'inserimento nel Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA), al Centro Nazionale Sangue, che si occupa della rilevazione degli eventi avversi nei pazienti trasfusi nell'intero territorio nazionale.

SISTRA è il nuovo Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, istituito con Decreto del Ministero della Salute del 21/12/2007, e sviluppato come supporto strategico per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla legge 219/2005: "autosufficienza di sangue e derivati, sicurezza trasfusionale, livelli essenziali di assistenza uniformi e sviluppo della medicina trasfusionale".

Il flusso di dati è organizzato secondo livelli di competenza:

- Il referente dell'emovigilanza per la Struttura Trasfusionale ha il compito di raccogliere le segnalazioni sia interne che provenienti dalle unità di raccolta e di notificarle alla struttura regionale di coordinamento tramite il sistema gestionale trasfusionale se raddoppiato con il sistema nazionale (SISTRA) o, dove non presente, tramite il sistema nazionale (SISTRA).
- Il referente regionale della SRC ha il compito di verificare e validare la qualità delle informazioni trasmesse dalle strutture trasfusionali e provvedere all'inoltro al CNS delle segnalazioni estratte dal sistema informativo regionale.
- Il referente nazionale del CNS ha il compito di monitoraggio continuo del sistema nazionale di emovigilanza attraverso la consultazione delle singole schede di notifica e attraverso l'elaborazione di dati aggregati a livello nazionale, a partire dalle notifiche validate dalle strutture regionali di coordinamento.

Tutte le strutture trasfusionali presenti sul territorio nazionale e registrate al sistema possono accedere a SISTRA.

Nella macroarea dell'**EMOVIGILANZA** è possibile inserire le notifiche, modificarle, stampare i report annuali ed effettuare elaborazioni relativamente agli eventi avversi della propria struttura e riguardanti:

- Effetti Indesiderati sui Riceventi
- Sorveglianza epidemiologica dei donatori;
- Reazioni Indesiderate dei Donatori;
- Incidenti Gravi.
- Near Miss

Mentre nella macroarea delle **FUNZIONI DI SERVIZIO**, oltre alla gestione del proprio account, è possibile scaricare istruzioni e modulistica utile per la gestione delle segnalazioni.

In caso di eventi avversi gravi, che possano rappresentare un rischio per la vita del paziente, la notifica delle reazioni trasfusionali viene effettuata anche alla Direzione Sanitaria dell'Ente.

17.2 EVENTI TRASFUSIONALI AVVERSI

Gli eventi avversi da registrare nel percorso dell'Emovigilanza includono:

Incidente: Qualunque evento negativo collegato alla raccolta, al controllo, alla lavorazione, alla conservazione, alla distribuzione e all'assegnazione di sangue e di emocomponenti, che se grave, può, come estremo effetto, provocare la morte o determinare condizioni suscettibili di mettere in pericolo la vita o di produrre invalidità o incapacità del donatore o del paziente o che ne determina o prolunga l'ospedalizzazione o morbilità.

Evento evitato (Near miss): errore che ha la potenzialità di causare un evento avverso che non si verifica perché intercettato o perché non ha conseguenze dirette evidenziabili sul ricevente.

Evento sentinella: evento avverso di particolare gravità, potenzialmente indicativo di un serio malfunzionamento di un sistema, che può provocare grave danno al ricevente.

Errore: il fallimento nella pianificazione e/o nell'esecuzione di una sequenza di azioni (procedura o istruzione operativa) che determina il mancato raggiungimento dell'obiettivo desiderato.

Esempi di possibili errori durante il processo trasfusionale:

- Errata etichettatura campione
- Richiesta trasfusionale per paziente errato
- Richiesta emocomponente errato
- Errore di laboratorio su donatore
- Emocomponente per paziente errato
- Utilizzo non corretto deflussore
- Distribuzione emocomponente scaduto
- Trasfusione emocomponente scaduto
- Errore di laboratorio su paziente
- Errata etichettatura sacca
- Prelievo a paziente errato

17.3 COMPLICANZE / REAZIONI TRASFUSIONALI

Le complicanze/reazioni post-trasfusionali possono essere definite come effetti collaterali secondari alla somministrazione di emocomponenti/emoderivati, dove il rapporto causa-effetto viene ad essere dimostrato in modo certo e possono essere classificate sulla base di diversi criteri.

E' impossibile giudicare la **gravità di una reazione trasfusionale** dai sintomi di esordio perché, sia le reazioni lievi che quelle gravi si possono presentare all'inizio con gli stessi sintomi, quali ad es. febbre, brividi.

Tutte le reazioni trasfusionali dovrebbero quindi essere trattate come potenzialmente fatali finché l'osservazione clinica o i dati di laboratorio non stabiliscono che non lo sono.

A seconda di quando insorgono si dividono in:

- **IMMEDIATE:** I segni e sintomi appaiono durante o entro 1-2 ore dalla fine della trasfusione
- **RITARDATE:** I segni e sintomi possono non essere evidenti per giorni, mesi o addirittura anni dalla trasfusione, e sulla base del meccanismo implicato possono essere suddivise come rappresentate nella Tabella sottostante

Reazioni Trasfusionali

Immedie	
Immunologiche	Non immunologiche
Emolitiche	Contaminazione batterica
Febbrili non emolitiche	Sovraccarico circolatorio
Allergiche	Emolisi fisico/chimica
TRALI	Danni da conservazione
Shock Anafilattico	Iperkaliemia
Reazione anafilattoide	Ipocalcemia

Ritardate	
Immunologiche	Non immunologiche
Emolitiche ritardate	Emosiderosi
Alloimmunizzazione	Trasmissione malattie infettive virali
Porpora post-trasfusionale	Trasmissione malattie infettive batteriche
GvHD	Trasmissione malattie infettive parassitarie
Immunomodulazione	

Di seguito viene riportata una breve descrizione possibili reazioni trasfusionali suddivise sulla base di questa ulteriore classificazione:

- Infezioni trasmesse con la trasfusione (TTI)
- Complicanze immuni alla trasfusione (ICT)
- Complicanze cardiovascolari e metaboliche della trasfusione (CMCT)
- Complicanze della trasfusione in precedenza non segnalate (PUCT)

17.3.1 INFEZIONI TRASMESSE CON LA TRASFUSIONE (TTI)

AGENTI INFETTIVI	DEFINIZIONI
Infezioni virali (TTVI)	A seguito di indagini, il ricevente ha evidenza di infezione post- trasfusionale e nessuna evidenza clinica o di laboratorio di infezione prima della trasfusione e inoltre, almeno un componente ricevuto dal paziente è stato donato da un donatore con evidenza della stessa malattia oppure almeno un componente ricevuto dal paziente è stato dimostrato contaminato col virus
Infezioni batteriche (TTBI)	<p>Le TTBI dovrebbero essere clinicamente sospettate se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febbre $\geq 39^{\circ}$ C oppure aumento uguale od superiore a 2° C rispetto alla temperatura precedente la trasfusione e rigore. • Tachicardia uguale o superiore a 120 battiti/minuto o un aumento di 40 battiti rispetto alla frequenza precedente la trasfusione oppure aumento o diminuzione di 30 mm HG nella pressione arteriosa sistolica, entro quattro ore dall'inizio della trasfusione. <p>Possibile TTBI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • riscontro di batteri, con tecniche "approvate" (standardizzate) nel sangue trasfuso ma non nel sangue del ricevente • riscontro di batteri nel sangue del ricevente successivamente la trasfusione ma non nell'emocomponente trasfuso senza altre ragionevoli cause di emocolture positive <p>TTBI confermata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • riscontro dello stesso ceppo batterico nel sangue del paziente e nell'emocomponente con tecniche "approvate" (standardizzate)
Infezioni parassitarie (TTPI)	Dimostrazione dello stesso parassita nel sangue del ricevente o del donatore o di anticorpi specifici nel sangue del donatore

17.3.2 COMPLICANZE IMMUNIALLA TRASFUSIONE (ICT)

Complicazioni	Definizioni
Reazione trasfusionale emolitica (HTR)	L'HTR è sospettata clinicamente se uno o più di: <ul style="list-style-type: none"> - Febbre od una coorte di sintomi (inclusi dispnea, ipotensione, tachicardia, dolore all'ipocondrio o lombare) - Mancato aumento dell'Hb post-trasfusionale - Caduta del livello di Hb ($> 0 = 2$ g/dL in 24 ore) - Aumento delle LDH ($> 0 =$ al 50% nelle 24 ore) - Aumento della bilirubina, dell'emoglobinemia, diminuzione dell'aptoglobina sono presenti in associazione temporale con la trasfusione. L'HTR è confermata da: <ul style="list-style-type: none"> - Test di Coombs Diretto positivo - Prova di compatibilità positiva. Sono distinguibili due tipi di HTR: <ul style="list-style-type: none"> - HTR acuta: insorgenza entro 24 ore dalla trasfusione - HTR ritardata: insorgenza da uno a 28 giorni dopo la trasfusione.
Reazione febbrile non emolitica (FNHTR) (Disagio correlato alla trasfusione)	Uno o più di: <ul style="list-style-type: none"> - Febbre ($> 0 =$ a 38° o variazione $> 0 =$ a 1° rispetto al valore pretrasfusionale - Brividi - Sensazione di febbre - Rigor - Altri sintomi di disagio al di fuori dei punti durante o entro quattro ore seguenti la trasfusione senza altra causa come ad esempio HTR oppure TTBI
Danno polmonare acuto correlato alla trasfusione (TRALI)	La TRALI è da sospettare se sono presenti: <ul style="list-style-type: none"> - Distress respiratorio acuto - Infiltrazione polmonare bilaterale all'Rx torace - Insorgenza durante o entro le sei ore dalla fine della trasfusione - Nessuna evidenza di sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione Esistono due sottotipi la cui definizione non è necessaria per la diagnosi: <ul style="list-style-type: none"> - TRALI immune (mediata da anticorpi) che è confermata dal riscontro di anticorpi antileucociti (HLA e HNA) nel sangue del donatore o del paziente ed una corrispondente tipizzazione antigenica leucocitaria o un crossmatch granulocitario positivo - TRALI non immune (non mediata da anticorpi): nessun anticorpo antileucocitario determinabile da laboratorio di riferimento mediante tecniche accettabili
Malattia da trapianto verso l'ospite indotta dalla trasfusione (GvHD-TA)	Febbre, rash, disfunzione epatica, diarrea e citopenia nelle prime 6 settimane (dalla prima alla sesta) dopo la trasfusione senza altra causa apparente. La GvHD è confermata da una tipica biopsia GvHD e dall'analisi genetica che dimostrano chimerismo dei linfociti del paziente del donatore
Porpora post-trasfusionale (PTP)	Porpora e piastrinopenia entro dodici giorni seguenti la trasfusione. La PTP è confermata dal riscontro di anticorpi specifici antiplastrine (usualmente anti HPA-1A) nel ricevente ed da una corrispondente tipizzazione piastrinica antigenica del donatore o da un crossmatch piastrinico positivo
Reazione allergica	Uno o più di: <ul style="list-style-type: none"> - Rash - Dispnea allergica (stridore, cianosi, wheezing) - Angioedema - Prurito generalizzato - Orticaria. Senza ipotensione durante o nelle ventiquattro ore dalla trasfusione
Reazione anafilattoide	Reazione allergica con ipotensione (riduzione della pressione sistolica $> 0 = 30$ mm Hg) durante o entro ventiquattro ore dalla trasfusione
Shock anafilattico	Ipotensione intrattabile o shock con perdita di coscienza durante la trasfusione in assenza di altra causa
Alloimmunizzazione	Produzione di anticorpi anti HRC, HLA, HPA e HNA che non erano determinabili prima della trasfusione
Anemia emolitica autoimmune associata alla trasfusione (TA- AIHA)	Sintomi collegati all'emolisi (tachicardia, pallore, iperventilazione) in associazione temporale alla trasfusione. La TA-AIHA è confermata da una caduta del livello di Hb, da un test di Coombs Diretto positivo, da un Eluato che evidenzia un autoAb antieritrocitario che non era presente nel ricevente prima della trasfusione

17.3.3 COMPLICANZE CARDIOVASCOLARIE METABOLICHE DELLA TRASFUSIONE (CMCT)

Complicanze	Definizioni
Sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione (TACO)	Di stress respiratorio, tachicardia, aumento della pressione, tipici segni di edema polmonare cardiogeno all’RX torace, evidenza di un bilancio positivo di fluidi e/o un noto stato cardiaco compromesso durante o entro 12 ore dopo la trasfusione
Dispnea associata alla trasfusione	Di stress respiratorio in associazione alla trasfusione senza evidenza di TRALI, dispnea allergica o TACO
Ipotermia	Diminuzione della temperatura corporea associata alla trasfusione risultante in dispnea, ipotensione e/o scompenso cardiaco
IperKaliemia	Aumento abnorme del potassio associato alla trasfusione sfociante in aritmie cardiache e/o scompenso di cuore
Ipocalcemia	Diminuzione abnorme del calcio associato alla trasfusione sfociante in spasmo carpopedale e/o aritmie cardiache e/o scompenso di cuore
Emosiderosi	Sovraccarico di ferro indicato con segni di laboratorio o biopsia dovuto a regime trasfusionale cronico che può sfociare in danno d’organo (cuore, fegato, polmone e/o ghiandole endocrine)
Ipotensione	Diminuzione della pressione arteriosa sistolica = o > 30 mmHg durante o entro quattro entro dal termine della trasfusione senza evidenza di altre complicanze
Ipertensione	Aumento della pressione arteriosa sistolica = o > a 30 mm Hg durante o entro quattro entro dal termine della trasfusione senza evidenza di altre complicanze

17.3.4 COMPLICANZE DELLA TRASFUSIONE IN PRECEDENZA NON SEGNALATE (PUCT)

Il verificarsi di un effetto avverso o reazione temporalmente collegato con la trasfusione, che non può essere inserito negli effetti collaterali descritti nelle tabelle precedenti e senza altri fattori di rischio identificabili se non la trasfusione.

17.4 PROTOCOLLO DI INTERVENTO IN CASO DI SOSPETTA REAZIONE TRASFUSIONALE**PROTOCOLLO DI INTERVENTO AL REPARTO:****Provvedimenti immediati in caso di reazione trasfusionale:**

- Interrompere la trasfusione
- Mantenere l'accesso venoso aperto con una flebo di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) e monitorare i parametri vitali quali pressione arteriosa, polso e frequenza, diuresi, ecc
- Riverificare che l'unità di sangue trasfusa al paziente sia quella a lui assegnata (congruenza tra l'identità del paziente, il suo gruppo sanguigno e l'etichetta dell'unità)
- Prelevare campioni di sangue e urine per le indagini di laboratorio
- Segregare tutte le unità assegnate al paziente ancora da trasfondere
- Avvertire il medico e la struttura trasfusionale di riferimento

Dopo l'interruzione della trasfusione (tranne per la reazione allergica lieve):

- Registrare l'accaduto in cartella in cartella e
- Inviare alla struttura trasfusionale di riferimento il rapporto della reazione trasfusionale, accompagnato da campioni di sangue in provette da gruppo prelevati al momento (da vena diversa da quella della trasfusione) e la sacca utilizzata, con set da trasfusione collegato,
- A seconda dei casi, inviare eventualmente campioni di sangue e di urina anche al Laboratorio di Biochimica Clinica.

PROTOCOLLO DI INTERVENTO AL SERVIZIO TRASFUSIONALE:

- Riverificare la correttezza dell'assegnazione e della consegna dell'emocomponente al paziente corretto
- Sul campione biologico pervenuto dal reparto:
 - Valutare la presenza di emolisi nel plasma (confronto tra provetta pre- e post-trasfusione)
 - Ricontrollare gruppo sanguigno paziente sulla provetta della prova di compatibilità e dell'unità assegnata
 - Ripetere la ricerca degli anticorpi irregolari pre- e post trasfusione con più metodiche
 - Ripetere la compatibilità
 - Allestire Test all'Antiglobulina Diretto
 - Eventuale eluato sui globuli rossi pre- e post-trasfusione
- Effettuare ricerche sulla conservazione delle unità
- Contattare il Medico di reparto per analizzare l'accaduto

SCHEMA DI COMPORTAMENTO PER LA SEGNALAZIONE DI REAZIONE TRASFUSIONALE

SEDE	Responsabilità	ATTIVITA'	Note	Documenti prodotti
Reparto	Medico	Segnalazione al SIMT Compilazione moduli segnalazione reazione trasfusionale	Seguire la procedura interna del SIMT	Modulo segnalazione reazione trasfusionale
Reparto	Infermiere professionale Medico	Invio modulo, campioni ed unità al SIMT	Seguire la procedura interna del SIMT	
SIMT	Tecnico Laboratorio Laureato Medico	Indagini per reazioni trasfusionali	Seguire la procedura interna del SIMT	Registrazione cartacea ed informatica
SIMT	Medico	Registrazione e chiusura della reazione trasfusionale	Seguire la procedura interna del SIMT	Registrazione cartacea ed informatica

18. IL PERCORSO DELLA RICHIESTA TRASFUSIONALE

Il processo trasfusionale, che culmina con la trasfusione al paziente, è complesso ed articolato e passa attraverso diverse fasi quali:

- Selezione del donatore
- Raccolta del sangue,
- Test di validazione
- Preparazione e conservazione emocomponenti
- Test pre-trasfusionali e selezione degli emocomponenti
- Distribuzione degli emocomponenti
- Trasfusione degli emocomponenti,
- Follow-up del ricevente

con coinvolgimento in tempi successivi di molti operatori sanitari presso la struttura trasfusionale ed il reparto.

Sebbene i dettagli dei processi clinici e trasfusionali possano variare notevolmente tra le diverse Strutture Trasfusionali e realtà ospedaliere, tuttavia esiste una omogeneità sulle fasi essenziali del processo relativo al percorso trasfusionale che vede il paziente come elemento di centralità.

Queste fasi sono riportate nella prima delle tabelle sottostanti, mentre nella seconda sono descritte le principali attività delle diverse fasi in reparto e presso il servizio trasfusionale e le diverse potenziali criticità.

La descrizione delle attività concernenti il percorso trasfusionale deve inserirsi nelle procedure in uso presso il SIMT e nella procedura devono essere indicati i ruoli e le responsabilità per le diverse attività.

La procedura in uso presso il SIMT per la gestione del percorso trasfusionale deve rispondere a quanto previsto dal vigente DM 3 marzo 2005 “Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti.” con particolare riferimento ai seguenti articoli:

RICHIESTA E ASSEGNAZIONE DEL SANGUE E DEGLI EMOCOMPONENTI

- Art. 11. **Consenso informato del ricevente**
- Art. 12. **Sicurezza trasfusionale**
- Art. 13. **Richiesta di sangue ed emocomponenti**
- Art. 14. **Prove pre-trasfusionali**
- Art. 15. **Tracciabilità della trasfusione**
- Art. 16. **Trasporto**
- Art. 17. **Unità non utilizzate**

In linea con i nuovi decreti in via di emissione, tali attività devono essere convalidate come prescritto dai Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici della attività sanitarie dei SIMT e delle UdR dell’Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 (GU n. 113 - 17.05.11) recepito dalla D.g.r. n. IX/3465 “*Determinazioni in ordine all’esercizio delle attività sanitarie relative alla medicina trasfusionale. Recepimento dell’accordo Stato–Regioni del 16 dicembre 2010*”.

E’ sulla scorta di tali premesse che si colloca la **Raccomandazione n. 5, Marzo 2008 “Raccomandazione per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO”** che si pone come obiettivo di fornire uno strumento operativo a supporto degli operatori da implementare in tutte le strutture sanitarie del nostro paese che consenta di prevenire e di ridurre le reazioni trasfusionali da incompatibilità ABO.

Questa raccomandazione è rivolta a tutti gli operatori sanitari che operano nelle diverse strutture sanitarie e che sono coinvolti nelle varie fasi del processo trasfusionale, affinché venga applicata per la tutela di tutti i pazienti che necessitano di una trasfusione

Le indicazioni in essa riportate sono state recepite anche da Centro Nazionale Sangue che ha elaborato un

semplice **decalogo per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità di gruppo sanguigno (ABO)** ed una proposta di **registrazione dei controlli pretrasfusionali a letto del paziente**, da conservare nella cartella clinica, degli step di controllo che precedono la somministrazione dell'emocomponente, effettuati e sottoscritti da due operatori diversi.

Tali documenti sono scaricabili dal Sito del Centro Nazionale Sangue e sono un ulteriore valido supporto per elaborare specifiche procedure scritte, conformi alla normativa vigente e preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per tutte le attività di assegnazione e consegna delle unità di sangue e di emocomponenti e per il loro eventuale rientro che consentano tra l'altro di dotarsi di strumenti atti a supportare efficacemente il sicuro riconoscimento del ricevente e l'abbinamento univoco dello stesso con le unità di emocomponenti assegnate.

Tali attività sono state recepite e riportate nell'allegato **VII "PROCEDURE PER GARANTIRE LA SICUREZZA DELLA TRASFUSIONE"** **"della revisione 2013 dei decreti del 3 Marzo 2005**, che descrive le diverse fasi riguardanti:

- il prelievo di campioni di sangue per la determinazione del gruppo sanguigno e delle indagini pre-trasfusionali,
- la compilazione della richiesta di emocomponenti che accompagna il campione di sangue
- l'accettazione, registrazione ed esecuzione delle indagini pre-trasfusionali
- la consegna, trasporto e tracciabilità degli emocomponenti assegnati inclusa la trasfusione presso i reparti
- la gestione delle Unità non utilizzate
- le procedure per la prevenzione delle reazioni da incompatibilità ABO al letto del paziente incluso uno schema di registrazione dei controlli a letto del paziente

Uno schematico riassunto delle principali attività è riportato nella tabella seguente.

Il percorso della richiesta trasfusionale

Sede	Fasi del Processo	Attività	Operatori coinvolti
Reparto	Valutazione paziente e decisione sull'opportunità di trasfondere	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della condizione clinica • Utilizzo delle linee guida • Comunicazione al paziente e ottenimento del consenso • RegISTRAZIONI delle decisioni sulla documentazione clinica 	Medico Infermiere professionale
Reparto	Esecuzione prelievo e richiesta emocomponente	<ul style="list-style-type: none"> • Corretta identificazione del paziente • Prelievo del campione e corretta etichettatura della provetta • Compilazione corretta del modulo di richiesta • Indicare il grado di urgenza • Invio del campione e della richiesta 	Medico Infermiere professionale
SIMT	Esecuzione Indagini pre-trasfusionali	<ul style="list-style-type: none"> • Accettazione richiesta-campioni • Verifica di completezza e concordanza dati tra campioni e richiesta • Determinare Gruppo sanguigno ABO/RhD del paziente • Rilevare eventuale anticorpi anti-eritrocitari clinicamente significativi • Selezionare unità di emocomponenti 	Tecnico Laboratorio Laureato (Medico/Biologo)
SIMT	Assegnazione e consegna emocomponente	<ul style="list-style-type: none"> • Applicare l'etichetta di assegnazione alla sacca • Verificare corrispondenza tra i dati dell'etichetta sull'emocomponente ed i dati di identificazione del paziente • Mantenere l'unità alle corrette condizioni di conservazione fino alla consegna • Registrare la consegna dell'unità 	Tecnico Laboratorio Laureato (Medico/Biologo)
Reparto	Somministrazione emocomponente	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenere l'unità alle corrette condizioni di conservazione fino alla trasfusione • Corretta identificazione del paziente • Verificare corrispondenza tra dati-paziente e dati-unità (etichette/documenti) e la compatibilità immunologica teorica • Effettuare i controlli da parte di 2 operatori al letto del paziente • Verificare la data di scadenza e lo stato di conservazione dell'unità • Compilare tutta la documentazione richiesta 	Medico Infermiere professionale
Reparto	Monitoraggio paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio costante dei segni vitali del paziente • Riconoscimento, diagnosi e terapia degli eventi avversi • Registrazione avvenuta Trasfusione ed eventuali reazioni • Valutare eventuale necessità di ulteriori trasfusioni 	Medico Infermiere professionale

Di seguito vengono elencati i principali punti critici al SIMT ed in REPARTO e particolari aspetti della tracciabilità riguardante campioni, richiesta, emocomponente, documentazione clinica, nonché le operazioni da evitare per una garanzia di sicurezza del percorso trasfusionale

I PUNTI CRITICI	
SIMT	Reparto
<ul style="list-style-type: none"> • Etichettatura campioni e richiesta • Accettazione richiesta • Esecuzione dei test e registrazione risultati • Assegnazione e consegna dell'emocomponente 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificazione del ricevente • Prelievo Campioni (1° e 2°) e compilazione richiesta • Controllo preliminare: l'emocomponente giusto al paziente giusto • Ispezione visiva dell'emocomponente • Identificazione positiva al letto del paziente • Monitoraggio del paziente in corso di trasfusione

LA TRACCIABILITÀ	
SIMT	Reparto
<p><u>La richiesta trasfusionale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verifica correttezza dati • Controllo con dati storici • Verifica appropriatezza • Selezione dell'emocomponente • Scelta della procedura di cross-match <p><u>I Campioni ematici</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verifica dell'adeguatezza • Verifica della completezza e correttezza dei dati • Esecuzione dei test • Emissione e archiviazione dei risultati • Conservazione referti e campioni ematici <p><u>L'emocomponente</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Etichetta di assegnazione • Modulo di accompagnamento • Condizioni di trasporto • Operatori coinvolti • Modulo di avvenuta trasfusione 	<p><u>La richiesta trasfusionale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalità del paziente e dati nosologici • Diagnosi, motivo della richiesta e grado di urgenza • Data e ora • Firma leggibile del medico richiedente <p><u>I Campioni ematici</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalità del paziente (nome, cognome, data di nascita) • Data e ora del prelievo • Firma leggibile di chi ha effettuato il prelievo <p><u>La cartella clinica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentazione della richiesta • Consenso informato • Documentazione della trasfusione avvenuta • Documentazione di eventuali reazioni e degli interventi terapeutici conseguenti • Identificazione degli operatori

EVITARE di trascrivere, prima del prelievo, i dati del paziente sulla richiesta e sulle provette lontani dal suo letto.

EVITARE di eseguire una doppia provetta per il controllo di gruppo durante lo stesso prelievo.

EVITARE di togliere dall'unità, prima della trasfusione, l'etichetta di assegnazione.

EVITARE di controllare, prima della trasfusione, i dati del paziente sulla richiesta e sulle unità lontani dal suo letto.

EVITARE di trasfondere senza la presenza del medico.

18.1 SCHEMA DI COMPORTAMENTO IN CASO DI RESTITUZIONE DI UNITÀ NON TRASFUSA

SEDE	Responsabilità	ATTIVITA'	Note	Documenti prodotti
Reparto	Medico Infermiere professionale	Restituzione al SIMT nel più breve tempo possibile Compilazione moduli restituzione	L'unità restituita deve essere accompagnata dalla documentazione attestante la sua integrità e l'osservanza dei protocolli stabiliti nell'ambito del Comitato ospedaliero per il buon uso del sangue relativamente alla sua conservazione e trasporto	Modulo restituzione
SIMT	Tecnico Laboratorio Laureato (Medico/Biologo)	Valutazione Unità restituita e documentazione di accompagnamento	Seguire la procedura interna del SIMT per ripresa in carico o eliminazione unità	Registrazione cartacea ed informatica

19. RIFERIMENTI NORMATIVI E LEGISLATIVI

- Legge 107-1990: Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati. (abrogata e sostituita dalla Legge 21 ottobre 2005, n 219)
- Direttiva Ministero della Sanità "Il Buon Uso del Sangue" Giornale Italiano dell'AIDS n°4 –2 Febbraio 1993.
- Ministero della Sanità, CNST. Il Buon uso del sangue. Roma; 1991.
- Decreto 1° settembre 1995: Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri.
- Decreto 5 novembre 1996: Integrazione al decreto ministeriale 1° settembre 1995 concernente la costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri.
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 1 settembre 2000: Atto di indirizzo e coordinamento in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie relative alla medicina trasfusionale.
- DM 3 marzo 2005: Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti e bozze del loro aggiornamento.
- DM 3 marzo 2005: Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti e bozze del loro aggiornamento.
- DM 5 Dicembre 2006 (G.U. 09.03.2007 n. 57): Modifica al DM 3 Marzo 2005, recante "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti"
- Decreto 27 marzo 2008 (G.U. 20-5-2008 n. 117): Modificazioni all'allegato 7 del decreto 3 marzo 2005, in materia di esami obbligatori ad ogni donazione di sangue e controlli periodici.
- Legge regionale 8 febbraio 2005 – n. 5: V Piano regionale sangue e plasma della Regione Lombardia per gli anni 2005-2009.
- Decreto Legislativo 19 agosto 2005 n° 191: Attuazione direttiva 2002/98/CE: norme qualità e sicurezza per la raccolta, controllo, lavorazione, conservazione, distribuzione sangue umano e suoi componenti.
- Legge 21 ottobre 2005, n 219, G. U. serie generale n. 251 del 13 aprile 2005: Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati.
- Raccomandazione Ministero della Salute-Dipartimento Qualità (05.03.2007): Raccomandazione per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO
- DM 26 Aprile 2007 (G.U. 25.06.07 n. 145): Istituzione del Centro Nazionale Sangue
- Decreto Legislativo 6 Novembre 2007, n. 191: Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
- Decreto Legislativo 9 novembre 2007 n. 208: Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali.
- Decreto Legislativo 9 Novembre 2007, n. 207: Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi.
- Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n.261: Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. (GU n. 19 del 23-1-2008).
- DM 21 dicembre 2007 (GU n. 13 del 16-1-2008): Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati
- Delibera della Regione Lombardia N. VIII/6994 del 2 aprile 2008: Attivazione dell'Azienda Regionale Emergenza Urgenza (A.R.E.U.) in attuazione della L.R. 12 dicembre 2007 n° 32 "istituzione dell'Azienda Regionale Emergenza Urgenza, modifiche e integrazioni alla Legge Regionale 11 luglio 1997, n° 31 (norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale e sua integrazione con le attività dei servizi sociali)" (a seguito di parere della Commissione Consiliare).
- DELIBERA GIUNTA LOMBARDIA n. IX/3465 del 16 maggio 2012 (BU 21.05.12) "Determinazioni in ordine all'esercizio delle attività sanitarie relative alla medicina trasfusionale. - Recepimento dell'accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010" - Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 (GU n. 113 - 17.05.11) "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici della attività sanitarie dei SIMT e delle UdR"
- DGR LOMBARDIA 28 dicembre 2012 - n. IX/4612 (boll. 11-01-2013) "Determinazioni in ordine all'esercizio delle attività sanitarie relative alla medicina trasfusionale - Recepimento dell'accordo Stato -

Regioni 25 luglio 2012” - Accordo Stato-Regioni del 25.07.2012 n° 149 "Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti"

- DELIBERA 1632 del 4 aprile 2014 “Determinazioni conseguenti alla D.G.R. n. X/611 del 6 settembre 2013 in ordine al modello di riorganizzazione delle attività trasfusionali regionali”

20. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Frozen preoperative autologous blood donation for heart transplantation at the Mayo Clinic from 1988 to 1999.
- Fontaine MJ, Winters JL, Moore SB, McGregor CG, Santrach PJ. *Transfusion*. 2003.
- Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. *International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators*.
- Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. *Arch Intern Med*. 1998, 23;158:610-6.
- Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñiz E, Guarner C. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3; 368:11-21.
- Butler C, Doree C, Estcourt LJ, Trivella M, Hopewell S, Brunskill SJ, Stanworth S, Murphy MF. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28; 3.
- Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- Standards for a Patient Blood Management Program, 1st edition. AABB 2014.

20.1 EMOCOMPONENTI

- Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology* 2003; 122:10-23.
- Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *British Society for Haematology* 2004; 126:11-28.
- Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host-disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 275-87.
- BCSH Blood Transfusion Task Force. Chapman J, Finney RD, et al. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion associated graft-versus-host disease. *Transf Med* 1996; 6: 261-71.
- Il Sangue: guida alla preparazione, uso e garanzia dei qualità degli emocomponenti – XIV edizione 2008 (ed Sapere 2000).
- Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in Neonatologia - 2006 (ed. SIMTI).
- Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati - 2008 (ed. SIMTI).
- Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione nel periodo perioperatorio Edizione I - 2010 (ed. SIMTI).
- Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale Edizione I - 2012 (ed. SIMTI).
- STANDARD ITALIANI DI MEDICINA TRASFUSIONALE –Edizione II (rev. 01) - anno 2010
- Linea Guida CNS 03 Linea Guida TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) con decorrenza 1 aprile 2011
- Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. 2011 152:35-51
- Transfusion guidelines for neonates and older children *Br J Haematol*. 2004 124:433-453
- Recommendations on transfusion therapy in Neonatology. *Blood Transfus* 2006; 4: 158-80
- http://www.bcsguidelines.com/4_haematology_guidelines.html?dtype=Transfusion&dpage=0&sspage=0&ipage=0#gl
- Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: S179-87

20.2 EMODERIVATI

- Santagostino E, Mannucci PM (for the Italian Association of Hemophilia Centers) Guidelines on replacement therapy for hemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6:1-10.
- Federici AB, Castaman G, Mannucci PM (for the Italian Association of Hemophilia Centers).
- Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 2002; 8:1-15.

- McLean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 2007; 67: 1429-40.
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-44.
- Greaves M, Watson HG. Approach to the diagnosis and management of mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (suppl.1): 167-74.
- Levy JH. Hemostatic agents. *Transfusion* 2004; 44 (suppl.12): 58S-62S.
- Mannucci PM. Hemostatic drugs *N Engl J Med* 1998; 339: 245-253.
- Linee d'indirizzo per la terapia dell'emofilia e delle coagulopatie congenite. Decr 437 27.1.2014