**DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE**
**Dott. Amedeo Blasotti**
**Nominato con D.G.R.C. n. 323 del 21/06/2022**
**D.P.G.R.C. n. 103 del 04/08/2022**

**N.** 490 **del** 26.6.2024

**OGGETTO: MANUALE DEL BUON USO DEL SANGUE ASL CASERTA**

La presente deliberazione si compone di n. 5 pagine, di cui n. 168 allegati per complessive n. 173 pagine che formano parte integrante e sostanziale della stessa.

Il Direttore Sanitario Aziendale propone la seguente deliberazione attestando, con la seguente sottoscrizione, che il provvedimento, alla stregua dell'istruttoria compiuta e delle risultanze e degli atti richiamati, costituenti istruttoria a tutti gli effetti di legge, è regolare e legittimo, nella forma e nella sostanza, ai sensi della vigente normativa e utile per il servizio pubblico.

Il Direttore Sanitario
Dr. Saverio Misso

SP n. _____ del _____

**PREMESSO CHE**

- Il Decreto Ministeriale del 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità' e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 28 dicembre 2015 definisce i requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti in Italia;

**ATTESO CHE**

- Con Delibera ASL Caserta n° 1607/2012 viene formalizzato l'utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale nell'ASL Caserta;
- Con Delibera ASL Caserta n° 1393 del 09/11/2017 è stato adottato il "Manuale Buon Uso del Sangue ASL Caserta";
- Con Delibera ASL Caserta N° 530 30/03/2021 è stato adottato il PDTA Pazient Blood Management del paziente ad intervento di chirurgia elettiva maggiore.
- Con Delibera ASL Caserta N° 2094 del 11/12/2023 è stato adottato il "Protocollo per l'uso appropriato dell'albumina umana – ASL Caserta - Revisione 1;
- Visti i riferimenti normativi, si è resa necessaria una revisione della delibera aziendale 1393 del 09/11/2017;
- Tale revisione è stata effettuata e l'elaborato definitivo è stato sottoposto alla verifica del Direttore Sanitario Aziendale;

**RITENUTO**

- Necessario aggiornare e approvare il documento "Manuale del Buon Uso del Sangue ASL Caserta" affinché siano applicati in modo uniforme i dettami dello stesso.

**DICHIARATA** la regolarità giuridico-amministrativa della presente proposta di provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nel rispetto delle proprie competenze, funzioni e responsabilità;
**DICHIARATO** che non sussistono motivi ostativi a procedere, attesa la piena conformità alle disposizioni di legge ed ai regolamenti aziendali.

**Tutto ciò premesso, argomentato ed attestato, il sottoscritto**

**PROPONE AL DIRETTORE GENERALE**

Per tutti i motivi di cui in narrativa, che si intendono integralmente riportati, di adottare il presente provvedimento, e nello specifico di:

- Approvare il documento "Manuale del Buon Uso del Sangue ASL Caserta";
- Disporre la trasmissione del presente provvedimento
  - Al Collegio Sindacale
  - Ai Direttori Sanitari dei PPOO Aziendali e per loro tramite a tutte le UUOO Presidiali;
  - Ai Direttori dei Distretti Sanitari e per loro tramite a tutte le UUOO distrettuali;
  - Al Direttore del Dipartimento Farmaceutico e per suo tramite a tutte le UUOO Farmacie Aziendali;
  - Ai MMG e Specialisti Ambulatoriali tramite la UOC Cure Primarie
  - Alla UOC Servizio Centralizzato Controllo Informatico Case di Cura e per suo tramite alle Case di Cura Accreditate;
  - Al Disporre la pubblicazione della presente Deliberazione all'Albo Pretorio on-line aziendale ai sensi dell'art.32, comma 1, della legge 18 Giugno 2009 n° 69, comprensivo di allegati;
  - Dichiarare il presente provvedimento immediatamente eseguibile.

Il Direttore Sanitario
Dr. Saverio Messo

Il Funzionario estensore

| | | |
|---|---|---|
| Attestazione regolarità contabile dirigente contabile generale | | Il Direttore dell'U.O.C. Servizio Economico Finanziario |

**IL DIRETTORE GENERALE**

**Dott. Amedeo Blasotti, in virtù dei poteri conferitigli con D.P.G.R. n. 103 del 04/08/2022 in esecuzione della D.G.R.C. n. 323 del 21/06/2022, alla stregua dell'istruttoria espletata e riassunta in narrativa e letta la proposta del Direttore della U.O.C. proponente,**

## VISTI

**PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO**

**Dott. Giuseppe Tarantino**

☐ **Favorevole** Firma _____

☐ **Non favorevole** Firma _____
(Vedi motivazioni allegate)

**PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO**

**Dr. Saverio Misso**

☐ **Favorevole** Firma _____

☐ **Non favorevole** Firma _____
(Vedi motivazioni allegate)

## DELIBERA

Per tutti i motivi di cui in premessa, che si intendono integralmente riportati, di adottare il presente provvedimento, sulla scorta ed in conformità della proposta di:

- Approvare il documento "Manuale del Buon Uso del Sangue ASL Caserta";
- Disporre la trasmissione del presente provvedimento
  - Al Collegio Sindacale
  - Ai Direttori Sanitari dei PPOO Aziendali e per loro tramite a tutte le UUOO Presidiali;
  - Ai Direttori dei Distretti Sanitari e per loro tramite a tutte le UUOO distrettuali;
  - Al Direttore del Dipartimento Farmaceutico e per suo tramite a tutte le UUOO Farmacie Aziendali;
  - Ai MMG e Specialisti Ambulatoriali tramite la UOC Cure Primarie
  - Alla UOC Servizio Centralizzato Controllo Informatico Case di Cura e per suo tramite alle Case di Cura Accreditate;
  - Al Disporre la pubblicazione della presente Deliberazione all'Albo Pretorio on-line aziendale ai sensi dell'art.32, comma 1, della legge 18 Giugno 2009 n° 69, comprensivo di allegati;
  - Dichiarare il presente provvedimento immediatamente eseguibile.

**IL DIRETTORE GENERALE**
**Dott. Amedeo Blasotti**

## ATTESTATO DI PUBBLICAZIONE

**Si dichiara che la presente deliberazione è stata affissa all'Albo Pretorio di questa A.S.L. dal giorno** 24 APR. 2024 **e vi resterà per giorni 15 (quindici).**

**IL RESPONSABILE DELLA SEGRETERIA**

---

**Si dichiara che la presente deliberazione è stata pubblicata sull'Albo Pretorio OnLine di questa A.S.L. dal giorno** 24 APR. 2024

**IL RESPONSABILE DELLA SEGRETERIA**

---

**Trasmessa copia della presente deliberazione al Collegio Sindacale, ai sensi dell'art.3 ter del D.lgs. 19 giugno 1999 n. 229 e s.m.i. in data _____ con nota n. _____**

**Il Funzionario**

---

## TRASMISSIONE ALLA GIUNTA REGIONALE

**La presente deliberazione è stata trasmessa alla Struttura di Controllo della G.R.C. ai sensi dell'art. 35 L.R. n. 32 del 03/11/94 con nota n° _____ del _____**

**Il Funzionario**

---

## PROVVEDIMENTO DELLA GIUNTA REGIONALE

**Deliberazione della G.R.C. n° _____ del _____**
**Decisione _____**

**Il Funzionario**

---

**Trasmissione ai Servizi copia della presente deliberazione per quanto di competenza:**

**SERVIZIO _____ in data _____ per ricev. _____**

**SERVIZIO _____ in data _____ per ricev. _____**

**SERVIZIO _____ in data _____ per ricev. _____**

# MANUALE DEL BUON USO DEL SANGUE ASL CASERTA

| Rev. | Data | Redazione | Verifica |
|---|---|---|---|
| 2 | 12/03/2024 | Giancarlo De Caprio<br>Rita Tomeo<br>Patrizia Leti | Direttore Sanitario<br>Dr. Saverio Misso |
| 1 | 24/10/2017 | Gruppo di lavoro | COBUS ASL Caserta |
| 0 | 31/10/2010 | Buzzoni Luigi<br>Saverio Misso | Buzzoni Luigi<br>Saverio Misso |

| Modifiche | Motivo della modifica |
|---|---|
| 3. Normativa di Riferimento | Recepimento normativa e delibere Aziendali |
| 5.7 Emocomponenti per uso non trasfusionale | Modifica ai sensi della normativa vigente |
| 6.15 PDTA Pazient Blood Management del paziente candidato ad intervento di chirurgia elettiva maggiore | Modifica in applicazione della Delibera Aziendale |
| 8.3 Modalità Operative Richiesta di Unità di Sangue e/o Emocomponenti in Urgenza Trasfusionale | Modifiche nell'organizzazione della UOC Medicina Trasfusionale |
| 8.6 Emergenze trasfusionale plasma e concentrati piastrinici | Modifiche nell'organizzazione della UOC Medicina Trasfusionale |
| 8.8. Modulo Richiesta emocomponenti | Revisione modulistica |
| 15. Protocollo per l'uso appropriato dell'Albumina Umana | Modifica in applicazione della Delibera aziendale |
| 19. Sangue intero ed emocomponenti ad uso autologo autotrasfusione | Modifica ai sensi della normativa vigente |

**Sommario**

# 1. PREMESSA

Il presente Manuale descrive le procedure in vigore nell' ASL Caserta, atte a garantire il corretto uso del sangue e degli emocomponenti.
L'attività di revisione del presente Manuale del Buon Uso del Sangue, resasi necessaria alla luce del Decreto Ministeriale 2 Novembre 2015, ha consentito all'ASL Caserta di migliorare la qualità dei processi trasfusionali, nonché la redazione di un documento di Medicina Trasfusionale, che costituisce un punto di riferimento ed uno strumento culturale utile ai clinici per utilizzare in modo oculato e motivato la risorsa sangue così da ottenere il miglior rapporto costo efficacia.
La promozione di tale Manuale favorisce la collaborazione e il confronto tra l'UOC Medicina Trasfusionale Aziendale e i professionisti dell'ASL Caserta.

## *1.1 Contesto organizzativo rischi / opportunità*

La UOC Medicina Trasfusionale dell'ASL Caserta eroga Sangue, Emocomponenti e Farmaci Plasmaderivati sia ai Presidi Ospedalieri che ai Distretti Sanitari dell'ASL Caserta nonché, alle Case di Cura Accreditate convenzionate con lo stesso.
La redazione di questo documento vuole essere uno strumento utile per migliorare la qualità dei processi clinici di trasfusione e, rappresenta un punto di riferimento per i professionisti anche, nell'ambito della valutazione dell'uso terapeutico del sangue e dei suoi prodotti.
Per una migliore comprensione dei problemi connessi alla trasfusione di sangue è opportuno avere uno stretto contatto con la UOC Medicina Trasfusionale Aziendale sito presso il PO di Aversa di converso, un costante rapporto con il personale delle Unità Operative permetterà alla UOC Trasfusionale di prendere coscienza di esigenze e problemi che altrimenti potrebbero essere sottovalutati o ignorati.

# 2. Scopo e Campo Di Applicazione

Il Manuale è destinato a tutto il personale medico ed infermieristico delle Unità Operative e ai MMG responsabili della prescrizione e della somministrazione di sangue, suoi componenti e derivati, al fine di fornire informazioni pratiche e di presentare una sintetica descrizione delle caratteristiche degli emocomponenti, delle indicazioni trasfusionali e delle procedure per l'approvvigionamento degli stessi.

# 3. Normativa di Riferimento

• Legge 107-1990: "Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati"
• Direttiva Ministero della Sanità "Il Buon Uso del Sangue" Giornale Italiano dell'AIDS n°4 –2 Febbraio
1993
• Ministero della Sanità, Commissione Nazionale Servizio Trasfusionale. Direttive tecniche e promozionali al fine di divulgare le metodologie di riduzione della trasfusione di sangue omologo (art.16 Legge 107/90). Roma; 1991
• Ministero della Sanità, CNST. Il Buon uso del sangue. Roma; 1991.
• DPR 7 aprile 1994 (GU n. 093 del 22/04/1994): Approvazione del piano per la realizzazione del sistema trasfusionale italiano per il triennio 1994-1996.
• UNI EN ISO 9001:2000
• Costituzione della Repubblica Italiana 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"
• DM 3 marzo 2005: "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti"
• Raccomandazione (R95) 15 del Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa
• DL 19 agosto 2005 n° 19: Attuazione direttiva 2002/98/CE: Norme qualità e sicurezza raccolta, controllo, lavorazione, conservazione, distribuzione sangue umano e suoi componenti.
• Direttiva 2005/62/CE della Commissione del 30 settembre 2005-1.10.2005 IT Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 256/41-48 recante applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali
• Direttiva 2005/61/CE della commissione del 30 settembre 2005-256/32-40 IT Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 1.10.2005 che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi
• Legge 21 ottobre 2005, n 219 Legge 21 ottobre 2005, n.219, pubblicato nella G. U. serie generale n. 251 del 13 aprile 2005: "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati".
• 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 rintracciabilita' del

sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi.

• 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.

• D.L. 20 dicembre 2007, n. 261: Revisione del DL 19 agosto 2005 n° 191: Attuazione direttiva 2002/98/CE: Norme qualità e sicurezza raccolta, controllo, lavorazione, conservazione, distribuzione sangue umano e suoi componenti.

• Decreto Ministeriale 11/04/2008 "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi derivati – anno 2008, ai sensi dell'articolo 14, comma 2, della legge 21 ottobre 2005, n.219.

• Decreto Ministeriale 2 novembre 2015. "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"

• Decreto Ministeriale del 1° agosto 2019 - Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante: «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti»

• Delibera ASL Caserta n° 1393 del 09/11/2017 "Manuale Buon Uso del Sangue ASL Caserta"

Delibera ASL Caserta N° 530 30/03/2021 PDTA Pazient Blood Management del paziente ad intervento di chirurgia elettiva maggiore.

• Delibera ASL Caserta N° 2093 del 11/12/2023 "Protocollo prevenzione malattia emolitica del neonato ASL Caserta- Revisione 1"

• Delibera ASL Caserta N° 2094 del 11/12/2023 "Protocollo per l'uso appropriato dell'albumina umana – ASL Caserta - Revisione 1.

# 4. Definizioni

**«Assegnazione»:** attribuzione al paziente di determinate, specifiche unità di sangue o di emocomponenti per l'uso trasfusionale.

**«Consegna»:** la fornitura di sangue o di emocomponenti da parte di un servizio trasfusionale per la sua trasfusione ad un ricevente.

**«Convalida»:** l'allestimento di prove documentate e obiettive comprovanti che i requisiti prestabiliti di una procedura o di un processo specifico possono essere sistematicamente soddisfatti.

**«Consenso informato»:** l'espressione della volontà di un soggetto avente potestà che, opportunamente informato, autorizza ad effettuare una specifica prestazione sanitaria.

**«Consenso al trattamento dei dati personali»:** consenso al trattamento dei dati personali ai sensi degli articoli 23 e 75 e seguenti del decreto legislativo 196/2003

**«Distribuzione»:** la cessione di sangue o di emocomponenti ad altri servizi trasfusionali e a produttori di derivati del sangue e del plasma. E' esclusa dalla distribuzione l'assegnazione di sangue e emocomponenti a scopo di trasfusione.

**«Emergenza trasfusionale»:** situazione in cui le condizioni cliniche del paziente sono tali per cui il differimento della trasfusione può mettere in pericolo la vita del paziente stesso e pertanto non è possibile seguire le normali procedure di selezione delle unità e di compatibilità pretrasfusionale.

**«Emocomponente»:** componente terapeutico del sangue prodotto dal servizio trasfusionale mediante il frazionamento del sangue intero con mezzi fisici semplici o mediante aferesi.

**«Emocomponente per uso non trasfusionale»** emocomponenti ad uso allogenico o autologo, ottenuti dalla lavorazione di sangue raccolto in appositi dispositivi medici e utilizzati per applicazione topica su lesioni cutanee aperte o su mucose, per applicazione diretta in sedi chirurgiche, per infiltrazione tessutale.

**«Emoderivato»:** farmaco plasmaderivato, ovvero la specialità medicinale, estratta dall'emocomponente plasma ottenuto da sangue intero e/o da aferesi, prodotta mediante processo di lavorazione industriale.

**«Emovigilanza»:** insieme delle procedure volte alla rilevazione e al monitoraggio delle reazioni indesiderate gravi o inaspettate dei donatori e dei riceventi e degli incidenti gravi inerenti al processo trasfusionale, nonché alla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione e alla sorveglianza dei materiali ed apparecchiature utilizzati nel processo trasfusionale.

**«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.

**«Incidente grave»:** qualunque evento negativo collegato alla raccolta, al controllo, alla lavorazione, alla conservazione, alla distribuzione e alla assegnazione di sangue e di emocomponenti, che può 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 la morbilità.

**«Prodotto del sangue»:** ogni prodotto terapeutico derivato dal sangue o dal plasma umani.

**«Reazione indesiderata grave»:** la risposta inattesa del donatore o del paziente, connessa con la raccolta o la trasfusione di sangue e di emocomponenti, che provoca la morte o mette in pericolo la vita o produce invalidità o incapacità del donatore o del paziente ovvero determina o prolunga l'ospedalizzazione o la morbilità.

**«Ricevente»:** la persona che ha ricevuto una trasfusione di sangue o di emocomponenti.

**«Rintracciabilità»:** la possibilità di ricostruire 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.

**«Trasporto»:** qualsiasi movimentazione di sangue o emocomponenti al di fuori del servizio trasfusionale.

**«Urgenza trasfusionale»:** situazione in cui le condizioni cliniche del paziente sono tali per cui è consentito un differimento limitato della trasfusione, compatibile con lo svolgimento dei test pretrasfusionali.

# 5. EMOCOMPONENTI ED EMODERIVATI

Gli Emocomponenti possono essere distinti a secondo della loro origine come nella tabella riportato.
La Legge 219 stabilisce le caratteristiche e le modalità di conservazione di ognuno di essi, inoltre il Decreto Ministeriale 2 Novembre 2015 – Parte B- individua i requisiti generali per la Preparazione e Conservazione degli stessi.

| ERITROCITI | PIASTRINE | PLASMA |
|---|---|---|
| • Emazie concentrate<br>• Emazie concentrate e private del buffy- coat<br>• Emazie concentrate private del buffy-coat e | • Concentrato piastrinico da aferesi<br>• Concentrato piastrinico da aferesi crioconservato<br>• Concentrato piastrinico da aferesi | • Plasma fresco congelato<br>• Colla di fibrina<br>• Plasmaferesi<br><br>PLASMA DERIVATI<br>• Albumina umana<br>• Immunoglobuline per somministrazione |

| | | |
|---|---|---|
| risospese in soluzioni addittive<br>• Emazie lavate<br>• Emazie leucodeplete<br>• Emazie irradiate<br>• Concentrato da emazie da aferesi | leucodepleto<br>• Concentrato piastrinico da Pool di baffy coat leucodepleto<br>• Concentrato Piastinico da Pool di baffy coat<br>• Gel piastrinico | endovenosa(IVIG)<br>• Antitrombina<br>• Fattori della coagulazione<br>• Concentrato di complesso protrombinico (PPSB) |

Gli emocomponenti che ila UOC Medicina Trasfusionale Aziendale produce ed eroga sono i seguenti:

## *5.1 Emazie concentrate private del buffy-coat leucodeplete*

Le emazie concentrate private del buffy-coat sono ottenute da sangue intero con la rimozione di parte del plasma e dello strato leucopiastrinico (buffy-coat), pari ad un volume compreso tra 20 e 60 ml. L'ematocrito del concentrato deve essere compreso tra il 65 ed il 75%.
L'unità preparata deve contenere tutti gli eritrociti di partenza meno una quota compresa tra 10 e 30 ml. Emolisi: meno dello 0,8% della massa di globuli rossi alla fine del periodo massimo di conservazione.

Le emazie leucodeplete sono ottenute attraverso la rimozione, mediante filtrazione, della maggior parte dei leucociti da una preparazione di emazie mediante filtro in linea. Ad un controllo di qualità a campione, il contenuto di leucociti deve essere inferiore a $1x10^6$ per unità. Ciascuna unità deve possedere un contenuto minimo di emoglobina pari a 40 g. Emolisi: meno dello 0,8% della massa di globuli rossi alla fine del periodo massimo di conservazione.
La durata del periodo di conservazione del preparato è 42 giorni.

## *5.2 Concentrato di emazie da aferesi.*

Il concentrato di emazie da aferesi è ottenuto da un singolo donatore sottoposto ad aferesi utilizzando un separatore cellulare ed è costituito da un'unità. Ogni unità deve possedere un contenuto minimo di emoglobina pari a 40 g, con un ematocrito del 65-75%, ridotto a 50-70% se

risospeso in soluzione additiva. La durata e le modalità per la conservazione sono le medesime del concentrato di emazie.

## *5.3 Plasma fresco congelato.*

Il plasma fresco congelato (P.F.C.) è ottenuto attraverso il congelamento di plasma, dopo separazione del sangue intero o mediante aferesi (plasmaferesi), che deve avvenire entro limiti di tempo e a temperature tali da preservare adeguatamente l'attività dei fattori labili della coagulazione. Tale preparazione contiene normali livelli di fattori stabili e labili della coagulazione, albumina e immunoglobuline, per una quantità totale di proteine superiore a 50 g/L.
Il preparato dovrebbe contenere meno di $6x10^9$/l di emazie, meno di $0,1x10^9$/l di leucociti e meno di $50x10^9$/l di piastrine.
Qualora il plasma sia ottenuto da sangue intero deve essere separato preferenzialmente entro sei ore e non oltre le 18 ore dalla raccolta ed il suo congelamento deve avvenire utilizzando una apparecchiatura che lo completi entro un'ora a temperatura inferiore a -30°C.
Qualora il plasma sia ottenuto da aferesi, deve essere congelato utilizzando un'apparecchiatura che lo completi entro un'ora a temperatura inferiore a -30°C.
Ad un controllo di qualità a campione, il preparato deve contenere almeno il 70% del contenuto originale di fattore VIIIc.
Il plasma fresco congelato, se mantenuto costantemente a temperatura inferiore a -25°C può essereconservato fino a ventiquattro mesi, se a temperatura compresa tra -18 e -25°C fino a tre mesi.
Trascorsi i periodi anzidetti, il preparato è utilizzabile solo per la produzione di frazioni plasmatiche.
Lo scongelamento del PFC avviene a temperatura compresa tra 30°C e 37°C in bagno con agitazione o con altra strumentazione idonea, tale da consentire il controllo della temperatura; dopo lo scongelamento deve essere usato il più presto possibile e comunque non oltre ventiquattro ore se conservato a +2°C ± 2°C e non può essere ricongelato. In rapporto all'eventuale applicazione di trattamenti virucidi possono essere accettate caratteristiche finali del prodotto diverse purché in accordo con i criteri internazionalmente riconosciuti validi.
Il plasma fresco congelato non deve contenere anticorpi irregolari clinicamente significativi.

## *5.4 Concentrato Piastinico da Pool di Baffy Coat*

Sospensione concentrata di piastrine ottenuta mediante l'assemblaggio di alcuni buffy coat (pool di buffy coat) e la successiva lavorazione del pool, così da ottenere un concentrato piastrinico contenente un'elevata percentuale delle piastrine presenti nei buffy coat originari.

## *5.5 Plasma da aferesi*

Il plasma da aferesi è ottenuto da un singolo donatore sottoposto ad aferesi mediante separatore cellulare. Vedi paragafo 5.3 Plasma fresco congelato.

## *5.6 Concentrato Piastinico da Pool di Buffy Coat Inattivato*

Procedura che prevede l'inattivazione dei patogeni con processo fotochimico, che fa uso dell'esposizione controllata alla luce ultravioletta e ad amatosalen, una sostanza chimica che catalizza il processo di inattivazione

## *5.7 Emocomponenti per uso non trasfusionale*

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale, per le dimostrate capacità rigenerative, riparative dei tessuti e di facilitazione della guarigione di lesioni cutanee e mucose, sono impiegati diffusamente in ambiti clinici appartenenti a differenti branche specialistiche della medicina e chirurgia, in regimi di assistenza sanitaria pubblica e privata. I pazienti possono essere trattati in regime di ricovero (ordinario, day-hospital), oppure attraverso accessi ambulatoriali o di day-surgery. Le prestazioni possono essere erogate all'interno di strutture sanitarie pubbliche, private accreditate e non accreditate, in studi medici e odontoiatrici.

L'utilizzo di tali emocomponenti è previsto:

- **per i prodotti di origine piastrinica:**
  - ✓ nell'applicazione locale di fattori stimolanti la crescita contenuti nei granuli piastrinici (in questo caso la presenza di crioprecipitato o di altri materiali ha la finalità sostanziale di supporto a tali fattori e alle attività biologiche da essi indotte);
- **per i prodotti di origine plasmatica:**
  - ✓ nell'applicazione di fattori plasmatici quali supporto ai fattori stimolanti la crescita contenuti nei granuli piastrinici o quale prodotto ad attività specifica;
- **per i prodotti di origine sierica:**
  - ✓ nell'applicazione locale di fattori sierici ad azione anti-infiammatoria e riparativa di lesioni tessutali.

### 5.7.1 Requisiti degli Emocomponenti per uso non trasfusionale

Gli emocomponenti per uso non trasfusionale possono essere ottenuti da prelievo ematico in provetta, da prelievo e scomposizione di una unità' di sangue intero, da prelievo in aferesi, da sangue contenuto nel cordone ombelicale risultato non idoneo all'impiego per trapianto di cellule staminali emopoietiche.

- **Concentrato piastrinico:** ottenuto dalla centrifugazione del plasma ricco in piastrine; deve avere concentrazione piastrinica pari a 1 × 106/L ± 20% e volume variabile secondo la

tipologia di utilizzo. Può essere usato fresco o dopo congelamento. In concomitanza alla produzione di concentrato piastrinico, può essere prodotto plasma povero di piastrine quale componente accessorio del concentrato piastrinico (produzione di trombina).

- **Lisato piastrinico:** si ottiene dal concentrato piastrinico attraverso procedura di congelamento e scongelamento.
- **Gel piastrinico:** si ottiene a partire dal concentrato piastrinico, usato fresco o dopo congelamento e scongelamento (lisato piastrinico), previa attivazione del processo coagulativo. Di norma viene prodotto in sede di applicazione; può' essere generato in fase di produzione e consegnato tal quale per l'uso.
- **Colla di fibrina:** è' prodotta a partire dal plasma o dal plasma povero di piastrine, quale attivatore locale dei fenomeni coagulativi in sede chirurgica o quale supporto plastico in procedure chirurgiche.
- **Collirio da siero:** viene prodotto a partire da un prelievo ematico in cui viene attivata la coagulazione e quindi separata la componente sierica. Il siero può essere diluito con un volume di soluzione fisiologica o soluzione salina bilanciata (SSB) stabilito in relazione alla concentrazione dei fattori sierici presenti. La preparazione delle dosi viene effettuata secondo procedure che ne garantiscano la sterilità. Per ciascun prelievo sono prodotte aliquote di volume massimo di 1,5 mL, ciascuna corrispondente ad una somministrazione terapeutica giornaliera.
- **Concentrato piastrinico collirio:** viene prodotto a partire da lisato piastrinico.

### 5.7.2 Indicazioni cliniche per l'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale

La classificazione delle indicazioni cliniche per l'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale deriva dalla valutazione sistematica della letteratura scientifica esistente, condotta secondo la metodologia illustrata nell'Appendice 1. Per le finalità del presente documento, il termine appropriatezza è inteso come la misura dell'adeguatezza dell'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale in relazione al contesto clinico e sanitario in cui si colloca, ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza, sulla base delle evidenze scientifiche a supporto. Sulla base della letteratura scientifica esaminata sono stati individuati tre gruppi di indicazioni:

1. Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su raccomandazioni forti.
   - ✓ Indicazioni cliniche con grado di raccomandazione 1B (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione forte con chiara evidenza del rapporto rischio/beneficio, probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti.
2. Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su raccomandazioni deboli.

- ✓ Indicazioni cliniche con grado di raccomandazione 2B (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione debole con incerta evidenza del rapporto rischio/beneficio; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.

3. Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su raccomandazioni molto deboli.

- ✓ Indicazioni cliniche con grado di raccomandazione 2C (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione molto debole con incerta evidenza del rapporto rischio/beneficio; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.

## TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE

| PATOLOGIA | GRADO |
|---|---|
| ULCERE DEL PIEDE DIABETICO (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni) | 1B |
| ULCERE E FERITE DI DIFFICILE GUARIGIONE (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni) | 1B |
| ESITI DA USTIONE | 1B |
| OSTEOARTROSI DEL GINOCCHIO E DELL'ANCA DI GRADO 1-3 SECONDO LA SCALA DI KELLGREN-LAURENCE (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni) | 1B |
| OSTEOARTROSI DELL'ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni) | 2B |
| OSTEOARTROSI DELLA CAVIGLIA (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni) | 2B |
| PSEUDOARTROSI | 2B |
| LESIONE/RICOSTRUZIONE LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE | 2B |
| TENDINOPATIA ROTULEA | 2B |
| TRATTAMENTO INFILTRATIVO DELLE EPICONDILITI | 2B |
| INFIAMMAZIONE TENDINE D'ACHILLE | 2B |
| LESIONE DELLA CUFFIA DEI ROTATORI | 2B |
| ALTRE PATOLOGIE OSTEO-MUSCOLARI LIGAMENTOSE (ES. FASCITE PLANTARE) | 2B |
| RIALZO DEL SENO MASCELLARE | 2B |
| RIGENERAZIONE PERIDONTALE | 2B |
| TRATTAMENTO COADIUVANTE GUARIGIONE DELL'ALVEOLO POST-ESTRATTIVO | 2B |
| TRATTAMENTO COADIUVANTE I PROCESSI DI GUARIGIONE DOPO CHIRURGIA ESTRATTIVA E IMPLANTARE NEI PAZIENTI CON PATOLOGIE SISTEMICHE | 2B |
| INTERVENTI DI CHIRURGIA ORALE (ESTRAZIONE DENTI, EXERESI LESIONI CISTICHE) PER PROMUOVERE L'EPITELIZZAZIONE DELLE FERITE E ACCELERARE LA FORMAZIONE DEL SIGILLO MUCOSO | 2B |
| INTERVENTI DI CHIRURGIA ORALE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI ENDOVENA ED ANTIANGIOGENETICI | 2B |
| EXERESI CHIRURGICA DI MRONJ | 2B |
| INTERVENTI DI IMPLANTOLOGIA | 2B |
| INTERVENTI DI INNESTI OSSEI E RIGENERAZIONE COME SUPPORTO ALLA GUARIGIONE DEI TESSUTI MOLLI E COADIUVANTE DEI MATERIALI DA INNESTO | 2B |
| SINDROME DELL'OCCHIO SECCO | 2B |
| LESIONI, ULCERE DELLA SUPERFICIE CORNEALE | 2B |
| USTIONI DELLA SUPERFICIE OCULARE | 2B |
| TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA ANDROGENETICA IN FASE INIZIALE | 2B |
| TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA AREATA IN FASE INIZIALE | 2B |
| TRATTAMENTO DI CICATRICI PATOLOGICHE | 2B |
| TRATTAMENTO DEGLI ESITI DELLE CICATRICI DA ACNE | 2B |
| OSTEOARTROSI DEL GINOCCHIO E DELL'ANCA DI GRADO 4 SECONDO LA SCALA DI KELLGREN-LAURENCE (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni) | 2C |
| RIGENERAZIONE DEL DISCO INTERVERTEBRALE | 2C |
| CHIRURGIA PLASTICA ANTI-INVECCHIAMENTO | 2C |
| TRATTAMENTO DEL LICHEN GENITALE MASCHILE E FEMMINILE | 2C |

## APPENDICE 1 - METODOLOGIA PER LA VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Per la definizione del grado di raccomandazione e di evidenza scientifica delle indicazioni cliniche riportate in letteratura è stata adottata la metodologia della Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians del 2004. La misura delle raccomandazioni segue il sistema di classificazione per gradi, espressi in numeri arabi (1, 2), in funzione della forza, e in lettere (A, B, C), in funzione dell'evidenza emersa e del tipo di studi (Tabella 1).

Tabella I - Gradi di raccomandazione

| GRADO DI RACCOMANDAZIONE | CHIAREZZA DELL' EVIDENZA DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO | FORZA METODOLOGICA | IMPLICAZIONI |
|---|---|---|---|
| *1A* | *Chiara* | *Trial randomizzati senza importanti limitazioni.* | *Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze senza riserva.* |
| *1C+* | *Chiara* | *Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.* | *Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze.* |
| *1B* | *Chiara* | *Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).* | *Raccomandazione forte; probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti.* |
| *1C* | *Chiara* | *Studi osservazionali.* | *Raccomandazione di forza intermedia; può essere cambiata nel caso che si renda disponibile un'evidenza più forte.* |
| *2A* | *Incerta* | *Trial randomizzati senza importanti limitazioni.* | *Raccomandazione di forza intermedia; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.* |
| *2C+* | *Incerta* | *Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.* | *Raccomandazione debole; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.* |
| *2B* | *Incerta* | *Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).* | *Raccomandazione debole; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.* |
| *2C* | *Incerta* | *Studi osservazionali, opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o del gruppo di lavoro responsabile di queste raccomandazioni.* | *Raccomandazione molto debole; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.* |

# 6. INDAGINI PRE- TRASFUSIONALI EFFETTUATE DALLA UOC MEDICINA TRASFUSIONALE

## *6.1 Descrizione*

Controlli del gruppo sul campione di sangue del ricevente ed esecuzione della ricerca di anticorpi irregolari antieritrocitari

| **Compatibilità delle unità di globuli rossi concentrati secondo il sistema di gruppo AB0** | |
|---|---|
| **Gruppo AB0 del ricevente** | **Gruppo AB0 delle unità di globuli rossi compatibili** |
| **A** | **A, 0** |
| **B** | **B, 0** |
| **0** | **0** |
| **AB** | **0, A, B, AB** |

| **Compatibilità delle unità di globuli rossi concentrati Secondo il sistema Rh** | |
|---|---|
| **Gruppo Rh (D) del ricevente** | **Gruppo Rh (D) delle unità di globuli rossi** |
| **POSITIVO** | **POSITIVO O NEGATIVO** |
| **NEGATIVO** | **NEGATIVO**<br>**POSITIVO solo in caso di carenza di scorte ed in assenza di alloanticorpi eritrocitari**<br>**Le donne negative in età fertile devono tassativamente ricevere unità negative** |

## *6.2 Campioni di Sangue per indagini Immunoematologiche e Pre- Trasfusionali*

I campioni di sangue destinati alla tipizzazione eritrocitaria, alla ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari e all'esecuzione delle prove di compatibilità, devono essere raccolti in provette sterili, ognuna identificata in modo univoco con le generalità anagrafiche del paziente (cognome, nome, data di nascita), la data del prelievo e la firma di chi ha effettuato il prelievo.
Il campione ematico di accompagnamento ad una richiesta di emocomponenti, deve riportare anche l'ora del prelievo.
Qualora il/la paziente, nei tre mesi precedenti, sia stato trasfuso con un emocomponente contenente eritrociti o abbia avuto una gravidanza oppure qualora l'anamnesi sia incerta, le prove di compatibilità non dovrebbero essere effettuate su campioni di sangue raccolti da più di 72 ore rispetto al momento in cui è previsto l'inizio della trasfusione. Questo, in quanto ogni paziente sottoposto ad uno stimolo potenzialmente immunizzante è in grado di sviluppare una risposta immunitaria primaria entro tre mesi dall'eventuale immunizzazione. Ogni campione deve essere etichettato secondo le precise norme di sicurezza stabilite dalla legge

**NB: Da un punto di vista immunoematologico non è prevista alcuna procedura che indichi la determinazione del gruppo sanguigno come procedura d'urgenza (inteso per gruppo sanguigno la determinazione degli antigeni del sistema ABO e del sistema Rh).**

## *6.3 Tipizzazione AB0*

La tipizzazione AB0 prevede che le emazie del paziente siano testate con siero anti-A ed anti-B. Dal momento che nel siero sono sempre presenti gli anticorpi del sistema AB0 relativi all'antigene assente sulla membrana eritrocitaria di quell'individuo (anticorpi "naturali"), la tipizzazione AB0 rappresenta l'esame propedeutico all'assegnazione ed alla trasfusione di qualsiasi componente ematica.

## *6.4 Tipizzazione Rh*

La presenza o l'assenza dell'antigene D nel sistema gruppoematico Rh definisce la positività o la negatività Rh di quell'individuo. Contrariamente a quanto segnalato per il sistema AB0, i pazienti Rh negativi non possiedono anticorpi anti-Rh in assenza di una qualche esposizione all'antigene (feto-materna, post-trasfusione, per gravidanza etc.). I pazienti Rh-positivi possono pertanto ricevere componenti eritrocitarie sia Rh positive che negative mentre quelli Rh negativi dovrebbero ricevere soltanto componenti eritrocitarie negative, per non incorrere nel rischio di sviluppare anticorpi anti-Rh; soltanto in casi di estrema necessità (ad esempio per mancanza di emocomponenti Rh negativi) i pazienti Rh negativi possono essere trasfusi con componenti Rh positive. Si deve comunque sottolineare come questa condotta possa esporli al rischio di immunizzazione.

## *6.5 Screening Anticorpale*

Uno screening anticorpale viene effettuato testando il siero del paziente con una miscela di emazie provenienti da numerosi donatori di gruppo 0, le cui membrane siano state in precedenza già completamente tipizzate al fine di conoscerne perfettamente i caratteri fenotipici. Il test deve essere effettuato nelle condizioni che permettono di svelare un anticorpo clinicamente significativo (a 37°C e con l'ausilio del test all'antiglobulina).
Lo screening anticorpale è il test che permette di identificare la maggior parte di anticorpi inattesi (o "irregolari") contro gli antigeni eritrocitari, che non siano l'anti-A e l'anti-B.

## *6.6 Prove di compatibilità*

Una prova di compatibilità crociata consiste nel testare il siero del paziente con emazie dell'unità di concentrato eritrocitario a lui destinata.
Si possono effettuare due tipi di crossmatch:

1. La prova con centrifugazione immediata ("immediate spin") è compiuta mescolando il siero del paziente con un campione di eritrociti dell'unità scelta per la trasfusione e osservando se avvenga un'agglutinazione e/o un'emolisi immediate (certamente causate da anticorpi AB0). L'immediate spin richiede circa 5 minuti.
2. La prova di compatibilità completa ("full crossmatch" o "crossmatch in Coombs") è eseguito incubando il siero del paziente con le cellule da trasfondere per 15 minuti, osservando se avvenga un'agglutinazione ed eseguendo una prova con siero antiglobuline (siero di Coombs). La prova di compatibilità completa richiede circa 30 minuti.

## *6.7 Strategie di verifica della compatibilità in Routine*

Ogni volta che vengano richieste delle unità di eritrociti, vengono eseguiti di routine tipizzazione AB0 ed Rh, screening anticorpale.
A) Se lo screening anticorpale è negativo ed eventuali registrazioni relative al paziente non mostrano alcuna precedente positività, il paziente può essere trasfuso con qualsiasi unità del tipo appropriato AB0/Rh.
Un "immediate spin" può comunque fornire una sicurezza aggiuntiva tuttavia tale procedura non viene praticata di routine presso la UOC Medicina Trasfusionale ASL Caserta.
B) Se lo screening anticorpale è positivo, la specificità dell'anticorpo deve essere identificata provando il siero contro un "pannello" di 8-12 campioni di eritrociti a fenotipo variabile noto. Il profilo di reazioni positive e negative con queste cellule identifica l'antigene contro cui l'anticorpo è diretto. Qualora venga identificato un anticorpo clinicamente significativo potranno essere trasfuse solo unità eritrocitarie negative per il relativo antigene. Ad esempio, se l'anticorpo è anti-K, gli eritrociti del tipo appropriato AB0/Rh dovranno essere selezionati tra le unità K-negative (kk). Per una maggiore sicurezza, è opportuno in questi casi svolgere comunque una prova di compatibilità completa.

In caso di positività dello screening anticorpale sarà sempre necessario un tempo aggiuntivo a quelli previsti, per identificare l'anticorpo, trovare degli eritrociti antigene-negativi ed eseguire le prove di compatibilità complete. Questo tempo può variare da un'ora a dei giorni, in presenza di più anticorpi o anticorpi diretti contro antigeni ad alta prevalenza.
Se la trasfusione appare indifferibile prima che siano disponibili eritrociti sicuramente compatibili, devono essere attentamente vagliate tutte le possibili alternative.

## *6.8 Indagini Pre-Trasfusionali per l'assegnazione di Emocomponenti Eritrocitari*

- Prima determinazione del gruppo ABO (prova diretta e indiretta) e del tipo Rh(D) del ricevente, eseguita anche in tempi antecedenti la richiesta, nel rispetto dei criteri di sicurezza relativi alla identificazione del paziente;
- Controllo del gruppo ABO (prova diretta) e del tipo Rh(D) del ricevente su campione di sangue prelevato in momento diverso rispetto al campione utilizzato per la prima determinazione del gruppo sanguigno. Il controllo del gruppo ABO (prova diretta) e del tipo Rh(D) del ricevente deve essere ripetuto ad ogni richiesta trasfusionale, sul campione ematico che accompagna la richiesta stessa;
- Ricerca di alloanticorpi irregolari anti-eritrocitari clinicamente significativi, volta ad escludere la presenza di anticorpi irregolari di rilevanza trasfusionale; nel neonato, al primo evento trasfusionale, la ricerca può essere effettuata sul siero materno;
- Prova di compatibilità tra i globuli rossi del donatore e il siero o plasma del ricevente (prova crociata di compatibilità maggiore); nel neonato, al primo evento trasfusionale, la prova crociata può essere effettuata sul siero materno.
- Nel caso di negatività della ricerca di alloanticorpi irregolari anti-eritrocitari può essere omessa la prova crociata di compatibilità adottando le procedure di type and screen. Nel caso siano stati rilevati anticorpi irregolari anti-eritrocitari, le prove crociate di compatibilità devono essere obbligatoriamente eseguite.

La UOC Medicina Trasfusionale garantisce la conservazione dei campioni di sangue del ricevente e di quelli relativi ad ogni unità eritrocitaria trasfusa per almeno sette giorni dopo la trasfusione.

## *6.9 Indagini pre-trasfusionali per l'assegnazione di Emocomponenti non Eritrocitari*

- Prima determinazione del gruppo ABO (prova diretta e indiretta) e del tipo Rh(D) del ricevente, eseguita anche in tempi antecedenti la richiesta, nel rispetto dei criteri di sicurezza relativi alla identificazione del paziente;
- Controllo del gruppo ABO (prova diretta) e del tipo Rh(D) del ricevente su campione di sangue prelevato in momento diverso rispetto al campione utilizzato per la prima determinazione del gruppo sanguigno.

## *6.10 Il Type & Screen*

Si intende per Type & Screen (TS) l'esecuzione del gruppo sanguigno e la ricerca di anticorpi irregolari per pazienti chirurgici programmati. Se la probabilità di trasfondere è < 5% e non sono manifesti problemi logistici, la procedura di TS può essere omessa. Negli interventi chirurgici nei quali la probabilità di trasfusione è compresa tra 5 e 30% si esegue esclusivamente il Type & Screen: la richiesta di sangue di norma non viene effettuata. Negli interventi chirurgici nei quali la probabilità di trasfusione è > 30% si attua il protocollo Type & Screen, cui segue, di norma, la richiesta "ordinaria" di emocomponenti necessari per l'intervento. La richiesta di Type and Screen (TS) deve giungere al Centro Trasfusionale di norma almeno 48 ore prima del giorno dell'intervento. In caso di TS positivo (presenza nel siero del paziente di anticorpi irregolari), questo non può essere utilizzato in sostituzione delle prove crociate. In questo caso il Centro Trasfusionale provvede a notificare al reparto di degenza la positività con apposita comunicazione, nella quale viene inoltre specificato che la richiesta di trasfusione per quel paziente deve giungere alla UOC Medicina Trasfusionale almeno 48 ore prima dell'intervento per consentire il reperimento delle unità necessarie.
Il T&S è un processo costituito dal controllo del gruppo e dalla determinazione del test di Coombs indiretto del ricevente.
La combinazione dei due test permette di controllare l'ABO-Rh compatibilità e di evidenziare la presenza di eventuali anticorpi irregolari nel siero del ricevente. Se il ricevente non risulta essere immunizzato verso alcun antigene gruppo-ematico (test di Coombs indiretto negativo) è possibile assegnare unità di GRC ABO-Rh compatibili senza eseguire prove di compatibilità crociate tra emazie del donatore e siero del ricevente (Cross Match). Le unità vengono assegnate mediante il sistema informatico (Eliot) che opera il computer-cross match, e permette di assegnare solo unità ABO-Rh compatibili.

## *6.11 Periodo di validità del T&S*

Nel caso di Type & Screen la validità temporale delle indagini pre-trasfusionali è di 90 giorni nel paziente mai trasfuso o non trasfuso negli ultimi 90 giorni e non trasfuso successivamente al prelievo. Negli altri casi, inclusa la donna in gravidanza, la validità temporale delle suddette indagini è di 72 ore dal prelievo.
Il T&S è valido per 72 ore dalla prima trasfusione: in questo periodo possono essere assegnate unità ABO-Rh compatibili senza richiedere ulteriori campioni di controllo.
Nel paziente politrasfuso il periodo di validità del T&S tiene conto delle trasfusioni pregresse ed è quindi inferiore a 72 ore.
Il giorno e l'ora di scadenza del T&S è specificato nel modulo di consegna che viene consegnato al reparto unitamente alle unità da trasfondere.

## *6.12 Vantaggi di questo metodo di assegnazione*

Durante il periodo di validità del T&S possono essere richieste, ed assegnate, tutte le unità necessarie, sia durante il giorno che durante la notte, senza dover eseguire ulteriori prove di compatibilità (se il gruppo è stato determinato in almeno due campioni).
Non è necessario riservare per ogni ricevente le unità richieste poiché queste vengono assegnate al momento del ritiro, questo sistema permette quindi una migliore gestione delle scorte;
Il Medico che ritiene probabile una trasfusione può inviare una richiesta per emazie a disposizione (ed i relativi campioni) anche se non è certo che queste verranno trasfuse, perché a seguito della richiesta verranno eseguiti soltanto i test pre-tasfusionali, ed in ogni momento le unità necessarie possono essere prontamente assegnate.
Una corretta e puntuale gestione del periodo di validità del T&S consente di avere 24 ore su 24 la copertura trasfusionale dei pazienti.
Per i pazienti immunizzati verso antigeni gruppo-ematici (test di Coombs indiretto positivo) non è possibile utilizzare il metodo di assegnazione del T&S. In questo caso è necessario eseguire test per l'identificazione dell'antigene o degli antigeni verso cui il paziente è immunizzato; selezionare unità di emazie prive dell'antigene o degli antigeni verso i quali sono diretti gli anticorpi e assegnare le unità mediante prove di compatibilità crociate.
Le unità compatibili vengono assegnate al pz e, se non vengono ritirate, rimangono a sua disposizione per 48 ore. Anche in questo caso la validità della compatibilità è 72 ore dal primo stimolo antigenico, il periodo di validità diminuisce con il numero delle trasfusioni.

## *6.13 Indicazioni*

In pazienti periodicamente trasfusi per malattie croniche, dovrebbe essere garantita l'effettuazione della ricerca anticorpi irregolari anti-eritrocitari ad ogni nuovo ciclo trasfusionale, o comunque con periodicità definita in relazione alla probabilità di sviluppare una immunizzazione trasfusionale, anche qualora per questi pazienti vengano sistematicamente effettuate le prove crociate di compatibilità maggiore.

In pazienti sottoposti a trasfusioni di emazie ripetute e ravvicinate, dovrebbe essere garantita l'effettuazione della ricerca anticorpi irregolari anti-eritrocitari ogni 72 ore.

La ricerca anticorpi irregolari anti-eritrocitari viene eseguita in tempi per quanto possibile brevi rispetto al ricevimento del relativo campione. In caso di segnalazione/rilevazione di mancata o ridotta efficacia della trasfusione di globuli rossi a fronte di una ricerca anticorpi irregolari anti-eritrocitari e/o prove crociate di compatibilità maggiore negativi, si raccomanda la ripetizione dei test mediante utilizzo di campioni di sangue senza anticoagulante, da testare nel più breve tempo possibile dal prelievo e comunque non oltre 2 ore, al fine di rilevare, in particolare, la eventuale presenza di anticorpi anti-eritrocitari complemento dipendenti. In tali evenienze, la UOC Medicina Trasfusionale applica specifici algoritmi/protocolli di indagine comprendenti la acquisizione di dettagliate informazioni cliniche ed i necessari test di approfondimento (test all'antiglobulina diretto, test di eluizione, test di identificazione, etc.), al fine di pervenire alla risoluzione dei casi segnalati/rilevati.

## *6.14 Richiesta Massima di Sangue per intervento chirurgico*

Di seguito per opportuna consultazione si inserisce la "richiesta massima di sangue per intervento chirurgico" (Maximum Surgical Blood Order Schedule - MSBOS) è una lista degli interventi effettuati presso un reparto o un equipe chirurgica nella quale, per ogni intervento, è indicato il numero massimo di unità di emazie concentrate per cui fare una richiesta; per gli interventi in cui non si preveda necessità di sangue, sarà quindi indicata la procedura di type & screen (T&S).

Il numero di unità deve essere calcolato preventivamente in base ai consumi storici per quel tipo di intervento, fissandolo sul numero necessario a coprire le esigenze del 90% dei pazienti.

### Proposta di Richiesta Massima di Sangue per Tipo di Intervento – MSBOS

| **Chirurgia generale** | |
|---|---|
| Colecistectomia ed esplorazione del coledoco | T&S |
| Laparatomia esplorativa | 2 |
| Plastica della parete addominale | T&S |
| Vagotomia | T&S |
| Esofagectomia | 4 |
| Ernia iatale per via laparotomica | T&S |
| Gastrostomia ed enterostomia | 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 |
| Pancreasectomia | 4 |
| Trapianto di rene | 2 |
| Prelievo di midollo | 2 |
| **Chirurgia toracica** | |
| Biopsia polmonare | T&S |
| Pneumonectomia | 2 |
| Lobectomia | 2 |
| Mediastinoscopia | T&S |
| Decorticazione pleurica | 2 |
| Toracotomia esplorativa | T&S |
| **Chirurgia cardio-vascolare** | |
| Amputazione gamba | T&S |
| Simpaticectomia | T&S |
| Tromboendoarteriectomia (TEA) femorale | T&S |
| Tromboendoarteriectomia (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 |
| **Neurochirurgia** | |
| Ipofisectomia | T&S |
| Laminectomia per ernia discale lombo-sacrale | T&S |
| Derivazioni 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** | |
| 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** | |
| Taglio cesareo | T&S |
| Isterectomia addominale/vaginale | T&S |
| Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale | 4 |
| Pelviectomia | 6 |
| Asportazione di mola vescicolare | 2 |
| **Chirurgia ortopedica** | |
| Osteotomia/biopsia ossea | T&S |
| Innesto osseo da cresta iliaca | 2 |
| Artrodesi di colonna | 2 |
| Protesi totale: - d'anca | 2 |
| - di ginocchio | 2 |
| - di spalla | 2 |
| - di gomito | 2 |
| Rimozione: - di mezzi di sintesi dell'anca | T&S |
| - di chiodo femorale | T&S |
| Sostituzione di protesi d'anca | 4 |

*British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Maximum Surgical Blood Order Schedule – MSBOS. 1990.*

## *6.15 PDTA Pazient Blood Management del paziente candidato ad intervento di chirurgia elettiva maggiore*

Il PDTA Patient Blood Management, di cui alla delibera ASL Caserta n° 530 del 30/03/2021, intende garantire a tutti i pazienti un programma, personalizzato in base alle esigenze chirurgiche ed alle caratteristiche del paziente stesso, finalizzato alla riduzione e all'utilizzo appropriato del supporto trasfusionale allogenico.

Attraverso l'integrazione di competenze specialistiche e l'identificazione del presente percorso organizzato dedicato si ci pone l'obiettivo di:

- Prevenire e/o ridurre le perdite ematiche attraverso la valutazione e gestione dei fattori di rischio del sanguinamento e l''adozione di tecniche chirurgiche/anestesiologiche appropriate;
- Potenziare le risorse proprie del paziente attraverso l'ottimizzazione della sua riserva sangue e la tolleranza all'anemia.

Lo scopo è quello di garantire che:

1. Il paziente anemico candidato ad intervento chirurgico di elezione non sia avviato alla procedura chirurgica fino ad avvenuta valutazione delle cause dell'anemia e correzione dell'eventuale quadro carenziale associato;
2. Siano gestite le condizioni di rischio emorragico e trombotico nel periodo perioperatorio;
3. Siano attuati tutti i possibili provvedimenti per la riduzione delle perdite intra e post–operatorie;
4. La trasfusione di emocomponenti ed emoderivati sia riservata ai pazienti per i quali essa risulti indispensabile e conforme ai criteri di appropriatezza

Il PDTA si applica, nella ASL Caserta, ai pazienti candidati ad interventi di chirurgia elettiva maggiore, a rischio emorragico intermedio e alto, aventi la tipologia di seguito indicata:

- ✓ **Interventi di ortopedia**: anca, ginocchio e spalla
- ✓ **Interventi di chirurgia generale**: Chirurgia oncologica con ampie dissezioni (stomaco, pancreas, fegato, retto basso), Chirurgia della pelvi, Biopsia, epatica/ biopsia renale in paziente epatopatico scompensato, chirurgia prostatica.
- ✓ **Interventi ginecologici:** isterectomia con o senza annessiectomia, sia laparotomica che laparoscopica; miomectomia sia laparotomica che laparoscopica; taglio cesareo (tc) in presenza di chirurgia pregressa sull'utero (miomectomia pregressa, 2 o più tc pregressi).

## I TRE PILASTRI DEL PBM

| | PILASTRO 1 | PILASTRO 2 | PILASTRO 3 |
|---|---|---|---|
| **PERIODO** | **Ottimizzazione dell'eritropoiesi** | **Contenimento delle perdite ematiche** | **Ottimizzazione della tolleranza all'anemia** |
| **Pre-operatorio** | 1. Rilevare l'anemia.<br>2. Identificare e trattare la patologia di base che causa l'anemia.<br>3. Rivalutare il paziente, se necessario.<br>4. Trattare le carenze marziali e le anemie sideropeniche, le anemie delle malattie croniche e le carenze funzionali di ferro (la cosiddetta "*iron- restricted erythropoiesis*").<br>5. Trattare le carenze di altri ematinici. | 1. Identificare e gestire il rischio emorragico.<br>2. Contenimento del sanguinamento iatrogeno.<br>3. Attenta pianificazione e preparazione della procedura. | 1. Valutare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia e i fattori di rischio.<br>2. Confrontare la perdita di sangue stimata con quella tollerabile dal singolo paziente.<br>3. Realizzare programmi di *blood management* individualizzati che includano le tecniche di risparmio del sangue adeguate al singolo caso.<br>4. Adozione di soglie trasfusionali restrittive |
| **Intra-operatorio** | 6. Adeguata programmazione dell'intervento chirurgico dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi. | 4. Emostasi meticolosa etecniche chirurgiche.<br>5. Tecniche chirurgiche di risparmio del sangue.<br>6. Tecniche anestesiologiche di risparmio del sangue.<br>7. Tecniche di autotrasfusione.<br>8. Tecniche farmacologiche e agenti emostatici. | 5. Ottimizzare la gittata cardiaca.<br>6. Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione.<br>7. Adozione di soglie trasfusionali restrittive. |
| **Post-operatorio** | 7. Stimolare l'eritropoiesi, se necessario.<br>8. Rilevare le interazioni farmacologiche che possono favorire e accentuare l'anemia post-operatoria. | 9. Attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento postoperatorio.<br>10. Riscaldamento Rapido /mantenimento della normotermia (a meno che non esista una specifica indicazione per l'ipotermia).<br>11. Contenimento del sanguinamento iatrogeno.<br>12. Gestione dell'emostasi e dell'anticoagulazione.<br>13. Profilassi delle emorragie del tratto gastro- intestinale superiore.<br>14. Profilassi/trattamento delle infezioni. | 8. Ottimizzare la tolleranza all'anemia.<br>9. Massimizzare l'apporto di ossigeno.<br>10. Minimizzare il consumo di ossigeno.<br>11. Adozione di soglie trasfusionali restrittive. |

## QUESTIONARIO di VALUTAZIONE CLINICA PER PBM

**DATA** _____ **Numero identificativo cartella** _____

Iniziali Cognome e Nome_____nato il _____

UO:_____PO_____

Tipologia intervento: _____Programmato per il:_____

1. É mai stato diagnosticato un disordine emorragico a lei o a un suo familiare? Si ☐ No ☐
2. Le è mai stata riscontrata un'anormalità dei test di laboratorio per la coagulazione o un'anemia inspiegata? Si ☐ No ☐
3. Ha mai sofferto di un problema di sanguinamento: Si ☐ No ☐

☐ In occasione di interventi chirurgici Si ☐ No ☐

☐ Dopo estrazioni dentarie? Si ☐ No ☐

Per traumi? Si ☐ No ☐

Dopo il parto o per menorragia? Si ☐ No ☐

Per ematomi patologici o per difficoltà alla guarigione delle ferite? Si ☐ No ☐

4. Ha o ha avuto malattie del fegato o del rene, malattie del sangue o del midollo osseo, conte basse o alte delle piastrine? Si ☐ No ☐
5. Per le donne: ha (ha avuto) mestruazioni prolungate e abbondanti? Si ☐ No ☐
6. Ha effettuato o sta effettuando terapia con Ferro? Si ☐ No ☐

Firma e timbro del Medico

_____

**Se tutti "no": nessuna approfondimento ulteriore**

**Se "sì": valutazione ed eventuali approfondimenti diagnostici supplementari**

**CLASSIFICAZIONE DEGLI INTERVENTI CHIRURGICI PER RISCHIO EMORRAGICO**

**INTERVENTI CON RISCHIO EMORRAGGICO CLINICAMENTE NON IMPORTANTE**

**INTERVENTI ODONTOIATRICI**

- □ Estrazione di 1 o 3 denti
- □ Chirurgia paradentale
- □ Incisione di ascesso
- □ Posizionamento di impianto

**INTERVENTI DI OCULISTICA**

- □ Cataratta o glaucoma

**ENDOSCOPIA SENZA CHIRURGIA**

- □ Chirurgia superficiale
- □ Incisione di ascessi
- □ Piccole escissione dermatologiche

**INTERVENTI A BASSO RISCHIO EMORRAGICO**

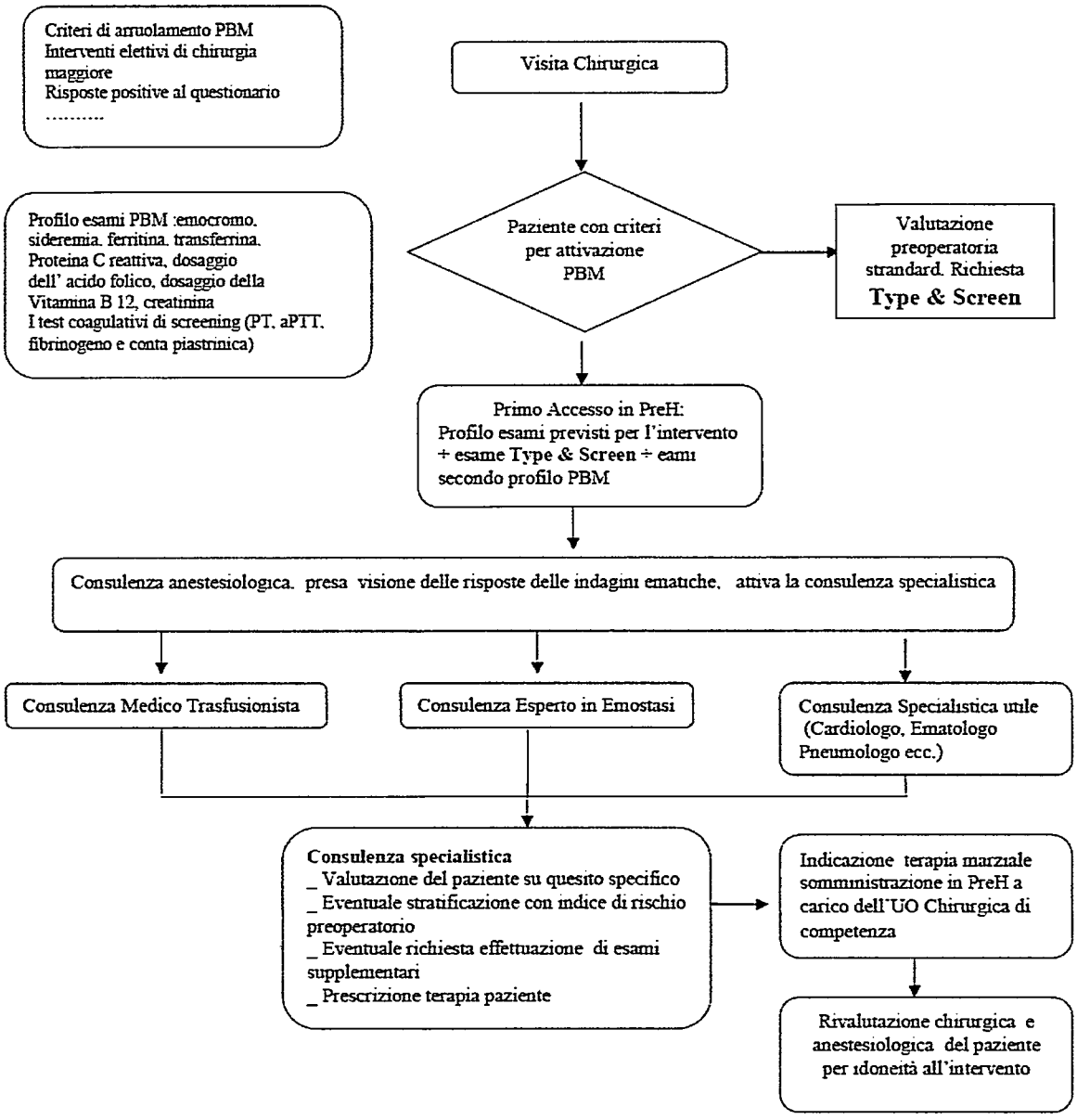
- □ Endoscopia con biopsia
- □ Biopsia della protesica o della vescica
- □ Ablazione per tachicardia sopra-ventricolare (inclusa singola puntura trans-settale sinistra)

**INTERVENTI AD ALTO RISCHIO EMORRAGICO**

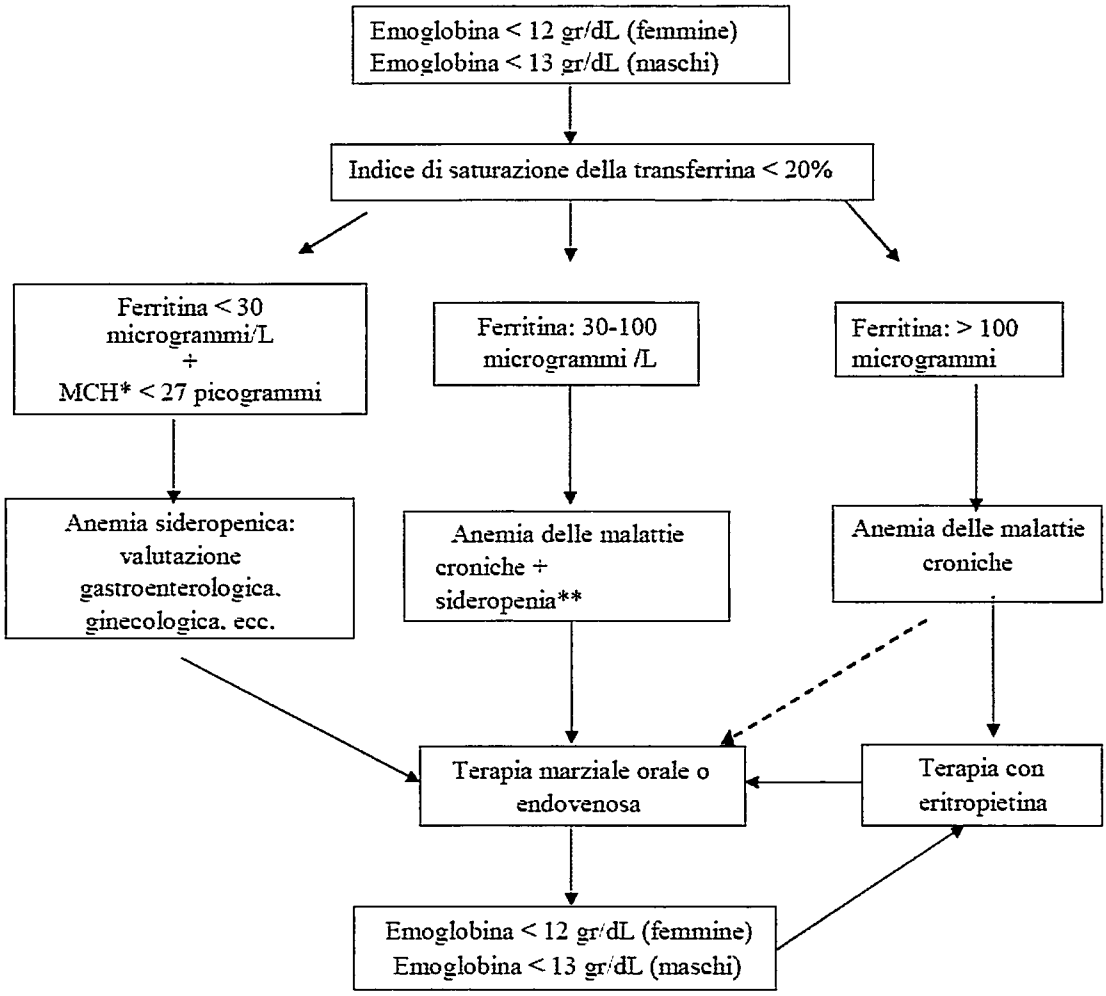
- □ Ablazione complessa
- □ Anestesia spinale o epidurale
- □ Puntura lombare
- □ Chirurgia toracica
- □ Chirurgia addominale
- □ Chirurgia ortopedica maggiore
- □ Biopsia epatica
- □ Resezione trans uretrale della prostata
- □ Biopsia renale

**NOTA: per ciascun paziente è poi necessario valutare fattori individuali di rischio emorragico e trombo embolico e discuterne con l'èquipe medica coinvolta**

**FLOW CHART ATTIVAZIONE /ATTUAZIONE PDTA PBM**



**ALGORITMO PER LA DIAGNOSI DI ANEMIASIDEROPENICA**




Legenda:
MCH: *mean corpuscolar haemoglobin*, contenuto cellulare medio di emoglobina.
La freccia tratteggiata indica la necessità di valutazione dei livelli della ferritina.
*: Il volume corpuscolare medio (MCV) è un indicatore di carenza marziale relativamente tardivo in pazienti senza sanguinamento in atto: in presenza di un MCV ridotto è necessario fare diagnosi differenziale con la talassemia: l'MCV può essere normale in presenza di carenza di vitamina $B_{12}$ o folati, reticolocitosi post-emorragica, risposta iniziale alla terapia marziale orale, assunzione di alcool o mielodisplasia.
**: Test di laboratorio aggiuntivi: conta dei reticolociti: creatinina: proteina C reattiva.

# 7. INFORMATIVA E CONSENSO INFORMATO PER EMOCOMPONENTI ED EMODERIVATI

## *7.1 Informativa e Consenso Informato del Ricevente*

Il ricevente la trasfusione di sangue o di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, deve essere preventivamente informato.
Quanto descritto nel foglio informativo deve essere adeguatamente spiegato in ogni sua parte, dal Dirigente Medico, attraverso un colloquio esplicativo, all'atto della richiesta di emocomponenti ed emoderivati.
Dopo la somministrazione dell'informativa il paziente è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso o dichiarare esplicitamente il proprio dissenso alla trasfusione.
Nei casi che comportano trattamenti trasfusionali ripetuti, il consenso raccolto all'inizio del trattamento si considera formulato per tutta la durata della terapia, salvo esplicita revoca da parte del paziente.
Se il paziente è un minore, il consenso deve essere rilasciato da entrambi i genitori o dall'eventuale tutore. In caso i genitori rifiutino il consenso o siano in disaccordo tra loro, il consenso va richiesto al giudice tutelare. In considerazione del livello di maturazione raggiunto dal minore è auspicabile raccogliere anche il suo assenso.
Quando vi sia un pericolo imminente di vita e sopravvenga una situazione di incoscienza del paziente che non consenta l'acquisizione del consenso, il medico può procedere a trasfusione di sangue anche senza il consenso dello stesso. Devono essere indicate e documentate nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che determinano tale stato di necessità.
Il ricevente esprime il proprio consenso alla trasfusione di sangue o di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati.

Le conoscenze culturali e le convinzioni religiose dei malati possono influenzare l'assenso o il dissenso a tale pratica, perciò in ogni situazione è necessario, quando possibile, informare il paziente sulle indicazioni terapeutiche, sui benefici e sui rischi legati a tale procedura e sull'eventuale danno derivante dalla sua omissione. Non esistono linee guida chiare e univoche con indicazioni medico-legali che giustifichino la decisione del medico a praticare la trasfusione senza il consenso del paziente, anche se il DM 2 Novembre 2015 .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 questa procedura. I rischi legali per il medico possono consistere in una denuncia per violenza privata se trasfonde senza consenso, perché agisce contro il volere del paziente, o in una denuncia per lesione o omicidio se, nello stato di necessità, si astenesse da tale pratica, specie nel caso in cui la negazione del consenso da parte del paziente non risulti validamente espressa e documentata.

Non esiste univoca posizione nella dottrina giuridica, nella dottrina medico - legale e, né nelle sentenze di merito e della Cassazione, pertanto, si ritiene di poter suggerire le seguenti linee di comportamento:

### 7.1.1 Paziente maggiorenne

Paziente che non corre pericolo imminente di vita o di danni gravi alla salute:

In tale caso l'eventuale rifiuto del paziente va rispettato anche se le indicazioni cliniche suggeriscono una terapia trasfusionale.

Paziente che corre pericolo imminente di vita o di danni gravi alla salute:

Laddove le condizioni del paziente maggiorenne siano tali da rappresentare un pericolo grave ed imminente di vita o di danno grave alla salute va distinto il caso di un paziente in stato di coscienza vigile da quello di un paziente che non è più in grado di esprimere un parere valido.

Nel primo caso (paziente vigile ed in grado di esprimere un parere valido) riteniamo che il medico curante non possa decidere autonomamente sull'opportunità di procedere alla trasfusione contro la volontà presente ed attuale del paziente.
In questo caso il medico, preso atto della validità del dissenso (principio di autodeterminazione) del paziente, dopo corretta e completa informativa sullo stato clinico e sul pericolo concreto di vita derivanti dalla sua decisione, procederà innanzitutto a mettere in atto tutte le misure alternative salvavita possibili (es. trasfusione con sostitutivi del sangue), ad allertare il Magistrato, a documentare in modo puntuale e, se possibile, alla presenza di testimoni, tutte le tappe del percorso decisionale.

Nel secondo caso (paziente in stato di incoscienza o comunque non in grado di esprimere validamente il consenso o il dissenso alla trasfusione) il medico può decidere secondo scienza e coscienza sull'opportunità di trasfondere, sia contro un'eventuale opposizione dei parenti, che non hanno alcuna potestà o diritto, sia contro dichiarazioni scritte (le cosiddette "direttive anticipate"), note o esibite, di rifiuto della terapia trasfusionale da parte del paziente, delle quali deve però tener conto nel rispetto della persona e della qualità della vita.
Questa fattispecie può anche configurare lo stato di necessità allorquando, dal punto di vista clinico, vi sia la certezza del permanere di un prolungato stato di incoscienza e contemporaneamente vi sia la necessità di un trattamento trasfusionale, non ulteriormente differibile.
In entrambi i casi è bene avvertire tempestivamente il magistrato di turno e, per quanto possibile, attenderne il parere.
Le condizioni che determinano tale stato di necessità devono essere indicate nella cartella clinica in modo particolareggiato.

### 7.1.2.Paziente minore, interdetto o inabilitato:

Nel caso del paziente minore, per il quale vi sia rifiuto alla terapia trasfusionale espresso da entrambi i genitori o contrasto tra i genitori (uno favorevole, l'altro contrario all'intervento), ove ricorra il pericolo di vita, il medico curante deve avere come obiettivo primario la tutela della vita

del minore. Per tale motivo è legittimato alla terapia trasfusionale, nel caso essa non sia differibile, procedendo comunque all'informazione del Tribunale dei Minori (in caso di minore).
Le condizioni che determinano lo stato di necessità devono essere indicate nella cartella clinica in modo particolareggiato.

## *7.2 Indicazioni Operative*

**Paziente maggiorenne**
Per una singola trasfusione o per un ciclo di trasfusioni:

- Informare il paziente della necessità di sottoporlo a terapia trasfusionale (medico),
- Sottoporre al paziente per la firma il modulo di informazione e consenso alla trasfusione (medico).
- Sottoporre al paziente per la firma il modulo d'informazione e consenso all'autotrasfusione per i casi in cui questa è indicata (medico).
- Fornire al paziente informazioni integrative a quelle contenute nel modulo, qualora queste vengano richieste, e sulla possibilità di eseguire l'autotrasfusione quando questa sia indicata (medico).

Solo se il paziente firma il consenso, si può procedere alla terapia trasfusionale.

**Paziente minore, interdetto o inabilitato**

**Per una singola trasfusione e per un ciclo di trasfusioni:**

- Sottoporre ad entrambe i genitori, al tutore o all'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, per la firma il foglio di informazione e consenso alla trasfusione (medico).
- Sottoporre ad entrambe i genitori, al tutore o all'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, per la firma il foglio di informazione e consenso all'autotrasfusione per i casi in cui questa è indicata (medico).
- Fornire ai genitori, al tutore o all'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, informazioni integrative a quelle contenute nel modulo, qualora queste vengano richieste, e sulla possibilità di effettuare l'autotrasfusione, quando questa è indicata (medico).

Se c'è il consenso firmato da entrambi i genitori o dal tutore o dall'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, si può procedere con la terapia trasfusionale.
In caso di assenza di uno dei genitori, intesa come motivata impossibilità alla sua presenza o ad essere contattato, il consenso del genitore presente può ritenersi sufficiente.

## *7.3. SCHEDA INFORMATIVA ALLA TRASFUSIONE DI SANGUE, EMOCOMPONENTI ED EMODERIVATI*

Gentile Paziente è possibile che LEI per le sue esigenze cliniche debba ricevere una trasfusione di sangue e di emocomponenti, come globuli rossi, piastrine, plasma o derivati del plasma.
La trasfusione viene eseguita per:

- Trattamento di alcune malattie del sangue e di alcuni tumori
- Superare situazioni di pericolo con gravi perdite di sangue (per es. dopo gravi incidenti, in occasione di interventi chirurgici, emorragie interne).

Possibili complicazioni
Nonostante gli accurati controlli e trattamenti cui vengono sottoposti i derivati del sangue, non si può escludere con assoluta certezza la trasmissione di infezioni quali epatite, infezioni sessuali, l'AIDS, ed altre. Tale rischio è estremamente basso, prossimo a zero.
Malgrado il controllo di compatibilità fra donatore e ricevente non si possono evitare, talvolta, reazioni lievi come prurito, arrossamento della pelle, brividi e febbre.
Raramente possono verificarsi reazioni più gravi a carico della circolazione(shock) oppure della respirazione. Solo in rari casi, in presenza di situazioni di grave pericolo di vita per il paziente, è necessario l'utilizzo di sangue con procedura d'urgenza che potrebbe non prevedere tutti i test per la sicurezza della trasfusione.
Talvolta in seguito a trasfusioni, si possono formare anticorpi che possono causare reazioni in trasfusioni successive oppure, per le donne, complicanze in gravidanze successive.
Le trasfusioni eseguite ripetutamente nel corso dei mesi o degli anni, determinano degli accumuli di ferro con conseguente danneggiamento degli organi colpiti.

Alternative ad una trasfusione di sangue
Prima di eseguire una trasfusione di sangue è importante per te e per il tuo medico considerare alternative alla trasfusione e i modi per ridurre la quantità di sangue impiegato.
Le alternative comprendono:

- individuare e trattare una eventuale anemia prima dell'intervento chirurgico in programma
- raccogliere il sangue perso durante l'intervento chirurgico e infonderlo nel tuo organismo (recupero perioperatorio)
- usare delle procedure e farmaci pera minimizzare la perdita di sangue.

Donazione del sangue per te stesso (raccolta autologa)
Talvolta i pazienti chiedono se possono donare il proprio sangue prima di un intervento chirurgico in modo da usarlo in luogo del sangue di donatori. Questa procedura non è del tutto priva di rischi. Pertanto la raccolta del proprio sangue prima di intervento chirurgico viene consigliato in situazioni speciali.

I medici valutano con molta attenzione i vantaggi e gli svantaggi del trattamento trasfusionale e decidono l'esecuzione della terapia trasfusionale solo quando i vantaggi sono decisamente superiori ai rischi.
Essi sono disponibili per ogni ulteriore informazione riguardo alla terapia trasfusionale.

Data..... Firma del paziente

.....

## *7.4 CONSENSO INFORMATO ALLA TRASFUSIONE o EMODERIVATI*

Io sottoscritto/a ..... nato a ..... il ...../...../..... sono stato informato dal dott. ..... che per le mie condizioni cliniche potrebbe essere necessario essere sottoposto a trasfusioni di sangue e di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di virus di malattie infettive trasmissibili, quali AIDS, epatite B, epatite C ecc). Ho ben compreso quanto mi è stato spiegato dal dott. ..... sia in ordine alle mie condizioni cliniche, sia ai rischi connessi alla trasfusione come a quelli che potrebbero derivarmi se non mi sottoponessi alla trasfusione.

☐Acconsento ☐Non acconsento

ad essere sottoposto alle trasfusioni o alla somministrazione emoderivati che si rendono necessarie per tutta la durata della terapia.

Data .....

Firma .....

Firma del medico che acquisisce il consenso:.....

# 8. RICHIESTA DI EMOCOMPONENTI

## *8.1 Descrizione*

**Tipologia di richiesta in base all'urgenza clinica**
a) Emergenza trasfusionale: paziente in imminente pericolo di vita
b) Urgenza trasfusionale: pericolo in caso di trasfusione ritardata o dilazionata
c) Dilazionabile (non immediatamente necessaria)
d) Ordinaria (unità messe a disposizione nelle fasce orarie prestabilite)

**Tipologia di richiesta in base all'emocomponente**
a) Globuli rossi concentrati
b) Piastrine
c) Plasma

La richiesta di emocomponenti deve indicare:

- Le generalità anagrafiche del paziente (cognome, nome, sesso, data di nascita);
- I dati nosologici del paziente (ospedale, reparto, codice identificativo/nosografico ove disponibile);
- Il tipo e la quantità/volume degli emocomponenti richiesti;
- La patologia e il motivo della richiesta in modo che risulti chiara l'indicazione alla trasfusione;
- Il grado di urgenza;
- I dati di laboratorio essenziali per la valutazione di appropriatezza della richiesta e per la scelta degli emocomponenti da assegnare;
- I dati di anamnesi immunoematologica (gravidanze e trasfusioni pregresse);
- La data e l'ora della richiesta.

La richiesta deve riportare in forma leggibile il cognome, nome, matricola e firma del medico richiedente, nonché il cognome e nome e la firma di chi ha effettuato il prelievo dei campioni ematici destinati alle indagini pre-trasfusionali.
La richiesta deve essere compilata su apposito modulo aziendale fornito dal servizio trasfusionale, ovvero su ricetta del SSR (Sistema Sanitario Regionale) del Medico di Medicina Generale richiedente in caso di paziente domiciliare.
Ai fini di garantire la tracciabilità copia della richiesta di emocomponenti deve essere conservata nella documentazione clinica unica integrata del paziente.

## *8.2 Modalita' Operative Richiesta di Unità di Sangue e /o Emcomponenti Dilazionabili e Ordinarie*

- Il Medico della Unità Operativa richiedente sottopone alla firma del paziente il modulo di consenso informato, previa dettagliata informativa;
- Il Medico della Unità Operativa richiedente contatta la UOC Medicina Trasfusionale per la condivisione dell'indicazione alla trasfusione e per verificare la disponibilità di sangue;

- Il Medico/Coordinatore/Infermiere (ognuno per le proprie competente) della Unità Operativa richiedente compila in ogni sua parte la richiesta su modulo della UOC Medicina Trasfusionale Aziendale;
- E' obbligatorio da parte del medico richiedente e dell'operatore compilatore apporre firma leggibile, sul modulo di richiesta;
- L'infermiere della Unità Operativa richiedente accertata l'identità del paziente, effettua il prelievo di sangue da due veni punture distinte ed in tempi diversi, utilizzando singola provetta (EDTA) per il primo prelievo (destinato alla determinazione del gruppo ABO, Rh e ricerca anticorpi irregolari e/o prove di incompatibilità pretrasfusionali) e secondo prelievo (EDTA per conferma gruppo ABO ed Rh);
- L'infermiere prelevatore **appone firma sulle provette**, riportando sull'etichetta delle stesse, in stampatello, le seguenti indicazioni:
  a) Nome e Cognome del paziente
  b) Data di nascita
  c) Presidio Ospedaliero di provenienza
  d) Unità Operativa di degenza
  e) Data di prelievo
  f) Ora del prelievo

- Le Unità Operative presidiali entro le ore 09,00 inviano alla frigoemoteca dedicata, le provette corredate dalle rispettive richieste per trasfusioni programmate, e il prelievo per la determinazione del controllo del gruppo, per le richieste fatte il giorno precedente. Tale prelievo di controllo è propedeutico all' assegnazione della sacca di sangue e/o emoderivati.
- Ogni giorno, attraverso una unica unità mobile costituita da una vettura dedicata ed attrezzata per tale missione, viene trasferito/trasportato il tutto alla UOC Medicina Trasfusionale Aziendale sito presso il presidio Ospedaliero di Aversa entro le ore 12,30.

La richiesta di emocomponenti deve essere accompagnata da un campione di sangue del ricevente per l'effettuazione delle indagini pre-trasfusionali.

Per facilitare la tempestività delle comunicazioni tra UOC Medicina Trasfusionale e Unità Operativa richiedente, è di grande utilità apporre sulla richiesta in modo visibile il numero di telefono (interno o numero breve). Ogni richiesta si limita a coprire un solo evento trasfusionale.
Se la richiesta non è appropriata la UOC Medicina Trasfusionale contatta l'Unità Operativa richiedente.

## *8.3 Modalità Operative Richiesta di Unità di Sangue e/o Emocomponenti in Urgenza Trasfusionale*

**«Urgenza trasfusionale»:** situazione in cui le condizioni cliniche del paziente sono tali per cui è consentito un differimento limitato della trasfusione, compatibile con lo svolgimento dei test pretrasfusionali.

**In caso di richiesta Trasfusionale URGENTE, i due campioni di sangue (prelevati in due momenti diversi), per la determinazione del gruppo AB0 e del tipo Rh e per il controllo del gruppo, vengono inviati alla UOC Medicina Trasfusionale contemporaneamente all'invio della richiesta di trasfusione, utilizzando esclusivamente i mezzi in dotazione del Presidio Ospedaliero ove è presente l'urgenza.**
**La UOC Medicina Trasfusionale è attiva h. 24 al numero Tel: 081/5001722 /081/5001634.**
**La richiesta di sangue in urgenza viene sempre preceduta dalla comunicazione telefonica, alla UOC Medicina Trasfusionale, da parte del Medico della Unità Operativa richiedente che relativamente alle condizioni cliniche del paziente comunica il grado di URGENZA con cui si rende necessaria la terapia trasfusionale e si assume la responsabilità legale della trasfusione.**
La richiesta e le provette vengono consegnati direttamente alla UOC Medicina Trasfusionale, precedentemente allertato.
La UOC Medicina Trasfusionale aziendale si impegna ad evadere la richiesta di URGENZA entro 60', tempi tecnici interni necessari, fatti salvi i seguenti casi:
a) eventuali specifici problemi immunoematologici inerenti alla tipizzazione del paziente e all'accertamento della compatibilità;
b) eventuali non conformità nelle verifiche di corrispondenza richiesta-paziente-campioni che possano pregiudicare la sicurezza della trasfusione;
c) l'eventuale concomitanza di un numero di richieste urgenti superiore alla media, che impone di stabilire una sequenza di evasione secondo priorità cliniche.
Gli emocomponenti eritrocitari assegnati in regime di urgenza sono sistematicamente sottoposti ad un controllo aggiuntivo del gruppo sanguigno ABO e tipo RhD, effettuato esclusivamente su un segmento di campionamento della unità; detto controllo viene eseguito su tutte le unità, onde evitare errori dovuti a frettolose determinazioni, in momenti antecedenti la assegnazione; in ogni caso è garantita l'evidenza documentale.
La struttura trasfusionale, altresì, si impegna ad eseguire nel minor tempo possibile lo studio immunoematologico di base del paziente trasfuso in regime di urgenza (determinazione gruppo sanguigno ABO e tipo RhD, ricerca anticorpi irregolari anti-eritrocitari), preferibilmente su un campione prelevato prima della trasfusione, in previsione di ulteriori necessità trasfusionali.

## *8.4 Modalità Operative Richiesta di Unità' di Sangue e/o Emocomponenti in Emergenza Trasfusionale*

**«Emergenza trasfusionale»:** situazione in cui le condizioni cliniche del paziente sono tali per cui il differimento della trasfusione può mettere in pericolo la vita del paziente stesso e pertanto non è possibile seguire le normali procedure di selezione delle unità e di compatibilità pretrasfusionale

**La richiesta urgentissima sott'intende che, a parere del medico richiedente, qualunque ritardo alla trasfusione immediata comporta pericolo di vita e che la disponibilità immediata di sangue sia prevalente sul potenziale rischio di reazioni immunologiche connesse alla trasfusione di sangue non compatibilizzato.**

## 8.5 Utilizzo di emocomponenti in regime di emergenza gestione scorta Frigoemoteche

Sono a disposizione dei Sanitari delle Unità Operative Presidiali, custodite in tutte le frigo emoteche, unità di Emazie Concentrate di gruppo O (zero) Rh positivo Kell Negativo e unità di gruppo O (zero) Rh negativo, Kell Negativo. Quest'ultimo fenotipo, pur garantendo il paziente da gravi reazioni emolitiche dovute ad incompatibilità ABO, D e Kell, non può garantire da reazioni emolitiche da altri sistemi gruppo-ematici. Dette unità possono essere prelevate in caso di emergenza. Inoltre, destinate alle emergenze sono disponibili nella UOC Medicina Trasfusionale, unità di plasma fresco congelato di gruppo (AB).

Il medico della Unità Operativa interessata constatato l'imminente pericolo di vita, dichiara l'evento e registrandolo in cartella clinica, autorizza il prelievo e l'utilizzo della scorta di emergenza, previa compilazione della Richiesta Emocomponenti e del Modulo Ritiro Sacche Emocomponenti in Emergenza, e nel contempo allertando il medico reperibile della UOC Medicina Trasfusionale per attivare la procedura di EMERGENZA.

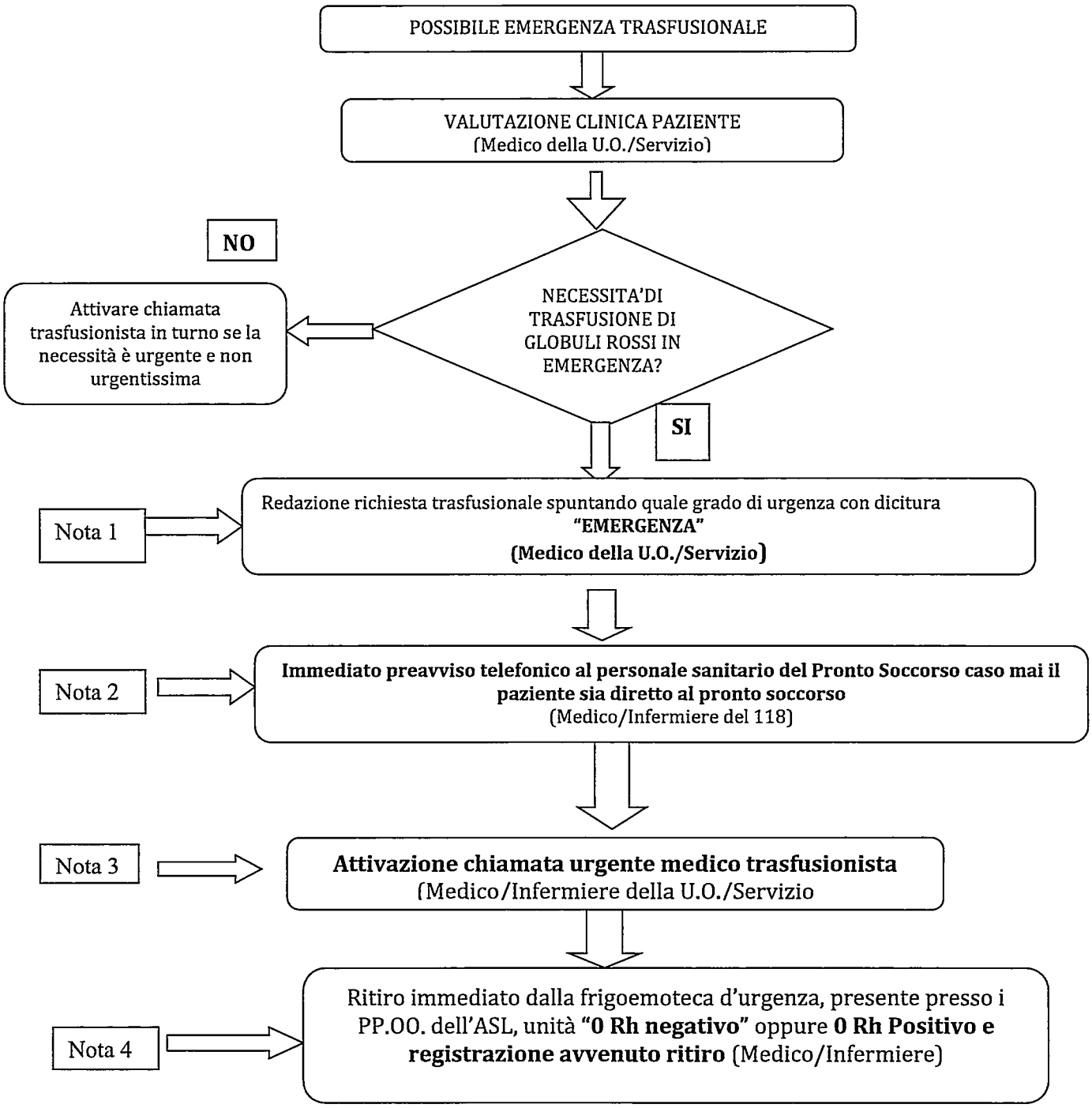
**Nel caso in cui il gruppo sanguigno non sia noto, deve essere utilizzata una unità di sangue di gruppo 0 (Zero) Rh negativo oppure 0 (Zero) Rh Positivo nel caso non vi fossero concentrati eritrocitari 0 negativo. Considerata la bassa percentuale dei donatori Rh negativi (pari all'8%), si consiglia comunque di riservare le unità di sangue di gruppo 0 (Zero) Rh negativo, per pazienti 0 – 18 anni di sesso femminile.**

La trasfusione in Emergenza viene eseguita osservando i criteri e le tempistiche della normale trasfusione.
Si precisa che le sacche di sangue prelevate ma non utilizzate dalle varie Unità Operative Presidiali vanno restituite alla UOC Medicina Trasfusionale nel più breve tempo possibile (massimo 12 ore).
Sarà cura del responsabile della Frigoemoteca inviare alla UOC Medicina Trasfusionale, la modulistica Richiesta Emocomponenti, Modulo ritiro Sacche Emocomponenti in Emergenza, eventuale Modulo di reazioni avverse in emergenza, compilata dal medico della Unità Operativa interessata, e chiedere il reintegro della scorta.

## *8.6 EMERGENZE TRASFUSIONALE PLASMA E CONCENTRATI PIASTRINICI*

**Unità Operative degli altri Presidi Ospedalieri Aziendali**
Per le Emergenze trasfusionali di Plasma si precisa che le Unità di Plasma AB sono allocate presso i congelatori attigui alle Frigoemoteche presidiali nonché presso la Casa di Cura Pineta Grande convenzionata con la ASL Caserta. Si raccomanda la puntuale registrazione e compilazione e registrazione delle unità prelevate.
**NOTA BENE**
**Per quanto riguarda l'emergenza trasfusionale piastrinica per i Presidi Ospedalieri aziendali, considerando che tale componente è definito labile, proprio per la sua conservazione (5 giorni), l'unità di piastrine per l'emergenze trasfusionali sono disponibili solo presso la frigoemoteca della UOC Medicina Trasfusionale per cui in caso di emergenza trasfusionale si attiva immediatamente la predetta UOC. Si utilizza l'auto/ambulanza presidiale per il ritiro.**

## *8.7 FLOW-CHART (Emergenza Trasfusionale)*



- **NOTA 1 Il Medico della Unità Operativa redige il modulo di richiesta trasfusionale con i dati essenziali per l'univoca identificazione del paziente biffando sul modulo aziendale la dicitura "EMERGENZA" L'utilizzo delle unità O Rh negativo e/o Rh positivo in regime di emergenza, deve essere registrato e firmato in cartella clinica a cura del medico richiedente, con la seguente dicitura: "per l'emergenza determinata dalle condizioni cliniche del paziente si trasfondono le unità di globuli rossi O Rh negativo e/o positivo numero ..... e numero ..... senza preliminari accertamenti di compatibilità".**

- **NOTA 2 Avviso medici del pronto soccorso per allerta trasfusionale .**

- **NOTA 3 L'infermiere della Unità Operativa richiedente preavvisa telefonicamente il personale Medico della UOC Medicina Trasfusionale di turno, per l'ulteriore supporto immunotrasfusionale del paziente in urgenza (eccezione può essere il decesso del paziente intervenuto nel frattempo)**

- **NOTA 4 <u>Registro ritiro unità di scorta:</u> all'atto del ritiro/consegna delle unità "0 Rh negativo e/o RH positivo" deve essere compilato in modo completo, per ogni unità, l'apposito Registro delle scorte.**

**NB:**
**Nel caso in cui la scorta di sangue presso la Frigoemoteca del Presidio Ospedaliero coinvolto sia terminata e nel contempo si realizza, nello stesso Presidio l'evenienza di altra EMERGENZA trasfusionale, l'Unità Operativa coinvolta si attiverà telefonicamente richiedendo la disponibilità del Presidio Ospedaliero più vicinorio e allertando la UOC Medicina Trasfusionale.**

EMERGENZA TRASFUSIONALE NELLA UOC PRONTO SOCCORSO
**Nel caso di emergenza trasfusionale presso i pronto soccorso dei Presidi Ospedalieri Aziendali, devono essere utilizzate le unità o (zero) Rh negativo/positivo disponibili nella frigoemoteca d'urgenza appositamente organizzata per fronteggiare tali evenienze. In tali situazioni è fondamentale un preavviso telefonico da parte del medico 118 al Pronto Soccorso di destinazione.**
**In analogia a quanto previsto per le Unità Operative di degenza, attivano temporaneamente la chiamata del medico trasfusionista in turno.**

| Modalità richieste per unità di globuli rossi concentrati in base al grado di urgenza | Caratteristiche cliniche dei pazienti | Tempistica disponibilità unità | Modalità evasione richiesta | Note |
|---|---|---|---|---|
| **RICHIESTA URGENTISSIMA (Emergenza Trasfusionale)** | **Pazienti in imminente pericolo di vita** | **Consegna immediata da parte del personale in servizio o prelevamento diretto di unità 0 Rh negativo/positivo da frigoemoteche disponibili nei vari presidi ospedalieri** | **Senza prove pre-trasfusionali di compatibilità. Le unità assegnate potranno essere: 0 negativo, 0 positivo o omogruppo AB0 Rh a seconda del numero di campioni pervenuti e se il paziente è noto al sistema.** | **La trasfusione viene eseguita sotto la responsabilità del medico richiedente. Avvisare immediatamente la UOC Medicina Trasfusionale. Inviare appena possibile la provetta per la determinazione del gruppo e successivamente quella per il controllo gruppo in modo da non sprecare inutilmente emazie di gruppo 0 negativo.** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **RICHIESTA URGENTE CLINICAMENTE NON DIFFERIBILE (Urgenza Trasfusionale)** | **Pazienti instabili non in pericolo di vita** | **La consegna avviene nella maggior parte dei casi entro un'ora e non oltre due ore.** | **Con prove pre-trasfusionali complete nella maggior parte dei casi** | **Deve essere segnalata sulla richiesta la motivazione dell'indifferibilità** |
| **RICHIESTA PROGRAMMATA** | **Pazienti stabili o con intervento programmato** | **Nelle due sedute di distribuzione di sangue routinarie, di regola dalle 8 per le richieste pervenute il giorno prima, dalle 17 per quelle giunte entro le 14 del giorno stesso** | **Prevede l'esecuzione delle prove pre-trasfusionali complete** | |

## *8.8. Modulo Richiesta emocomponenti*

REGIONE CAMPANIA ASL CASERTA

S.C. Servizio Trasfusionale *'Giorgio Luiarano'*
*Dirigente Responsabile: Dr. Saverio Misso*
Tel.: 0815001722 – Fax: 0831970926
Centro di Costo A 4106

RICHIESTA EMOCOMPONENTI
(ai sensi del DM 02/11/2015)

Ente richiedente_____ U.O._____ Tel._____

*DATI del* PAZIENTE:

Cognome_____ Nome_____ Sesso (M) (F) Gruppo/Rh_____

Data di nascita_____ luogo di nascita_____ Data ricovero_____ Cartella Clinica_____

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trasfusioni pregresse | □ Non noto | □ NO | □ SI | data _____ |
| Reazioni trasfusionali pregresse | □ Non noto | □ NO | □ SI | data ultima _____ |
| Gravidanze e/o aborti pregressi | □ Non noto | □ NO | □ SI | data ultima _____ |

*Grado di urgenza*

□ NON URGENTE (da tenere in prenotazione per il giorno_____ ore _____

□ URGENTE (possono essere concessi 60 m' per le prove di compatibilità)

□ EMERGENZA (necessità immediata di sangue senza prove di compatibilità) Dichiaro sotto la mia responsabilità che la gravità della situazione clinica del paziente è tale da rendere necessaria la trasfusione prima dell'esecuzione delle prove di compatibilità o del loro completamento.

□ TYPE & SCREEN (si richiede solo gruppo sanguigno e test Coombs indiretto)

□ Si allega provetta di sangue per controllo AB0 ed Rh

□ Non si allega nessun campione di sangue perché non è stato possibile effettuare il prelievo

PATOLOGIA E MOTIVO DELLA RICHIESTA: _____

| □ GLOBULI ROSSI CONCENTRATI | □ PLASMA FRESCO CONGELATO | □ PIASTRINE |
|---|---|---|
| Hb_____g/dL | PT INR APTT Ratio | Plt___x $10^9$ /L |
| Determinata in data..... | Determinati in data..... | Determinate in data..... |
| N° Unità _____ | N° Unità _____ | N° Unità _____ |
| Tipo unità: □ Autologa | □ Omologa Standard | □ Omologa pediatrica (mL ) |

Data richiesta __/__/____

Operatore sanitario che ha effettuato il prelievo ematico

Il Medico richiedente (firma e timbro)

Firma Leggibile: _____

Matricola n.: _____

Ora: _____

Si attesta di avere verificato la corrispondenza paziente-prelievo-richiesta, di avere compilato la cartellina trasfusionale, di avere ottenuto documentato il consenso informato del paziente. Per gli interventi di chirurgia elettiva il medico dichiara di avere verificato l'impossibilità di prenotare il predeposito di sangue autologo.
N.B.: La richiesta va compilata chiaramente ed integralmente ,sotto la responsabilità del medico prescrittore. Le richieste incomplete o illeggibili potranno essere respinte dal SIT.

Richiesta pervenuta il ore Firma di chi consegna Firma di chi riceve

AVVERTENZE PER I PAZIENTI DA SOTTOPORRE A TERAPIA EMOTRASFUSIONALE
*Consenso informativo del ricevente* (Decreto Min. 2 novembre 2015)

Il ricevente la trasfusione di sangue o di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, preventivamente informato che tali procedure possono non essere comunque esenti da rischio, è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso e dissenso.

ATTO DI CONSENSO INFORMATO

Io sottoscrittova ..... nato a ..... il ...../...../..... sono stato informato dal dott. ..... che per le mie condizioni cliniche potrebbe essere necessario essere sottoposto a trasfusioni di sangue e di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di virus di malattie infettive trasmissibili quali AIDS, epatite B, epatite C ecc). Ho ben compreso quanto mi è stato spiegato dal dott. ..... sia in ordine alle mie condizioni cliniche, sia ai rischi connessi alla trasfusione come a quelli che potrebbero derivarmi se non mi sottoponessi alla trasfusione.

□ Acconsento □ Non acconsento

ad essere sottoposto alle trasfusioni o alla somministrazione di emoderivati che si rendono necessarie per tutta la durata della terapia

Data:_____

Firma del paziente Firma del medico che acquisisce il consenso

_____ _____

AVVERTENZE PER I PAZIENTI DA SOTTOPORRE AD INTERVENTO CHIRURGICO
Direttive tecniche e promozionali per la riproduzione della trasfusione di sangue omologo (Legge 219/05 art.21). L emoterapia omologa costituisce, come è noto, un atto terapeutico non esente da rischi, i quali impongono una cauta valutazione della sua effettiva necessità. Pertanto il medico curante deve, di norma, acquisire nella scelta della terapia emotrasfusionale da utilizzare nel singolo caso, il parere del medico esperto in medicina trasfusionale
Per tutti i pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico non urgente si deve applicare il PBM (Patient Blood Management)( approvato dalla ASL Caserta con deliberazione n° 530 del 30/03/2021.

PRINCIPALI INDICAZIONI E VANTAGGI DELL'AUTOTRASFUSIONE
Interventi di chirurgia elettiva, necessità di sangue di gruppo raro, presenza di allo anticorpi, stimolazione dell'eritropoiesi, riduzione del quantitativo di sangue omologo trasfuso durante l'intervento, pregresse reazioni trasfusionali, nessuna trasmissione di agenti infettivi, nessun rischio di reazioni allergiche

ATTO DI CONSENSO INFORMATO

Il sottoscritto Sig._____dichiara di essere stato informato dal Dr_____dei rischi connessi alla trasfusione di sangue e/o emocomponenti, nonché di essere sottoposto a consulenza di Medicina Trasfusionale per eventuale applicazione del PBM.
Il sottoscritto dichiara di voler comunque accettare la trasfusione con sangue omologo

Data...../...../..... Firma del paziente_____

Firma del medico_____

# 9. MODALITA' DI CONSEGNA E TRASPORTO DELLE RICHIESTE ORDINARIE/UNITA' DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI, PER USO CLINICO

La UOC Medicina Trasfusionale Aziendale garantisce che il trasporto degli emocomponenti avvenga in condizioni che consentono di mantenere l'integrità dei prodotti. Le procedure sono verificate, monitorate e riconvalidate periodicamente o a fronte di modifiche rilevanti.

## *9.1 Consegna delle Richieste e provette ordinarie alla Frigoemoteca Presidiale*

Le provette corredate dalle rispettive richieste per trasfusioni programmate, e il prelievo per la determinazione del controllo del gruppo, propedeutico all'assegnazione della sacca di sangue e/o emoderivati, per le richieste fatte il giorno precedente, vengono trasportate dalle le Unità Operative presidiali entro le ore 08,30, alla frigormoteca presidiale.
Il trasporto interno avviene con apposito contenitore e la consegna va fatta al Responsabile della frigoemoteca /delegato che è responsabile dei seguenti atti:

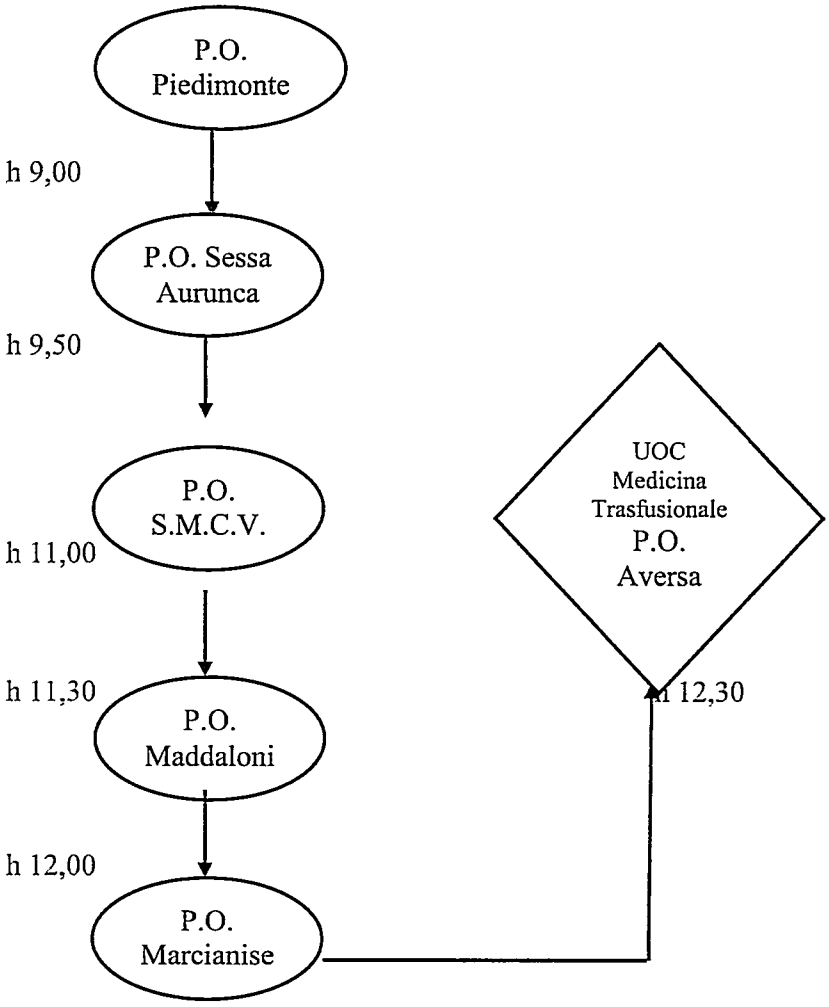
- Della raccolta delle richieste pervenute dalle Unità Operative e della verifica della corretta compilazione delle stesse;
- Dell'invio delle richieste con le relative provette, attraverso gli autisti della Ditta aggiudicatrice di gara aziendale, alla UOC Medicina Trasfusionale **solo per le richieste ordinarie;**
- Della segnalazione, alla Direzione Sanitaria, delle richieste inappropriate o compilate in parte.

Nel caso in cui al Referente della frigo emoteca presidiale non pervengano entro l'orario stabilito, non pervengono richieste di unità di sangue e/o emocomponenti corredate da prelievo, e/o prelievi destinati al secondo controllo, per assegnazione di unità richieste il giorno precedente, questi deve contattare la Ditta aggiudicatrice di gara aziendale, al fine di evitare dispendio di tempo ed energie.

Ogni giorno secondo lo schema di seguito dettagliato, attraverso una unica unità mobile costituita da una vettura dedicata ed attrezzata per tale missione, ed un conducente addestrato e formato per tale servizio, viene trasferito /trasportato il tutto alla UOC Medicina Trasfusionale Aziendale, entro le 12,30.

## *9.2 Schema Del Percorso*

Percorso per il ritiro richieste ordinarie, provette per determinazione gruppo, sacche da restituire al Centro Trasfusionale



## *9.3 Ritiro e consegna delle richieste, provette, sacche da restituire alla UOC Medicina Trasfusionale*

### Fase di check – out presso il Presidio Ospedaliero

L'operatore della ditta si presenterà presso la struttura periferica munito di borse termiche certificate (contenitore terziario), contenitore secondario, datalogger dedicato ad ogni contenitore secondario per la registrazione delle temperature e del tempo, piastre stabilizzatrici di mantenimento della temperatura, missione starter, palmare per la registrazione dei dati della missione (tracciabilità del processo) e stampante mobile.

### Fase 1 di Check-out

Una volta posizionate le piastre stabilizzatrici e prima di chiudere la borsa termica, l'operatore utilizzando il palmare eseguirà le seguenti operazioni per ogni borsa termica completata per l'attivazione della missione:

- ✓ Lettura del proprio codice a barre di identificazione su tessera di identificazione.
- ✓ Lettura del codice a barre di identificazione della Struttura/Luogo di inizio missione. Il codice a barre potrà essere letto da un foglio in dotazione o da una etichetta applicata nella zona di partenza.
- ✓ Lettura del codice a barre di identificazione del contenitore secondario. Digitazione del numero delle provette/sacche contenute nel contenitore secondario.

### Fase 2 di Check-out

L'Operatore avvierà la missione inserendo il datalogger, dedicato al contenitore secondario, nella mission starter per l'avvio del software BD T&T che registrerà le temperature di trasporto ogni tre minuti e la durata della stessa missione. Il datalogger attivato sarà posizionato all'interno del contenitore secondario.

### Fase 3 di Check-out

Completate tutte queste operazione avrà inizio la missione e attraverso una stampante mobile, collegata Bluetooth, sarà possibile l'emissione di un documento cartaceo in triplice copia.

### Fase 4 di trasferimento

Il trasporto avviene tramite autovettura dedicata coibentata e refrigerata. La stessa autovettura è munita di:

- ✓ Sistema satellitare per la localizzazione immediata e registrazione dei percorsi;
- ✓ navigatore;
- ✓ cellulare per telefonia mobile;
- ✓ kit antispandimento per la sicurezza degli Operatori conforme alla Direttiva Comunità Europea – CEE n. 679 del 26/11/1990 e Circolare Ministeriale n. 3 del 8/5/2003

- ✓ guanti monouso in ottemperanza agli obblighi i materia di sicurezza sul lavoro;
- ✓ carrello per il trasporto di contenitori terziari in ottemperanza agli obblighi in materia di sicurezza sul lavoro.

## *9.4 Fase di Check-in - Consegna delle sacche di sangue ed emoderivati presso la UOC Medicina Trasfusionale Aziendale e/o P.O. di destinazione unità sangue*

All'arrivo presso l'accettazione della UOC Medicina Trasfusionale del P.O. di Aversa si eseguiranno le seguanti operazioni:

- Fase 1 di Check-in - fine missione: attraverso il palmare l'Operatore verificherà:
  - ✓ Identificativo punto arrivo leggendo il codice della UOC Medicina Trasfusionale del P.O. di Aversa. Successivamente aprirà la borsa terziaria e contenitore secondario.
  - ✓ Corrispondenza codice contenitore secondario.
  - ✓ Corrispondenza numero provette/sacche.
- Fase 2 di Check-in - fine missione: dopo aver ritirato il datalogger dal contenitore secondario, attraverso il System manager l'Operatore verificherà:
  - ✓ Eventuale allarme per superamento delle soglie massime e/o minime assolute.
  - ✓ Eventuale allerta per superamento delle soglie massime e/o minime.
  - ✓ Stato della missione: OK – ET (fuori tempo stabilito) – BR (sotto soglia minima).
- Fase 3 di Check-in - fine missione: completate tutte queste operazioni l'Operatore e il personale ricevente verificheranno la rispondenza dei dati con la ricevuta stampata in fase di Check-out e si passerà quindi alla consegna.

Successivamente attraverso il palmare ed il system manager si trasferiranno i dati sul personal computer.
Le fasi di Check-out e Check-in sono comuni anche ai P.O. che ricevono sacche.
Le tavole che seguono rappresentano alcuni esempi di data base ed il flusso dell'intero processo.

## *9.5 Responsabilità della UOC Medicina Trasfusionale*

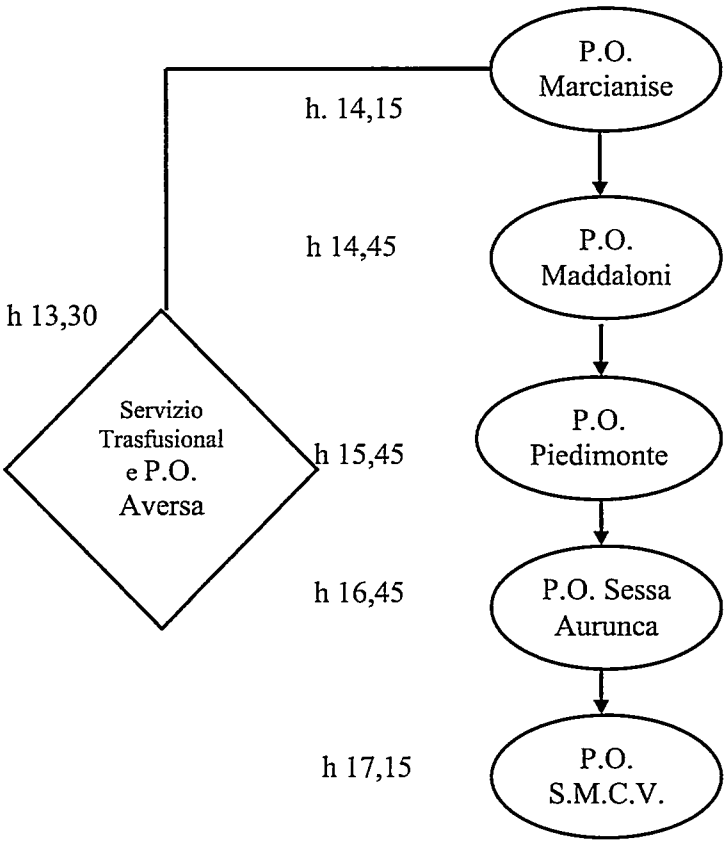
Il personale della UOC Medicina Trasfusionale ha la responsabilità dei seguenti atti:

- Verifica la completezza e la corrispondenza dei dati riportati sul Modulo Richiesta Emocomponenti Aziendale e sui campioni di sangue;
- Verifica dell'appropriatezza della richiesta di sangue ed emocomponenti;
- Verifica del rispetto delle indicazioni e consulenza trasfusionale;
- Degli esami pretrasfusionali e della preparazione degli emocomponenti
- Assegna le unità richieste con la relativa modulistica, compilata per la parte di sua competenza;
- Raccolta ed elaborazione dei dati trasfusionali

Immediatamente prima dell'avvio al trasporto le sacche di sangue e gli emocomponenti sono ispezionati, in caso di riscontro di eventuali anomalie questi vengono segregati e valutati, attraverso specifiche procedure interne.

## *9.6 Consegna Delle Sacche Di Sangue e/o Emocomponenti alla Frigoemoteca Presidiale*

Ogni giorno secondo lo schema di seguito dettagliato, attraverso una unica unità mobile costituita da una vettura dedicata ed attrezzata per tale missione, ed un conducente addestrato e formato per tale servizio, vengono trasferite /trasportate le sacche di sangue e/o emocomponenti dalla UOC Medicina Trasfusionale ai Presidi Ospedalieri




Il Responsabile e/o suo delegato carica, sul registro carico/scarico richieste ordinarie e/o registro carico e scarico urgenze/ scorte, le unità (sacche) di sangue compilando tutti i campi previsti nella sezione di carico, deposita le unità nella frigo emoteca e avvisa l'Unità Operativa.

- E responsabile della verifica de della verifica della scadenza delle sacche e del loro invio alla UOC Medicina Trasfusionale qualora non venissero trasfuse;

- Della verifica della tenuta della temperatura della frigoemoteca, con archiviazione dei dischetti di controllo.

Il Personale dell'Unità Operativa richiedente è responsabile del ritiro delle unità richieste dalla frigo emoteca, con compilazione corretta e completa del registro di scarico nonché della corretta gestione della procedura trasfusionale e dell'invio della modulistica, correttamente compilata ( vedi capitoli 10 e 11 del presente Manuale)

# 10. RACCOMANDAZIONI E PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELLE REAZIONI DI INCOMPATIBILITA' AB0

## *10.1 Descrizione*

Dai sistemi di emovigilanza attiva emerge che le reazioni avverse dovute ad errori trasfusionali rappresentano circa il 70% di tutti gli eventi avversi e tra queste, circa il 20% sono reazioni trasfusionali da incompatibilità AB0. La reazione da incompatibilità AB0 può determinare un ampio spettro di esiti clinici che variano dalla asintomaticità (12,8%), alla sintomatologia lieve (59,6%), al pericolo di vita immediato (21,3%), fino al decesso (6,4%) .
Ai fini della prevenzione di errori che possono comportare reazioni avverse alla trasfusione, devono essere adottate procedure in ogni fase del processo dalla fase di prelievo del campione per la determinazione del gruppo sanguigno del ricevente (indagini pre-trasfusionali) fino alla trasfusione degli emocomponenti.

## *10.2 Indicazioni per le Unita' Operative*

La trasfusione è un atto medico e va pertanto prescritta ed effettuata dal medico, che è responsabile dei seguenti atti:

- Accertamento dell'indicazione
- Valutazione per eventuale procedura alternativa al sangue omologo quale l'autotrasfusione
- Somministrazione dell'informativa con spiegazione dettagliata della procedura comprensiva dei benefici e degli eventuali rischi conseguente acquisizione del consenso informato
- Compilazione del modello di Richiesta di Emocomponenti
- Verifica e sottoscrizione della corretta compilazione dei dati anagrafici del paziente sulla richiesta

## *10.3 Prelievo di campioni di sangue per la determinazione del gruppo sanguigno*

1° Prelievo del paziente:
Campione per la determinazione del gruppo sanguigno (firmato dall'operatore che esegue il prelievo)
2° Prelievo al medesimo paziente:
Campione che accompagna la richiesta di emocomponenti (firmato dall'operatore che esegue il prelievo)

I campioni di sangue destinati alla tipizzazione eritrocitaria, alla ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari e all'esecuzione delle prove di compatibilità, devono essere raccolti in provette sterili e ognuna identificata, secondo quanto di seguito descritto.
Per evitare che il campione venga prelevato alla persona sbagliata o che si verifichi un'errata identificazione del campione:
A. il paziente deve essere identificato in maniera attiva chiedendo nome, cognome e data di nascita, ponendo particolare attenzione alle omonimie.
B. l'operatore che effettua il prelievo deve controllare che siano riportati in modo chiaro e completo sulle provette contenenti i campioni di sangue: l'Unità Operativa di appartenenza, Presidio

Ospedaliero di provenienza, cognome e nome del paziente, data di nascita del paziente, data del prelievo, ora del prelievo.
C. l'operatore che effettua il prelievo deve apporre la propria firma sulla provetta appena effettuato il prelievo.

Per garantire il corretto abbinamento fra i campioni di sangue prelevati, la richiesta di trasfusione e il paziente è necessario tenere conto della collaborazione dello stesso:
- In caso di paziente collaborante è essenziale la sua identificazione attiva in tutte le fasi del processo di trasfusione (richiesta di declinare attivamente le proprie generalità).
- In caso di paziente non collaborante l'identificazione attiva può essere effettuata attraverso un parente o tutore se presenti.
- In caso di paziente non identificabile, la Direzione Sanitaria del Presidio Ospedaliero richiedente deve elaborare, validare e implementare una procedura di identificazione univoca per gestire in sicurezza tale evenienza. Tale procedura deve essere comunicata preventivamente alla UOC Medicina Trasfusionale.

Il modulo della richiesta emocomponenti, che accompagna il campione di sangue del paziente deve essere compilato in modo chiaro e leggibile e completo.

## *10.4 Accettazione delle richieste alla UOC Medicina Trasfusionale*

Per evitare errori dovuti a scambio di campioni e di registrazione o l'erogazione di unità sbagliate, gli operatori della UOC Medicina Trasfusionale devono porre particolare attenzione alle seguenti indicazioni:

- Verificare, al momento dell'accettazione, la corrispondenza tra cognome nome e data di nascita del paziente riportati sulla richiesta e quelli riportati sull'etichetta dei campioni di sangue;
- Verificare la presenza della firma dell'operatore che ha eseguito il prelievo e del medico nonché la completezza e la correttezza della compilazione dei campi;
- Eseguire due determinazioni del gruppo sanguigno del paziente su due campioni prelevati in tempi diversi, per tutte le richieste non urgenti e ove le condizioni cliniche del paziente lo consentano;
- Verificare la corrispondenza tra richiesta e registrazioni (dati anagrafici del paziente, gruppo sanguigno, prove di compatibilità pre-trasfusionali, codici identificativi e gruppo sanguigno delle unità di emocomponenti da assegnare).

## *10.5 Corretta Gestione delle Sacche di Emocomponenti nelle Unità Operative*

Prima del ritiro della/ e Unità da trasfondere dalla Frigoemoteca presidiale, si dovrà accertare che le condizioni cliniche del paziente, cui l'emocomponente è destinato siano idonee per la trasfusione (medico e infermiere). L'infermiere dell'Unità Operativa interessata si reca in Frigoemoteca presidiale, dal Referente o suo delegato, per ritirare le/l'unità assegnata/e, avendo cura di compilare per la propria parte del registro carico scarico (vedi punto 10.14 del presente capitolo). Al momento

del ritiro l'operatore accettante deve ispezionare le sacche ricevute per evidenziare eventuali anomalie. In caso di riscontro di anomalie si deve predisporre, la restituzione alla UOC Medicina Trasfusionale. Nel caso in cui le/l'unità viene trasportata nell'Unità Operativa ma per qualsiasi motivo si verificano le condizioni per le quali la trasfusione non è più immediatamente necessaria, l'Unità Operativa deve provvedere alla immediata riconsegna alla Frigoemoteca presidiale per la successiva restituzione alla UOC Medicina Trasfusionale, è tassativamente vietato dalle norme vigenti conservare gli emocomponenti presso le unità di degenza.
**Sempre al momento dell'accettazione della sacca nell'UO, due operatori devono procedere ai controlli di identità, corrispondenza e compatibilità immunologica confrontando i dati presenti su ogni singola unità di emocomponenti con quelli della richiesta e della documentazione resa disponibile dalla struttura trasfusionale, quali il referto di gruppo sanguigno e le attestazioni di compatibilità delle unità con il paziente.**
Tali controlli devono essere documentati sulla Cartella Sanitaria (Medica e Infermieristica e Check list dei controlli pretrasfusionali).

## Nota Bene

E' preferibile che il paziente sia digiuno, o abbia assunto un pasto leggero non meno di due ore prima della trasfusione, e non sia febbrile per minimizzare eventuali reazioni trasfusionali.
L'intervallo di tempo tra la consegna delle unità e la loro trasfusione, deve essere il più breve possibile e comunque non superiore a due ore. In ogni caso è vietata la conservazione degli emocomponenti nei frigoriferi delle Unità Operative.
Esclusivamente per le unità di Globuli Rossi, è possibile conservare queste ultime nelle frigoemoteche del presidio fino ad un massimo di 72 ore dal momento della richiesta. In caso di cessato bisogno o di mancato utilizzo le unità devono essere restituite alla UOC Medicina Trasfusionale nel più breve tempo possibile.

Le emazie concentrate vanno trasfuse immediatamente evitando ogni forma di riscaldamento – ivi inclusa la giacenza presso l'Unità Operativa a temperatura ambiente - esclusivamente per i casi particolari in cui è necessario trasfondere emocomponenti a caldo vanno utilizzati gli appositi kit riscaldanti che si pongono tra il set e la vena - la sacca non va riscaldata (o lasciata riscaldare in ambiente) in nessun caso.
Le piastrine vanno trasfuse immediatamente oppure restituite alla UOC Medicina Trasfusionale in quanto necessitano, per la conservazione, di essere custodite in apposito agitatore qualificato e validato.

## *10.6 Raccomandazione per la Prevenzione Delle Reazioni Trasfusionali da Incompatibilita' ABO presso le Unita' Operative – a letto del Paziente-*

**Per evitare che l'emocomponente sia trasfuso alla persona sbagliata o che sia trasfuso sangue non compatibile con quello del paziente da trasfondere il medico e l'infermiere devono sempre:**
• Verificare la presenza in cartella dell'informativa e del consenso informato alla trasfusione di sangue sottoscritto dal paziente

• Verificare che il cognome e nome del paziente riportati sulla unità di emocomponente corrispondano all'identità del paziente da trasfondere, come da Documentazione Clinica, consenso informato e richiesta

• Verificare che il gruppo sanguigno del ricevente, come riportato nella documentazione rilasciata dalla UOC Medicina Trasfusionale, sia compatibile con il gruppo sanguigno indicato sull'etichetta dell'emocomponente da trasfondere

• Al letto del paziente identificare il ricevente individualmente da due operatori immediatamente prima dell'inizio della trasfusione.

I controlli devono essere documentati Documentazione Clinica e Check List dei controlli pretrasfusionali, compilata e sottoscritta da entrambi gli operatori.

• Inserire nella Documentazione Clinica del Paziente Check List dei controlli pretrasfusionali debitamente compilata e firmata.

• L'identificazione del ricevente deve sempre essere effettuata con la collaborazione del paziente, ove le sue condizioni cliniche lo consentano, mediante la richiesta di declinare attivamente le proprie generalità (nome, cognome e data di nascita).

L'identificazione deve sempre includere la verifica e corrispondenza dei dati identificativi riportati sulla Documentazione Clinica, modulo di richiesta, informativa e consenso alla trasfusione, confrontati con quelli riportati su ogni singola unità da trasfondere e sulla documentazione di assegnazione delle unità di emocomponente.

Oltre a ribadire che l'emocomponente va trasfuso immediatamente senza procedere a riscaldamento, si ricorda che ad esso non va fatta alcuna aggiunta di farmaci o soluzioni iniettabili né nella sacca né nella stessa linea. L'unica soluzione compatibile con le emazie concentrate è la soluzione fisiologica.

Si ribadisce, altresì, che, nel caso di compresenza di patologie o condizioni cliniche che richiedano la trasfusione a temperatura corporea, bisogna interporre tra la sacca contenente l'emocomponente e la via venosa l'apposito kit montato su un riscaldatore a secco fissato all'asta porta soluzioni.

La trasfusione è eseguita sotto la responsabilità del medico, che deve essere prontamente disponibile.

Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione in particolare nei primi 15-20 minuti dall'inizio della trasfusione, al fine di rilevare tempestivamente eventuali reazione avverse. Inoltre, il paziente è monitorato nelle 24 ore successive alla trasfusione per l'insorgenza di eventuali reazioni avverse tardive. In caso di dimissione di paziente in ricovero ordinario entro le 24 ore dalla trasfusione e in caso di paziente in day hospital, ambulatoriale o domiciliare, lo stesso è adeguatamente istruito in merito alla necessità di contattare un medico di riferimento in caso di comparsa di segni o sintomi inattesi.

Se non vi sono reazioni acute l'operatore può allontanarsi e tornare periodicamente a controllare che tutto proceda regolarmente.

La velocità di infusione deve consentire la completa trasfusione in circa 90 minuti. Una eccessiva permanenza delle emazie concentrate a temperatura ambiente ne riduce drasticamente la funzionalità e la sopravvivenza. Altrettanto accade per plasma (fattori labili della coagulazione) e concentrati piastrinici (aggregazione).

Particolare attenzione va sempre posta nella gestione della persona assistita in condizioni di urgenza ed emergenza.

## *10.7 Controlli e Registrazioni al letto del Paziente*

Devono essere controllati e registrati nella Documentazione Sanitaria del paziente (sezione medica e infermieristica):

- parametri vitali: frequenza cardiaca al polso, pressione arteriosa, temperatura corporea rilevati PRIMA DELL'INIZIO DELLA TRASFUSIONE ED ENTRO 60 MINUTI DOPO LATRASFUSIONE;
- il numero, il tipo codice identificativo degli emocomponenti da trasfondere anche mediante apposizione in cartella della etichetta di assegnazione dell'unità di emocomponente, ETICHETTA STACCABILE SUL RETRO DELLA SACCA da applicare in apposita sezione dedicata;
- data ed ora di inizio e fine trasfusione;
- eventuali reazioni avverse e il trattamento conseguentemente effettuato

Inoltre, ai fini della tracciabilità della trasfusione:

- ✓ Si deve sempre registrare nella documentazione Clinica l'avvenuta trasfusione con l'indicazione della presenza o assenza di reazioni avverse, apponendo la propria firma;
- ✓ Si deve notificare nel più breve tempo possibile l'avvenuta trasfusione al Centro Trasfusionale, attraverso la specifica modulistica (Modulo avvenuta trasfusione/ restituzione);
- ✓ Si deve segnalare alla UOC Medicina Trasfusionale ed alla Direzione Sanitaria del Presidio Ospedaliero interessato ogni eventuale evento avverso, attraverso la compilazione dello specifico modulo (Modulo avvenuta trasfusione/ restituzione) per ottemperare alla raccolta obbligata dei dati per l'Emovigilanza Nazionale

## *10.8 Tracciabilità degli Emocomponenti Assegnati*

La UOC Medicina Trasfusionale preliminarmente alla consegna delle unità, verifica la corrispondenza tra numero identificativo della richiesta, dati anagrafici del paziente ed unità assegnate.

1. All'atto della consegna, ogni unità di emocomponenti è accompagnata da apposita modulistica recante le informazioni relative agli emocomponenti consegnati e al ricevente cui gli emocomponenti stessi sono destinati (vedi paragrafo 7 del presente capitolo).
2. Su ogni unità di emocomponente assegnata è applicata un'etichetta (etichetta di assegnazione) recante i dati anagrafici del ricevente cui l'emocomponente è destinato, l'attestazione di compatibilità e i dati identificativi dell'emocomponente stesso.
3. La trasfusione deve essere registrata nella Documentazione Clinica Unica Integrata del ricevente.

4. Devono essere registrati numero, tipo e codice identificativo degli emocomponenti trasfusi, data, ora, parametri vitali e firma del professionista che indica l'inizio della trasfusione. Data e ora, parametri vitali e firma del professionista che attesta della fine della trasfusione.
5. I parametri vitali al termine della trasfusione, devono essere rilevati e registrati entro e non oltre 60 minuti dal termine della stessa.
6. Vanno documentate dettagliatamente nel Diario Clinico ed Infermieristico eventuali reazioni avverse rilevate ed il trattamento conseguentemente effettuato.
7. L'etichetta di assegnazione dell'unità di emocomponente deve essere apposta nella sezione dedicata della Documentazione Clinica.
8. La struttura nell'ambito della quale viene effettuata la trasfusione deve far pervenire sistematicamente alla UOC Medicina Trasfusionale la dichiarazione di avvenuta trasfusione e di eventuali reazioni avverse (Modulo avvenuta trasfusione/ restituzione). Tali reazioni avverse vanno registrate anche con sistema informatico utilizzando la piattaforma Informatica in uso Aziendale.
9. In caso di reazioni avverse gravi, la UOC Medicina Trasfusionale assicura le valutazioni, le registrazioni e le notifiche previste dalle normativa vigente.

## *10.9 Unità di Emocomponenti non Utilizzate*

Qualora l'unità di sangue o di emocomponente richiesta e consegnata non venga utilizzata, il richiedente provvede, alla restituzione della stessa alla UOC Medicina Trasfusionale, nel più breve tempo possibile dalla consegna, attraverso la frigoemoteca presidiale.

L'unità restituita deve essere accompagnata dalla dichiarazione attestante la sua integrità e l'osservanza dei protocolli stabiliti relativamente alla sua conservazione e trasporto (Modulo avvenuta trasfusione/ restituzione)

## *10.10 Documentazione correlata agli Emocomponenti*

La registrazione di tutti i dati pertinenti la trasfusione risponde all'esigenza di documentare l'osservanza delle norme di legge e delle misure atte a tutelare sia i pazienti, sia gli operatori sanitari. I moduli di richiesta documentano le indicazioni alla trasfusione e l'osservanza delle norme di sicurezza: è quindi indispensabile la loro accurata compilazione e la loro conservazione in cartella, a tutela in caso di contenzioso.
Ciò non toglie che nel diario della documentazione clinica debba essere riportato quanto dettagliato nel paragrafo 10.7 "Tracciabilità degli Emocomponenti assegnati".

La modulistica correlata agli emocomponenti e che accompagna la/le unità erogate dalla UOC Medicina Trasfusionale aziendale è la seguente:

1. Modulo Scheda Informativa alla trasfusione di sangue, emocomponenti ed emoderivati aziendale disponibile presso ogni Unità Operativa in formato PDF;

2. Consenso informato alla Trasfusione o Emoderivati parte integrante della Richiesta Emocomponenti Aziendale;
3. Modulo Richiesta Emocomponenti Aziendale fornito dalla UOC Medicina Trasfusionale ASL Caserta;
4. Modulo di Assegnazione – Trasfusione fornito dalla UOC Medicina Trasfusionale;
5. Modulo di Emotrasfusione
6. Modulo Avvenuta Trasfusione/ Restituzione fornito dalla UOC Medicina Trasfusionale Aziendale
7. Modulo Utilizzo degli Emocomponenti in Urgenza
8. Registro di carico e scarico per richieste ordinarie
9. Registro di carico e scarico urgenze / scorte

## *10.11 Modulo di Assegnazione – Trasfusione*

Il modulo di Assegnazione - Trasfusione viene compilato a cura della UOC Medicina Trasfusionale; esso consta di tre parti:
1. la prima parte riporta i dati relativi alla macrostruttura richiedente
2. la seconda parte riporta i dati del paziente
3. la terza parte i dati relativi alle unità assegnate tale Modello debitamente firmato deve essere archiviato nella Documentazione Clinica del Paziente

**ASL CE - P.O. "SAN G. MOSCATI" - AVERSA**
**S.C. SERVIZIO TRASFUSIONALE - "Giorgio Lubrano"**
**Responsabile: Dr Saverio Misso**

MODULO DI ASSEGNAZIONE-TRASFUSIONE

Richiesta n° 2017/624628 — Data richiesta 17/10/2017
Ospedale richiedente: Clinica [redacted]
Reparto: Ortopedia

IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE

Cognome e nome: [redacted] — Codice Paziente 142537
data di nascita: [redacted] — sesso: F
Gruppo sanguigno: A + CcDee kk
Ricerca Anticorpi Irregolari: NEG del 17/10/2017 OpenLAB

UNITA' ASSEGNATE

I162917017257 Emazie Concentrate Filtrate — A + CcDee kk
Assegnazione: COMPATIBILE — Assegnata da: Dott. [redacted] — il 17/10/2017 12:34:00
Tipo di assegnazione: Type & Screen

I162917050537 Emazie Concentrate Filtrate — A + CcDee kk
Assegnazione: COMPATIBILE — Assegnata da: Dott. [redacted] — il 17/10/2017 12:34:00
Tipo di assegnazione: Type & Screen

Il Responsabile

conservare e trasfondere secondo normativa vigente — Assegnata il 17/10/2017 ore [redacted]

## *10.12 Modulo di Emotrasfusione*

Il Modulo di Emotrasfusione costituito da due parti, viene consegnato dalla UOC Medicina Trasfusionale.
La prima parte viene compilata dalla UOC Medicina Trasfusionale e riporta:

- i dati di identificazione della richiesta,
- i dati di identificazione del paziente ,
- i dati relativi alle unità consegnate

La seconda parte è costituita dalla Check List dei controlli pretrasfusionali. La compilazione di questa sezione del modello viene compilata a letto del paziente immediatamente prima dell'inizio della trasfusione come dettagliato nel paragrafo 3 "Raccomandazione per la prevenzione delle reazioni trasfusionali da incompatibilità AB0 presso le Unità Operative- a letto del paziente" del presente capitolo. Debitamente compilata e firmata da due operatori viene conservata nella Documentazione Clinica.

U.O.C. Servizio Trasfusionale "Giorgio Lebrano"
P.O. "San Giuseppe Moscati" Aversa
Dirigente Responsabile: Dr. Saverio Misso

**MODULO DI EMOTRASFUSIONE**

**IDENTIFICAZIONE RICHIESTA**

Richiesta n° 2017[redacted] Data richiesta: 17/10/2017 Urgenza: Urgente
Ospedale Destinazione: Clinica [redacted] Reparto Dest.: Ortopedia

**IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE**

Codice Paziente: 142537
Cognome e nome: [redacted]
Data di nascita: 24/01/1936 Sesso: F Gruppo sanguigno, fenotipo, kell: A POS CcDee kk

Data T&S: 17/10/2017 Esito T&S: NEG Stato del T&S Aperto Scadenza del T&S 20/10/2017 12:34

**UNITA' CONSEGNATE**

| Identificativo unità | Descrizione emocomponente | Gruppo - Fenotipo Rh - Kell | Data di scadenza |
|---|---|---|---|
| 1162917050537 | Emazie Concentrate Filtrate | A POS CcDee kk | 19/11/2017 |

Assegnata da: Dott. F[redacted] Data Assegnazione: 17/10/2017 12:34 Tipo Assegnazione: Type & Screen
Incompatibile
Prove Crociate: Risultato e data

**REGISTRAZIONE DEI CONTROLLI PRETRASFUSIONALI**
(in ottemperanza all'art. 25 del DMS 02/11/15 e all'allegato VII, paragrafi F e H)

| | Check 1° op. | Check 2° op. |
|---|---|---|
| Controllo della compatibilità immunologica teorica confrontando i dati presenti su ogni singola unità con quelli della richiesta, referto di gruppo sanguigno e le attestazioni di compatibilità delle unità con il paziente | | |

Firma Medico ..... Firma Infermiere .....

**A LETTO DEL PAZIENTE**

| | | |
|---|---|---|
| Ispezione unità di emocomponente: la presenza di anomalie | | |
| Identificazione del ricevente: richiesta al paziente dei propri dati identificativi: cognome, nome e data di nascita | | |
| Identificazione del ricevente: verifica dei dati identificativi con quelli riportati sul braccialetto. | | |
| Identificazione del ricevente: verifica dei dati identificativi con quelli riportati su ogni singola unità da trasfondere. | | |

DATA ...../...../..... ORA .....

Firma 1° Operatore ..... Firma 2° Operatore .....

**DA CONSERVARE IN CARTELLA CLINICA**

Consegna effettuata il: 17/10/2017 12:34 da Dott. [redacted] Stampato il: 18/10/2017 09:40:19

Firma di chi consegna ..... Firma di chi ritira ..... Matricola .....

## *10.13 Modulo Avvenuta Trasfusione/ Restituzione fornito dalla UOC Medicina Trasfusionale Aziendale*

Il Modulo Avvenuta Trasfusione/ Restituzione, fornito dalla UOC Medicina Trasfusionale Aziendale, è costituito da due parti:
Una prima parte compilata dalla UOC Medicina Trasfusionale riporta:

- i dati di identificazione della richiesta
- i dati di identificazione del paziente

La seconda parte relativa alla lista delle unità consegnate dove viene riportato l'identificativo dell'unità il tipo di emocomponente erogato, il gruppo- fenotipo Rh- Kell, la scadenza, barcode Unità e Barcode Prodotto va compilata, negli appositi campi previsti, dal personale Medico dell'Unità Operativa o Medico di Medicina Generale.
Tale modello debitamente firmato deve essere sempre restituito alla UOC Medicina Trasfusionale tramite la restituzione al referente della frigoemoteca presidiale, o a mezzo mail aziendale se trattasi di trasfusione domiciliare.

U.O.C. Servizio Trasfusionale "Giuseppe Labrano"
P.O. "San Giuseppe Moscati" Aversa
Dirigente Responsabile Dr Saveno Misso

**MODULO DA RESTITUIRE AL S.I.M.T. COMPILATO**

**IDENTIFICAZIONE RICHIESTA**

Ospedale Rich. Clinica [redacted] Ospedale Dest. Clinica [redacted]
Reparto Rich. Ortopedia Reparto Dest. Ortopedia
Richiesta n° 2017.[redacted] Data richiesta: 17/10/2017
Urgenza Urgente Tipo assegnazione Type & Screen

**IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE**

Codice Paziente. 142537
Cognome e nome: [redacted] sesso: F
Data di nascita: [redacted] Gruppo sanguigno, Fenotipo Rh, kell: A POS CeDee kk
Data T&S 17/10/2017 Esito T&S. NEG Scadenza del T&S 20/10/2017 12:34

**LISTA UNITA' CONSEGNATE**

| Identificativo unità | Emocomponente | Gruppo - Fenotipo Rh - Kell | Scadenza | |
|---|---|---|---|---|
| I162917017257 | Emazie Concentrate Filtrate | A POS CeDee kk | 31/10/2017 | Barcode Unità |
| ☐ Trasfusa ☐ Restituita ☐ Distrutta Lavorazioni: | | | | |
| Data trasfusione ora inizio ora fine | | | | |
| Reazione | | | | |
| Trasfusa il positiva | | | | |
| Restituita il motivo | | firma Medico | | |
| I162917050537 | Emazie Concentrate Filtrate | A POS CeDee kk | 19/11/2017 | Barcode Unità |
| ☐ Trasfusa ☐ Restituita ☐ Distrutta Lavorazioni: | | | | |
| Data trasfusione ./. ora inizio ora fine | | | | |
| Reazione | | | | |
| Trasfusa il motivo | | | | |
| Restituita il motivo | | firma Medico | | |

Consegna effettuata il 17.10.2017 12:34 da Dott. [redacted]

Si certifica che dal lato unità restituite il trasporto e la conservazione sono avvenuti nei modi di legge senza pregiudizio per la qualità del prodotto

Data ...

Il sottoscritto

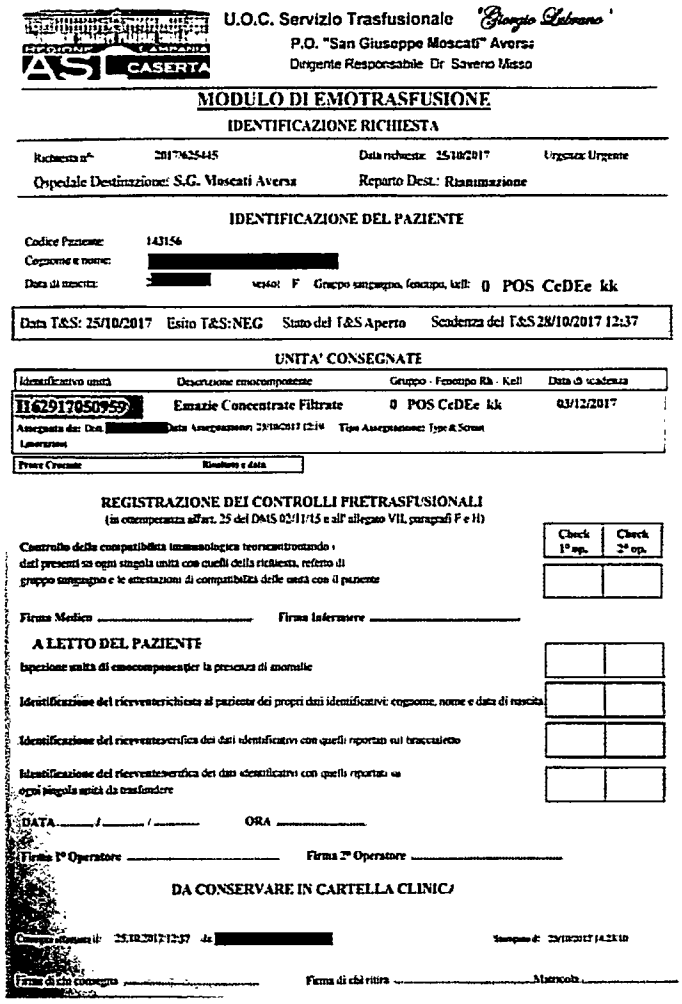
Il Responsabile del reparto (Firma) ...

per l'Azienda Ospedaliera, preso atto e verificato quanto sopra, procede al ritiro e al reintro delle unità

Per ricevuta (Firma e timbro) ...

## *10.14 Modulo Utilizzo degli Emocomponenti in Urgenza*

Il Modulo Utilizzo degli Emocomponenti in Urgenza viene fornito dalla UOC Medicina Trasfusionale Aziendale. Deve essere compilato nei campi previsti al momento dell'utilizzo di emocomponenti in regime di emergenza, gestione scorta delle frigo emoteche.
Tale modello debitamente firmato deve essere sempre e tempestivamente restituito alla UOC Medicina Trasfusionale tramite la frigo emoteca presidiale.



U.O.C. Servizio Trasfusionale "Giorgio Lebrano"
P.O. "San Giuseppe Moscati" Aversa
Dirigente Responsabile Dr Saverio Misso

**MODULO DI EMOTRASFUSIONE**

**IDENTIFICAZIONE RICHIESTA**

Richiesta n°: 20170625445 Data richiesta: 25/10/2017 Urgenza: Urgente
Ospedale Destinazione: S.G. Moscati Aversa Reparto Dest.: Rianimazione

**IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE**

Codice Paziente: 143156
Cognome e nome: [redacted]
Data di nascita: [redacted] sesso: F Gruppo sanguigno, fenotipo, kell: 0 POS CcDEe kk

Data T&S: 25/10/2017 Esito T&S:NEG Stato del T&S Aperto Scadenza del T&S 28/10/2017 12:37

**UNITA' CONSEGNATE**

| Identificativo unità | Descrizione emocomponente | Gruppo - Fenotipo Rh - Kell | Data di scadenza |
|---|---|---|---|
| H62917050959 | Emazie Concentrate Filtrate | 0 POS CcDEe kk | 03/12/2017 |

Assegnata da: Dott. [redacted] Data Assegnazione: 25/10/2017 12:14 Tipo Assegnazione: Type & Screen
Laboratorio:

| Prove Crociate | Risultato e data |
|---|---|

**REGISTRAZIONE DEI CONTROLLI PRETRASFUSIONALI**
(in ottemperanza all'art. 25 del DMS 02/11/15 e all' allegato VII, paragrafi F e H)

| | Check 1° op. | Check 2° op. |
|---|---|---|
| Controllo della compatibilità immunologica incrociandando i dati presenti su ogni singola unità con quelli della richiesta, referto di gruppo sanguigno e le attestazioni di compatibilità delle unità con il paziente | | |

Firma Medico _____ Firma Infermiere _____

**A LETTO DEL PAZIENTE**

| | | |
|---|---|---|
| Ispezione unità di emocomponente per la presenza di anomalie | | |
| Identificazione del ricevente/richiesta al paziente dei propri dati identificativi: cognome, nome e data di nascita | | |
| Identificazione del ricevente/verifica dei dati identificativi con quelli riportati sul braccialetto | | |
| Identificazione del ricevente/verifica dei dati identificativi con quelli riportati su ogni singola unità da trasfondere | | |

DATA ___/___/___ ORA _____

Firma 1° Operatore _____ Firma 2° Operatore _____

**DA CONSERVARE IN CARTELLA CLINICA**

Consegna effettuata il: 25.10.2017 12:37 da: [redacted] Stampato il: 25/10/2017 14:23:10

Firma di chi consegna _____ Firma di chi ritira _____ Matricola _____

## *10.15 Registro carico e scarico richieste ordinarie*

Il registro Carico e scarico richieste ordinarie va compilato per singola Unità assegnata dalla UOC Medicina Trasfusionale.

- La compilazione della sezione carico è di responsabilità del Referente e/o delegato della frigoemoteca presidiale. La sezione è composta dalle seguenti voci: N° registro, Unità Operativa richiedente, n° cartella Clinica, tipo di richiesta, firma di chi carica data e ora, tipo di emocomponente, n° sacca, nome e cognome del paziente, emogruppo e fattore Rh, data di scadenza, prove di compatibilità /T&S.
- La sezione scarico viene compilata dal personale della Unità Operativa richiedente per le seguenti voci: firma di chi ritira, firma di rientro data e ora. Dal Referente e/o delegato della frigo emoteca per le voci: trasfusione avvenuta data e ora, firma di restituzione alla UOC Medicina Trasfusionale data e ora. Questi ultimi due dati si evincono dal Modulo di Avvenuta Trasfusione /Restituzione.

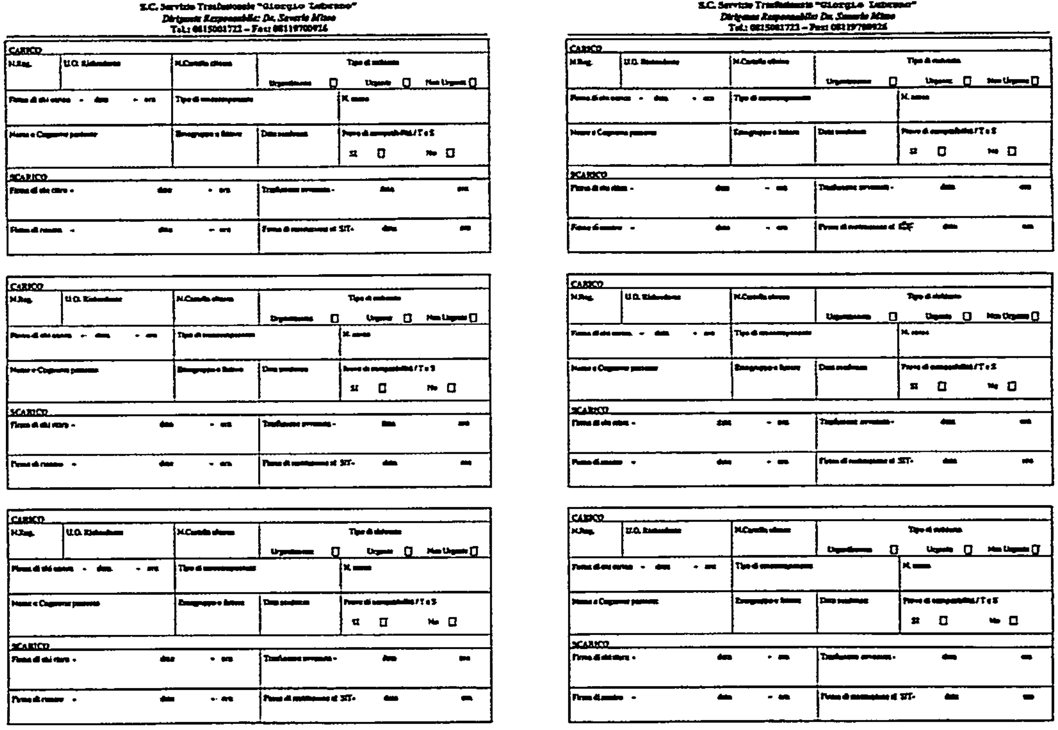
## *10.16 Registro carico e scarico urgenze/ scorte*

Il registro di carico urgenze / scorte è composta da tre sezioni:

1. Sezione Carico dove sono riportate le seguenti voci: Firma di chi carica data e firma, Tipo di emocomponente, n° sacca, Emogruppo, Data di scadenza, Prove di compatibilità /T&S. Questa sezione va compilata dal Referente e/o delegato della frigo emoteca presidiale.
2. Sezione Scarico dove sono riportate le seguenti voci: Firma di chi ritira data e ora, nome e cognome del paziente, UO richiedente, tipo emocomponente, Emogruppo, Hb, tali dati devono essere registrati dal personale dell'unità Operativa. Il riquadro relativo alla registrazione dell'avvenuta trasfusione con data e ora viene registrato dal Referente e/o delegato e si evincono dal Modulo di Avvenuta Trasfusione /Restituzione.
3. Diagnosi, questa sezione è di competenza del personale dell'Unità Operativa.

ordinarie

①



REGIONE CAMPANIA - ASL CASERTA

CARICO

SCARICO

REGIONE CAMPANIA - ASL CASERTA
S.C. Servizio Trasfusionale
*Dirigente Responsabile: Dr. Saverio Misso*
Tel.: 0815001722 – Fax: 08119700926

Urgenze / Scorte (1)

| CARICO | URGENZE/SCORTE | |
|---|---|---|
| Firma di chi carica - data - ora | Tipo di emocomponente | N. sacca |
| Emogruppo e fattore | Data scadenza | Prove di compatibilità / T e S<br>SI NO |

| SCARICO | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Firma di chi ritira - data - ora | | Trasfusione avvenuta - data ora | | |
| Nome e Cognome paziente | U.O. Richiedente | Tipo Emocomponente | Emogruppo | Hb |
| Diagnosi | | | | |

| CARICO | URGENZE/SCORTE | |
|---|---|---|
| Firma di chi carica - data - ora | Tipo di emocomponente | N. sacca |
| Emogruppo e fattore | Data scadenza | Prove di compatibilità / T e S<br>SI NO |

| SCARICO | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Firma di chi ritira - data - ora | | Trasfusione avvenuta - data ora | | |
| Nome e Cognome paziente | U.O. Richiedente | Tipo Emocomponente | Emogruppo | Hb |
| Diagnosi | | | | |

| CARICO | URGENZE/SCORTE | |
|---|---|---|
| Firma di chi carica - data - ora | Tipo di emocomponente | N. sacca |
| Emogruppo e fattore | Data scadenza | Prove di compatibilità / T e S<br>SI NO |

| SCARICO | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Firma di chi ritira - data - ora | | Trasfusione avvenuta - data ora | | |
| Nome e Cognome paziente | U.O. Richiedente | Tipo Emocomponente | Emogruppo | Hb |

# 11. GESTIONE DELLA RISORSA SANGUE ALL'INTERNO DEL PRESIDIO OSPEDALIERO

## *11.1. Materiali*

- Filtri per microaggregati (20-40 mcm)
- Filtri per deleucocitazione
- Soluzioni fisiologiche per E.V
- Riscaldatori

## *11.2 Gestione della trasfusione - modalità operativa*

Prima di passare alla fase di preparazione dell'Unità per l'infusione e/o prima del ritiro dalla frigo emoteca presidiale si dovrà accertare che le condizioni cliniche del paziente, cui l'emocomponente è destinato, siano idonee per la trasfusione ( vedi capitolo 10 del presente manuale)
L'unità deve essere trasfusa non appena prelevata dalla frigoemoteca.
Il collegamento del set da trasfusione con la sacca dell'emocomponente, qualunque esso sia, comporta l'apertura della sacca stessa, e quindi impone la sollecita infusione del suo contenuto pena la sua eventuale eliminazione. Ecco quindi la necessità che prima di eseguire questo collegamento ci si accerti che il paziente possa e voglia essere trasfuso.
Subito prima del collegamento, è opportuno agitare dolcemente la sacca per sospendere le emazie depositate rendendo più facile il fluire dell'emocomponente. Si provvede poi ad introdurre "sterilmente" il perforatore del set nell'apposita sede facendolo aderire perfettamente ad essa. Si deve porre particolare attenzione nell'eseguire questa manovra perché non è difficile perforare la parete della sacca con la conseguente, inevitabile, eliminazione della stessa. Successivamente, viene fatto defluire l'emocomponente per riempire il set, avendo cura di evitare la formazione di bolle d'aria lungo di esso. Per evitare l'emolisi delle emazie durante la trasfusione utilizzare aghi di grosso calibro (19G). Per la trasfusione di ogni emocomponente vanno utilizzati gli appositi set per infusione di emocomponenti dotati di un filtro a porosità variabile in grado di trattenere macro e microaggregati ed eventuali possibili coaguli che altrimenti potrebbero causare fenomeni embolici. È importante precisare agli emocomponenti contenuti nella sacca non possono essere aggiunti farmaci né soluzioni di alcun tipo. Se durante la trasfusione si rendesse necessaria la somministrazione di farmaci, e non si potesse utilizzare una via venosa diversa, si può utilizzare l'apposito raccordo (rubinetto) che va posizionato all'estremità del set, subito prima dell'innesto dell'ago. Talvolta la soluzione fisiologica viene utilizzata per facilitare il fluire delle emazie concentrate, che così diluite scorrono con maggior facilità attraverso l'ago. È opportuno rammentare che alcune delle soluzioni più utilizzate, quali il glucosio al 5% e la soluzione di Ringer Lattato, miscelate con l'emocomponente nel set da trasfusione, possono causare emolisi delle emazie (il glucosio) o provocare la formazione di coaguli (il Ringer Lattato per la presenza di ioni

calcio). Frequentemente, il tipo di terapia praticata al paziente impone di far seguire alla trasfusione l'infusione di soluzioni diverse, è buona pratica in questi casi utilizzare un set diverso da quello usato per la trasfusione; se però ci si trova nella necessità di impiegare quest'ultimo set è indispensabile, prima di far defluire le soluzioni diverse, fare scorrere una certa quantità di soluzione fisiologica allo scopo di detergere il deflussore dai residui di emocomponente.

Non è necessario, salvo precise indicazioni del medico della UOC Medicina Trasfusionale, che l'unità raggiunga la temperatura ambiente in quanto la permanenza delle unità a temperature superiori a +10°C aumenta il rischio di proliferazione batterica. Osservare, prima della connessione con il deflussore, l'aspetto della sacca per verificare la presenza di emolisi e aggregati, mescolare delicatamente il contenuto. E' buona norma iniziare l'infusione molto lentamente per i primi dieci minuti (20 gtt/m'), durante i quali è obbligatoria la presenza del sanitario nelle immediate vicinanze poiché in questa fase possono comparire le reazioni trasfusionali più gravi, anche mortali, da incompatibilità di gruppo. Verificata l'assenza di complicanze (febbre, brividi od altri sintomi lamentati dal paziente) si può incrementare la velocità d'infusione e dove le condizioni cardiocircolatorie lo consentono, si può terminare l'infusione entro 90/120 minuti (controllare con retro richiesta). Se le condizioni cardiocircolatorie sono compromesse, si deve procedere con somministrazione lenta, per un tempo massimo di 4 ore.

La presenza del sanitario nelle immediate vicinanze rimane comunque obbligatoria per tutta la durata della trasfusione.

Evitare di prolungare l'infusione oltre le quattro ore per singola unità per pericolo di proliferazione batterica. Si raccomanda di inserire l'etichetta/cartellino d'accompagnamento dell'unità in cartella clinica e di registrarvi l'ora d'inizio e di fine della trasfusione. Ogni reparto dovrà esplicitare la procedura operativa in funzione della propria organizzazione interna, salvaguardando le singole responsabilità e garantendo assolutamente che la procedura sia monopaziente.
Considerato che i sintomi di una grave reazione trasfusionale si verificano di solito durante l'infusione dei primi 50 ml o meno di sangue trasfuso, l'infusione deve iniziare lentamente, 5 ml/min. o meno, per i primi 15 minuti. Il medico e l'infermiere registra sulla documentazione clinica la data e l'ora di inizio della trasfusione.
L'infermiere registra dopo 15 min. i parametri vitali e li confronta con quelli iniziali; se non ci sono problemi nei primi 15 min, la velocità d'infusione può essere aumentata su indicazione del medico (di solito 1 unità di emazie viene trasfusa in un soggetto adulto in 2-3 ore: non deve essere superiore alle 4 ore.
Nel bambino la velocità é di 2-5 ml/kg/ora.
Nei pazienti in cui é preferibile evitare un sovraccarico circolatorio acuto la velocità di infusione consigliata e 1 ml/Kg/ora, cercando in ogni caso di non superare la durata di 4 ore.

Il paziente deve stare sotto osservazione infermieristica durante la trasfusione e subito dopo. Può essere utile registrare i segni vitali ogni 30 minuti.
In caso di reazioni trasfusionali la trasfusione deve essere immediatamente interrotta, tenendo pervia la normale via di infusione con soluzione fisiologica. L'infermiere deve repentinamente chiamare il medico, se non presente, che riferirà subito, telefonicamente, tale reazione alla UOC Medicina Trasfusionale.
Preleva un nuovo campione di sangue al paziente, da un accesso venoso diverso da quello utilizzato per la trasfusione e lo invia alla UOC Medicina Trasfusionale, insieme con la sacca ed il deflussore.
Il medico registra la reazione descrivendola sia sul modulo di trasfusione da inviare alla UOC Medicina Trasfusionale, che sulla documentazione clinica.
La relazione di avvenuta trasfusione deve essere inviata alla UOC Medicina Trasfusionale anche nel caso che non si siano verificate reazioni.
L'infermiere, terminata la trasfusione, registra sulla documentazione clinica l'ora di fine trasfusione, i parametri vitali post-trasfusione, il volume di sangue trasfuso ed appone la sua firma. Successivamente, nel caso in cui non si siano rilevate reazioni trasfusionali, elimina le sacche vuote nel contenitore destinato all'inceneritore (secondo le istruzioni del dirigente medico del reparto in cui opera).

## *11.3 Avvertenze*

- Le soluzioni di "RINGER" o altre soluzioni contenti calcio possono eccedere la capacità anticoagulante del sangue citratato e causare coagulazione del sangue o emocomponenti nella sacca o nel deflussore. E' pertanto indispensabile non utilizzare lo stesso accesso E.V. per la somministrazione contemporanea di tali sostanze.
- Le soluzioni ipotoniche di NaCl ed il destrosio al 5% causano emolisi dei Globuli Rossi.
- Le soluzioni ipertoniche di glucosio determinano impilamento e conglutinazione degli eritrociti.
- Non devono essere usate procedure per riscaldare un'intera sacca di sangue. Il riscaldamento può essere realizzato solo con apparecchiatura idonea durante il passaggio del sangue attraverso il set di infusione. L'unità di sangue riscaldata non può essere ridistribuita e deve essere eliminata.

## *11.4 La Valutazione dell'efficacia*

Occorre valutare le modificazioni dei parametri ematologici che si volevano correggere.
In caso di trasfusione di emazie per intervento chirurgico, viene effettuato il controllo dell'emoglobina prima, al termine dell'intervento e 48-72 ore dopo l'intervento.
In caso di trasfusione piastrinica il conteggio piastrinico viene effettuato 10-60 minuti e 18-24 ore dopo la trasfusione.

Per la trasfusione di plasma fresco il controllo del PT e del PTT viene effettuato 4 ore dopo l'infusione.

## *11.5 Le Complicanze*

La comparsa di reazioni trasfusionali immediate deve essere registrata in cartella, nella quale va anche indicato se la trasfusione è stata interrotta. Qualora si sospetti una reazione di tipo immunologico, essa va segnalata immediatamente alla UOC Medicina Trasfusionale.

Nel caso di reazioni trasfusionali gravi (emolitiche, febbrili, ecc.) la UOC Medicina Trasfusionale dovrà ricevere, oltre alla segnalazione, l'unità di sangue e un campione di sangue del paziente prelevato da differente vena, il primo campione di urine post-trasfusione. In caso di abbassamento dell'emoglobina e/o di aumento della bilirubinemia, comparsi nei giorni successivi alla trasfusione e non altrimenti giustificati dal quadro clinico, è legittimo sospettare una reazione emolitica ritardata; anche in questo caso va fatta una segnalazione alla UOC Medicina Trasfusionale, accompagnata dai relativi campioni di sangue, per gli accertamenti del caso. Vedi capitolo 14 "Rischi legati alla terapia trasfusionale".

## *11.6 Flow chart Prelievo di campioni per la determinazione di gruppo sanguigno (GS) (in Unità Operativa)*

IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE A CUI DEVE ESSERE FATTO IL PRELIEVO PER LA DETERMINAZIONE DEL GS

ESECUTORE DEL PRELIEVO

↓

IDENTIFICAZIONE DEL CAMPIONE

Infermiere responsabile del prelievo

Riportare in modo chiaro sulle provette:
- ✓ Nome, cognome, data di nascita
- ✓ Reparto di appartenenza
- ✓ Data del prelievo
- ✓ Ora del prelievo
- ✓ P.O di provenienza

↓

FIRMA PROVETTA

Infermiere responsabile del prelievo

Così come disposto nel **Decreto Ministero Sanità 2 novembre 2015** - l'operatore sanitario che effettua il prelievo deve apporre la propria firma sulla provetta preferibilmente al letto del Paziente

↓

COMPILAZIONE RICHIESTA GS

Operatore responsabile del prelievo

Utilizzare l'apposito modulo di richiesta compilandolo in modo chiaro in tutte le sue parti.
L'operatore che effettua il prelievo deve apporre la propria firma sul modulo di richiesta

↓

INVIO CAMPIONI E RICHIESTA ALLA UOC MEDICINA TRASFUSIONALE

## *11.7 Flow chart richiesta emocomponenti (in Unità Operativa)*

**VALUTAZIONE NECESSITÀ TRASFUSIONALI**

MEDICO

Utilizzare l'apposito modulo di richiesta compilando in modo chiaro tutte le sue parti.
L'operatore che effettua il prelievo deve apporre la propria firma sul modulo di richiesta.

**COMPILAZIONE RICHIESTA TRASFUSIONALE**

MEDICO/INFERMIERE

Utilizzare l'apposito modulo di richiesta compilando in modo chiaro tutte le sue parti:

- ✓ Nome, cognome, data di nascita del paziente
- ✓ Reparto di appartenenza
- ✓ Emocomponenti richiesti ed eventuali trattamenti
- ✓ Diagnosi, motivazione della richiesta e dati di laboratorio
- ✓ Grado di urgenza
- ✓ Data e Ora della richiesta
- ✓ Firma dell'infermiere che effettua il prelievo
- ✓ Firma del medico che dispone la richiesta

**INVIO RICHIESTA E CAMPIONI**

INFERMIERE

## *11.8 Flow chart evasione richiesta trasfusionale (nel Centro ImmunoTrasfusionale)*

ACCETTAZIONE CAMPIONI E RICHIESTA
INFERMIERE/TECNICO

AL MOMENTO DELL'ACCETTAZIONE VERIFICARE LA CORRISPONDENZA TRA I DATI ANAGRAFICI DEL PAZIENTE RIPORTATI SULLA RICHIESTA E QUELLI RIPORTATI SULL'ETICHETTA DEI CAMPIONI DI SANGUE

↓

CONSULTAZIONE ARCHIVIO PAZIENTI PER GS E RICERCA ANTICORPI IRREGOLARI
INFERMIERE/TECNICO/BIOLOGO/MEDICO

SI VERIFICA SE:
- IL PAZIENTE È PRESENTE IN ARCHIVIO
- È STATO PRECEDENTEMENTO TIPIZZATO PER GS ABO/RH
- È STATA EFFETTUATA IN PRECEDENZA UNA RICERCA DI ANTICORPI IRREGOLARI

↓

DETERMINAZIONE GS
TECNICO/BIOLOGO/MEDICO

- SE IL PAZIENTE RISULTA GIÀ TIPIZZATO SI PROCEDE ALLA DETERMINAZIONE (VERIFICA) DEL GS
- SE IL PAZIENTE NON RISULTA TIPIZZATO SI ESEGUE LA PRIMA DETERMINAZIONE DEL GS E SI RICHIEDE UN SECONDO PRELIEVO PER LA SECONDA DETERMINAZIONE (VERIFICA) DEL GS

↓

ESECUZIONE PROVE PRETRASFUSIONALI
TECNICO/BIOLOGO/MEDICO

L'ESECUZIONE DELLE PROVE PRETRASFUSIONALI DEVE VENIRE EFFETTUATA NEL RISPETTO DELLE INDICAZIONI E E PRESCRIZIONI DI CUI ALL'ART. **25 DEL DM DEL 02.11.15**

↓

ASSEGNAZIONE EMOCOMPONENTI
MEDICO

L'ASSEGNAZIONE DELLE UNITÀ È L'ATTO DI DEFINITIVA DESTINAZIONE AL PAZIENTE DEGLI EMOCOMPONENTI SELEZIONATI E COMPATIBILIZZATI

↓

DISTRIBUZIONE EMOCOMPONENTI
TECNICO

## *11.9 Flow chart somministrazione emocomponenti (in Unità Operativa)*

IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE
Medico e Infermiere

Verifica da parte di **due operatori** dei seguenti dati: Corrispondenza tra l'identità del paziente da trasfondere e i dati anagrafici riportati sull'unità dell'emocomponente, la cartella clinica,il consenso informato, la richiesta.
**E' opportuno chiedere al paziente nome e cognome immediatamente prima di effettuare la trasfusione.**

Verifica corrispondenza di gruppo sanguigno
Medico/Infermiere

Verificare la corrispondenza del gruppo sanguigno riportato nella documentazione rilasciata dalla struttura trasfusionale con il gruppo sanguigno riportato sulla etichetta dell'emocomponente da trasfondere.

Registrazione della trasfusione
Infermiere

L'operatore che esegue la trasfusione deve **SEMPRE** registrare nella cartella clinica l'avvenuta trasfusione specificando orario di inizio e di fine, con l'indicazione della presenza o assenza di reazioni avverse, apponendo la propria firma.

Notifica alla struttura trasfusionale
Infermiere

L'avvenuta trasfusione deve essere **SEMPRE** notificata alla struttura trasfusionale mediante l'invio dell'apposito modulo (ART. 27 DM 2.11.15)

Segnalazione eventi avversi
Medico

Ogni evento avverso imputabile alla trasfusione di emocomponenti deve essere notificata alla struttura trasfusionale mediante l'invio dell'apposito modulo (ART 5, DL 6 novembre 2007, n. 207)

Restituzione unità
Infermiere

Le unità non trasfuse devono essere restituite alla struttura trasfusionale nel più breve tempo possibile accompagnate dal modulo di compatibilità compilato e firmato nelle parte relativa alla conservazione in reparto (ART 28 DM 2.11.15)

# 12. TRASFUSIONE ERITROCITI

## *12. 1 Indicazioni alla trasfusione di eritrociti concentratri (EC)*

La trasfusione di globuli rossi è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti quando la concentrazione di Hb è abnormemente bassa e/o la capacità ossiforetica del sangue è ridotta o il consumo tissutale di ossigeno è aumentato, in presenza di meccanismi di compenso fisiologico inadeguati.
I preparati eritrocitari disponibili sono i seguenti:
1) ERITROCITI CONCENTRATI (EC)*
2) EC LAVATI*
3) EC IRRADIATI*
4) EC CONGELATI*

*NB: tutti gli EC preparati nel SCentro di Immunoematologia e Trasfusione sono leucodepleti tramite microfiltrazione.

La leucodeplezione assicura:
• una forte riduzione del rischio di immunizzazione contro antigeni leucocitari (Antigeni HLA)
• l'annullamento del rischio di trasmissione trasfusionale di virus a localizzazione intraleucocitaria, fra i quali il virus CMV.

Non ci sono parametri vincolanti per guidare la necessità di trasfondere globuli rossi. La decisione di trasfondere è complessa e dipende dai fattori causa dell'anemia, dalla severità e dalla cronicità dell'anemia, dalla capacità del paziente di compensare l'anemia, dall'aspettativa di ulteriori perdite e dalla necessità di procurare una riserva prima della comparsa della ipossia tessutale. I rischi della trasfusione devono essere anche bilanciati nei riguardi dei benefici attesi.
L'indicazione e il grado d'urgenza della trasfusione di eritrociti concentrati non possono essere definiti solo in base ai valori dell'Hb o dell'Htc, ma devono basarsi su una corretta valutazione delle indicazioni cliniche e dei dati di laboratorio nonché della tolleranza e delle manifestazioni cliniche dell'anemia (fatica mentale e fisica, cefalea, dispnea, angina, tachicardia e/o alterazioni elettrocardiografiche di natura ischemica) che compaiono quando i meccanismi di compenso sono insufficienti.

## *12.2 Terapia Trasfusionale nell'Anemia Cronica*

***Anemia di pertinenza medica***

- Anemia cronica grave e non curabile con altre terapie
- Emergenza ematologica acuta da anemia grave

L'anemia va curata innanzitutto cercando di rimuovere le cause che l'hanno provocata. L'anemia cronica va trattata, quando possibile, con terapia farmacologica specifica (ferro, vitamina B12, acido folico, eritropoietina umana ricombinante).
La talassemia e l'anemia falciforme richiedono specifiche strategie trasfusionali.
Soltanto in presenza di un'anemia cronica grave, sintomatica, e non curabile in altro modo, va attuato il ricorso alla terapia trasfusionale.

**Anemia: meccanismi di compenso fisiologico**

- ☐ Aumento della gittata cardiaca:
- ☐ Aumento della frequenza cardiaca (meccanismo prevalente)
- ☐ Aumento del volume di eiezione
- ☐ Aumento del flusso ematico arterioso coronarico (diminuito nei pazienti con lesioni stenotiche).
- ☐ Ridistribuzione del flusso ematico (dalle aree con bassa estrazione ai tessuti con elevata richiesta di ossigeno).
- ☐ Aumento dell'estrazione di ossigeno.
- ☐ Aumento del 2,3-difosfoglicerato eritrocitario.

**Linee guida per valutare la compromissione clinica nei pazienti anemici e per decidere la strategia trasfusionale**

| Livello medio emoglobina | Probabilità di compromissione | Strategia trasfusionale |
|---|---|---|
| ≥ 10 g/dL | Molto bassa | Evitare |
| 8-10 g/dL | Bassa | Evitare |
| 6-8 g/dL | Moderata | Ridurre l' attività fisica; se insufficiente, trasfondere. |
| ≤ 6 g/dL | Alta | Richiede spesso trasfusione. |

**Linee guida cliniche per la trasfusione in pazienti con anemia cronica**
Fattori da considerare:
Età del/la paziente
Segni e sintomi di anemia
Storia naturale dei disturbi del paziente
Prognosi (spettanza di vita)
Rapidità di inizio dell'anemia
Meccanismi di compenso fisiologico
Funzionalità cardiopolmonare
Anamnesi di comorbidità ischemica
Valori di emoglobina/ematocrito
Decisione caso per caso in base alle manifestazioni cliniche

In accordo con le linee guida emanate da varie organizzazioni professionali, come il National Institute of Health (Consensus Conference, 1988), l'American College of Physicians (1992), l'American Society of Anesthesiologists (1996), l'University Health System Consortium (1997), il Canadian Expert WorkingGroup (1997), il College of American Pathologists (1998), il British Committee on Standards in Haematology (2001), sono tollerati i seguenti valori soglia (trigger):

**Paziente adulto**
**Hb circa 8 g/dL ed Htc circa 25%:** valore soglia tollerato dalla maggioranza dei pazienti, con normale funzione dei meccanismi di compenso fisiologico.
**Hb inferiore a 8 g/dL (Hb intorno a 6-7 g/dL ed Htc circa 20%):** valore soglia di solito ben sopportato in caso di anemia cronica, con normale funzione dei meccanismi di compenso fisiologico.
**Hb superiore a 8 g/dL (Hb circa 9-10 g/dL ed Htc circa 30%):** valore soglia per pazienti con compromissione dei meccanismi di compenso fisiologico (marcata riduzione dell'ossigenazione tessutale, della funzionalità cardiocircolatoria o respiratoria, malattia vascolare cerebrale o periferica).
**Hb superiore a 10 g/dL:** in linea generale non giustifica la trasfusione di emazie, tranne rare eccezioni fra i pazienti che hanno impegnate al massimo tutte le risorse dei meccanismi di compenso fisiologico (grave malattia coronarica, grave pneumopatia cronica o grave malattia vascolare).
**Hb intorno a 9,5-10,5 g/dL (regime ipertrasfusionale) o intorno a 11,5 g/dL (regime supertrasfusionale):** valori mantenuti nella terapia trasfusionale della talassemia maior e dell'anemia falciforme.

**Indicazioni trasfusionali particolari:**

• In pazienti sottoposti a trattamenti con chemioterapia o radioterapia, nei quali non si può attendere l'effetto della terapia con eritropoietina o questa non può essere usata, si può suggerire una soglia trasfusionale di 9-10 g/dL, per l'effetto protettivo dell'ipossia sulle neoplasie e per l'aumento della tossicità di alcuni chemioterapici in situazioni di anemia

• La talassemia richiede, generalmente, una soglia trasfusionale di 9-9,5 g/dL di Hb, allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale.

• Nella drepanocitosi, le indicazioni fondamentali alla terapia trasfusionale con CE sono l'anemia e le occlusioni vascolari. Per la terapia trasfusionale di questi pazienti si devono utilizzare CE privi di Hb S; è improbabile lo sviluppo di occlusioni vascolari quando la percentuale di Hb S è inferiore al 30 /40%; l'eritroexchange è indicato in previsione di interventi chirurgici maggiori, di chirurgia oculistica e per prevenire o trattare crisi vasoocclusive acute.

• Nei pazienti piastrinopenici può essere indicata la terapia trasfusionale con CE per mantenere l'Hct intorno al 30% e ridurre il rischio emorragico (14,15). Gli eritrociti, infatti, modulano l'emostasi primaria favorendo l'aggregazione e la marginazione delle piastrine.

**Indicazioni errate all'uso di Eritrociti Concentrati:**

. Valori di emoglobina superiori a 10 g/dL (a parte rarissime eccezioni);
. Anemia clinicamente ben sopportata da parte del paziente;
. Espansione del volume ematico;
. In sostituzione di ematinici (Fe++, vit B12, folati);
. A scopo ricostituente;
. Per accelerare la guarigione delle ferite.

## *12.3 Terapia Trasfusionale nell'Anemia Acuta*

**Emorragia acuta**

Il più importante fattore nel trattamento dell'emorragia acuta è la prevenzione o la correzione dello shock ipovolemico. E' critico, per l'ossigenazione tissutale, infondere un volume liquido (cristalloidi/colloidi) sufficiente a ristabilire rapidamente il volume circolante e a mantenere adeguato il flusso ematico e la pressione sanguigna.

La trasfusione di eritrociti concentrati è riservata per quei pazienti che hanno perso più del 20% del loro volume ematico, con adeguato valore di emoglobina di partenza (una perdita di 1000 mL di sangue, nel soggetto normale, solitamente non richiede trasfusione eritrocitaria).

Pazienti in buone condizioni cliniche e con valori di Hb intorno a 10 g/dL o superiori, raramente richiedono trasfusioni perioperatorie, mentre spesso le richiedono i pazienti con anemia acuta ed emoglobina intorno a 7 g/dL.

Le trasfusioni di sangue omologo si effettuano sempre dopo aver corretto con soluzioni di cristalloidi o di colloidi l'eventuale ipovolemia associata.
La concentrazione di Hb rappresenta solo una delle variabili da considerare. Va ricordato che i pazienti con anemia acuta possono presentare valori di Hct normali,o addirittura elevati, finchè il volume plasmatico non viene ripristinato. Diviene quindi molto importante la valutazione clinica del paziente, considerando la capacità del paziente di aumentare l'output cardiaco e l'estrazione di ossigeno, le necessità metaboliche tessutali ed il potenziale rischio di complicanze. L'entità della perdita ematica è l'altro importante parametro da considerare.
Ad eccezione delle situazioni di emergenza occorre rivalutare il paziente dopo ogni singola trasfusione al fine di minimizzare l'impiego di emazie da donatore.

| Classe di emorragia | Riduzione vol. ematico totale | mL * | Segni clinici e provvedimenti terapeutici |
|---|---|---|---|
| Classe I | < 15% | < 750 | Talora reazione vaso-vagale nei donatori. Soluzioni cristalloidi/colloidi. Concentrati eritrocitari non necessari, se non è preesistente anemia |
| Classe II | 15-30% | 750-1.500 | Tachicardia da sforzo. Soluzioni cristalloidi/colloidi. Concentrati Eritrocitari non necessari, se non è preesistente un'anemia e/o una malattia cardiopolmonare |
| Classe III | 30-40% | 1.500-2.000 | Tachicardia da sforzo e ipotensione ortostatica, ansietà. Soluzioni cristalloidi/colloidi. Probabile necessità di trasfondere Concentrati Eritrocitari |
| Classe IV | > 40% | > 2.000 | **Pressione venosa centrale, portata cardiaca e pressione arteriosa diminuite, fame d'aria, polso rapido e filiforme, cute fredda e sudata, oliguria, confusione. Shock grave, letargia, coma, morte. Necessaria infusione rapida di soluzioni cristalloidi/colloidi e di Concentrati Eritrocitari.** |

∗ In persona adulta di peso corporeo di 70 Kg e con volume ematico totale di 5000 ml.

## *12.4 Terapia Trasfusionale nell'Anemia di pertinenza Chirurgica*

Storicamente il livello di Hb che era assunto come indicazione alla trasfusione nel paziente chirurgico era pari a 10 g/dL.

Più recentemente si è passati dalla semplice valutazione di un singolo parametro ad un più complesso criterio valutativo che tende a considerare attentamente il rapporto rischi/benefici nel singolo paziente abbassando peraltro notevolmente il valore di Hb di riferimento. Dall'analisi comparativa delle linee guida si evince infatti una generale tendenza ad adottare dei criteri sempre più restrittivi nel ricorso alla trasfusione di CE. In un recente studio condotto su pazienti cardiopatici ricoverati in terapia intensiva, è emerso che il mantenimento di un range emoglobinico fra 7 g/dL e 9 g/dL invece che fra 10 g/dL e 12 g/dL non alterava l'outcome e la mortalità ad eccezione dei pazienti con un infarto miocardico acuto o una angina instabile. Risultato analogo in un trial multicentrico che ha coinvolto una popolazione estremamente eterogenea di pazienti ricoverati in terapia intensiva . Anche in una più recente review in cui sono stati esaminati pazienti privi di patologie cardiache importanti (sia di tipo chirurgico, sia con perdita ematica acuta e trauma, sia ricoverati in terapia intensiva), una condotta trasfusionale restrittiva (trigger con Hb compresa fra 7 g/dL e 10 g/dL, più frequentemente trasfusi con Hb compresa fra 8 g/dL e 8,9 g/dL) è apparsa ugualmente sicura rispetto a una condotta trasfusionale più libera. Nello studio pubblicato su JAMA nel 1998 sono stati valutati 8.787 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura di femore con età superiore a 60 anni: la mortalità a 30 e 90 giorni dall'intervento è stata sovrapponibile nei pazienti trasfusi e non trasfusi postoperatoriamente con Hb compresa fra 8 e 10 g/dL, indipendentemente da concomitanti malattie cardiovascolari e da altri fattori di rischio associati. Con valori di Hb > a 8 g/dL la trasfusione pre-operatoria non sembra influenzare la mortalità a 30 giorni postintervento (19). In pazienti con Hb > 10 g/dL la trasfusione non è quasi mai appropriata.

Con Hb compresa fra 6 g/dL e 10 g/dL la decisione di trasfondere un paziente deve essere supportata dalla concomitante presenza di segni e sintomi riferibili all'anemia (e non all'ipovolemia) oppure per prevenire eventi avversi gravi in pazienti con comorbidità importanti. Con Hb < 6-7 g/dL la trasfusione è spesso appropriata, anche se in pazienti sani senza sintomi e segni riferibili all'anemia la soglia trasfusionale può essere abbassata.

Nelle linee guida scozzesi è inoltre specificato il trigger trasfusionale nei pazienti cardiopatici: Hb < 8 g/dL.

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico vi sono evidenze a sfavore di una condotta trasfusionale libera con mantenimento di un elevato ematocrito

La decisione di trasfondere CE dipende da:

- concentrazione di Hb
- tipo di intervento
- entità e rapidità delle perdite ematiche (cfr. "Terapia trasfusionale nell'anemia acuta")

• condizioni cliniche del paziente (età, malattie cardiache, respiratorie)

La letteratura più recente abbassa il trigger trasfusionale a 6 g/dL nel paziente giovane, asintomatico specialmente quando l'anemia è acuta.
In tutti i casi nei quali è prevedibile e/o necessario il ricorso all'uso di sangue allogenico, si suggerisce di richiedere al Centro ImmunoTrasfusionale un numero di unità di CE non eccedente l'indicazione MSBOS per quel determinato intervento.
Uno studio retrospettivo delle richieste trasfusionali per intervento chirurgico in chirurgia generale, ortopedia, urologia e chirurgia vascolare ha permesso di elaborare un MSBOS aziendale che sostituisce quello indicato dal British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force per ogni tipologia di intervento.

**Anemia di pertinenza chirurgica**
Criteri decisionali per la trasfusione perioperatoria di emazie

| Livello di emoglobina | Decisione trasfusionale |
|---|---|
| >10 g/dL | Trasfusione raramente indicata |
| <7 g/dL | Trasfusione generalmente indicata |
| >7 g/dL e <10 g/dL * | Zona grigia* |

*Ogni decisione inerente alla trasfusione in ambito chirurgico deve considerare:
La durata dell'anemia,
Il volume intravascolare,
L'entità dell'intervento chirurgico
La probabilità di perdite ematiche importanti
La presenza di condizioni patologiche concomitanti, come una funzione polmonare compromessa, una gittata cardiaca inadeguata, un'ischemia miocardica, malattie circolatorie cerebrali o periferiche.
*Consensus Conference on Perioperative Red Blood Cell Transfusion, JAMA, 1988; 260:2700-3*

Per il paziente chirurgico, la trasfusione di eritrociti concentrati a diversi valori di emoglobina e/o a di ematocrito, può essere decisa adottando i suggerimenti di Robertie e Gravlee (Safe limits of isovolemic hemodilution and recommendations for erythrocyte transfusion. Robertie P.C., Gravlee G.P. Int. Anesthesiol. Clin. 1990; 28: 179- 204).

- Livelli minimi di Hb intorno a 6 g/dL (o Htc intorno a 18%) possono essere accettabili per:
a) Pazienti ben compensati, affetti da anemia cronica con valori di Hb uguali o inferiori a 8 g/dL prima dell'episodio emorragico acuto;

b) Pazienti in buone condizioni generali sottoposti ad emodiluizione intraoperatoria. Se non insorgono complicanze, questi livelli di Hb sono tollerati anche nel post-operatorio.
Complicazioni che possono giustificare un intervento trasfusionale sono:
• Astenia grave
• Infezioni (specie se accompagnate da brivido e febbre)
• Problemi respiratori che impediscono un mantenimento della saturazione ossiemoglobinica a livelli superiori al 95%

- Livelli di Hb intorno a 8 g/dL (Htc intorno a 24%) possono essere accettabili:

a) Come livello minimo preoperatorio per pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico con previsione di perdita ematica inferiore a 500 mL.
b) Nel periodo post-operatorio della maggior parte dei pazienti sottoposti a cardiochirurgia.
Possibili eccezioni:
• Ipertrofia ventricolare sinistra.
• Incompleta rivascolarizzazione coronarica
• Tachicardia scarsamente controllabile.
• Bassa gettata cardiaca.
• Febbre elevata
c) Nel periodo intra- e postoperatorio di pazienti in condizioni mediamente compromesse come:
• Obesità ben compensata.
• Diabete senza gravi patologie d'organo.
• Ipertensione senza ipertrofia ventricolare sin.

- Livelli minimi di Hb intorno a 10 g/dL (Htc intorno a 30%) sono raccomandabili:

a) Come livello minimo preoperatorio per pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico con previsione di perdita ematica inferiore a 500 mL:
• con patologia cardiaca valvolare, ischemica o congenita sottoposti a chirurgia non cardiaca.
• con gravi patologie polmonari
• con patologie cerebrovascolari sintomatiche.
b) Per neonati.
c) Per pazienti che nel periodo post-operatorio vanno incontro a complicanze con:
• Aumento sostanziale della richiesta d'ossigeno (ad es.: infezione, broncospasmo, gravi patologie polmonari);
• Riduzione della riserva cardiaca (ad es.: ischemia miocardia, fibrillazione atriale);
d) Per la maggior parte dei pazienti anziani (oltre 65 anni);
e) Per pazienti che richiedono ventilazione meccanica.

**Chirurgia di elezione:** costituisce un'indicazione all'autotrasfusione quando si prevede la perdita di più di due unita di sangue.
Il ricorso all'autotrasfusione consente di prevenire la maggior parte delle possibili complicanze della terapia trasfusionale ed è quindi applicabile:

- Mediante predeposito, salassando il paziente nelle tre-quattro settimane precedenti l'intervento, quando si prevede che per l'intervento chirurgico potrebbero essere necessarie 2-4 unità di sangue;
- Mediante recupero intra-operatorio ed emodiluizione perioperatoria normovolemica.

Invece, in tutti i casi in cui è prevedibile e/o necessario l'uso di sangue allogenico, deve essere richiesto al Servizio Trasfusionale un numero di unità di eritrociti concentrati allogenici non eccedente l'indicazione MSBOS (Maximum Surgical Blood Order Schedule) per quel determinato intervento

**Chirurgia di urgenza:** non consente il predeposito ma presuppone, di volta in volta, la valutazione delle possibilità del recupero intra-operatorio e dell'emodiluizione normovolemica.
Quando è prevedibile e/o necessario l'uso di sangue allogenico, dovrebbe essere richiesto al Servizio Trasfusionale un numero di unità di eritrociti concentrati non eccedente l'indicazione MSBOS per quel determinato intervento

**Anemia di pertinenza pediatrica**
Il Centro ImmunoTrasfusionale può allestire unità di volume ridotto (25-100 mL) per i pazienti pediatrici frazionando una stessa unità di emazie in più aliquote che possono essere trasfuse in più riprese al piccolo paziente, minimizzando, così, il numero di donatori cui esporre il neonato con conseguente importante riduzione dell'esposizione al rischio infettivo. Per i prematuri o per casi selezionati (trasfusioni intrauterine, immunodeficit congenito, exsanguinotrasfusione), l'unità deve essere irradiata e filtrata.

Nel neonato il valore soglia di Hb è più elevato che nell'adulto (10 g/dL.) ed ancora più alto (12-13 g/dL) nelle prime 24 ore di vita o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria. Le dosi di emazie generalmente raccomandate sono di 5–15 ml/kg.

**Precise linee guida per la trasfusione di EC nel neonato sono state elaborate da Simon T.L. et al. trasfusione di eritrociti concentrati nel neonato**

Trasfondere EC con:

1) Htc $\leq$ 20% o Hb $\leq$ 7 g/dL con reticolociti < 4%.

2) Htc ≤ 25% o Hb ≤ 8 g/dL in presenza delle seguenti condizioni:
a) episodi di apnea/bradicardia ≥ 10 episodi /24 h o ≥ 2 episodi se ventilazione con maschera;
b) tachicardia sostenuta (> 180/min) o tachipnea sostenuta (> 80/min);
c) cessazione di un adeguato aumento di peso per 4 giorni (≤ 10 g/d malgrado ≥ 420 KJ/Kg/die);
d) RDS lieve + FIO2 25-35% o nasocannula 1/8-1/4 L/min o IMV o NCPAP e Paw < 6 cm H2O.
3) Htc ≤ 30% o Hb ≤ 10 g/dL in presenza delle seguenti condizioni:
a) RDS moderata + FIO2 >35%;
b) O2 terapia con cannula nasale
c) IMV con Paw 6-8 cm H2O
4) Htc ≤ 35% o Hb ≤ 12 g/dL in presenza delle seguenti condizioni:
a) RDS grave richiedente ventilazione meccanica e Paw > 8 cm H2O e FIO2 > 50%;
b) grave cardiopatia congenita con cianosi o insufficienza cardiaca;
c) età neonatale inferiore a 24 ore.
5) Emorragia acuta con shock: trasfusione con correzione del volume ematico e Htc di 40%.
• Non superare Htc di 45% o Hb di 15 g/dL
• Non trasfondere per ematocrito basso o per rimpiazzare il sangue prelevato per gli esami di laboratorio, senza che siano soddisfatti i criteri soprascritti.

RDS = Respiratory Distress Syndrome, FIO2 = Inspired Oxygen Content, IMV = Intermittent Mandatory Ventilation, NCPAP = Nasal Continuous Positive Airway Pressure, Paw = Mean Airway Pressure

**Nei lattanti oltre i quattro mesi di vita e nei bambini,** le indicazioni alla trasfusione di emocomponenti sono analoghe a quelle degli adulti, ovviamente tenendo presenti i differenti volumi ematici in rapporto all'età.
In alcune anemie croniche del bambino, come ad esempio nella talassemia, vi sono protocolli particolari, che prevedono la trasfusione di globuli rossi in regime cosiddetto ipertrasfusionale o supertrasfusionale.

## *12.5 Linee Guida alla trasfusione di Eritrociti Concentrati*

Intervento chirurgico programmato con fabbisogno trasfusionale previsto > 2 EC.

Vedi Proposta di Richiesta Massima di EC per Tipo di Intervento (Maximum Surgical Blood Order Schedule – MSBOS) e Patient Blood Management.

Emorragia acuta

Trasfondere EC dopo una perdita ematica (quando misurabile) pari a 20% della volemia totale (circa 1000 ml nell'adulto), con valore di Hb di base normale (> 12 g/100 ml).

Valori di Hb <8 g/dl
Indicazione alla trasfusione di EC, tranne che per alcune eccezioni (vedi sotto). In caso di anemia cronica, il paziente sopporta in genere anche valori di Hb inferiori a 8 g/dl, intorno a 6-7 g/dl.

Valori di Hb < 9-10 g/dl
Trasfondere EC in quei casi che presentano marcata diminuzione dell'ossigenazione concomitante (anormalità della funzione cardiocircolatoria o respiratoria, pazienti anziani, ecc.), nella talassemia e nel neonato.

Neonato con Hb <13 g/dl
Nelle prime 24 ore di vita o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria.

## *12.6 Indicazioni Inappropriate alla Trasfusione di Eritrociti Concentrati*

- Hb superiore a 10 g/dl (per i neonati v. sotto).
- Espansione del volume ematico.
- In sostituzione di ematinici (Fe, B12, folati, ecc.).
- A scopo ricostituente.
- Per accelerare la guarigione delle ferite

**DOSAGGIO:**
Per un aumento dell'Hb di circa 1g/dL o dell'Htc di circa il 3%:
- adulto: 1 Unità di Eritrociti Concentrati
- pazienti pediatrici: 5 mL/Kg di Eritrociti Concentrati

# 13 TRASFUSIONE PLASMA

## *13.1 Raccomandazioni per la Trasfusione di Plasma*

L'indicazione all'uso del plasma è limitata essenzialmente alla correzione di un deficit della coagulazione associato a emorragia in atto o a grave rischio emorragico.
I prodotti a disposizione in Azienda sono:
• Plasma fresco congelato (PFC): emocomponente preparato da sangue intero o raccolto mediante aferesi e adeguatamente congelato per preservare i fattori labili della coagulazione
• Plasma inattivato con solvente/detergente (PFC S/D): è un prodotto farmaceutico, ottenuto da un pool di circa 1.000 unità di PFC
La somministrazione del plasma senza test laboratoristici di verifica della coagulopatia non è in genere giustificata.
Le eccezioni sono rappresentate da situazioni di emergenza (risultati laboratoristici non disponibili per ragioni di tempo) come in presenza di sanguinamento microvascolare nella trasfusione massiva.
Per la trasfusione di plasma, in presenza di sanguinamento, il valore soglia è rappresentato da un valore di INR o di aPTT ratio maggiore di 1.5 volte e/o fibrinogeno < 1 g./l e/o prolungamento del parametro R del tromboelastogramma (TEG).
Il dosaggio raccomandato è: 10-15 ml/Kg.

## *13.2 Indicazioni inappropriate alla trasfusione di plasma*:

a) Utilizzo come plasma expander
b) Per incremento della protidemia
c) Deficit congeniti o acquisiti dei fattori della coagulazione, non accompagnati da emorragia
d) A scopo profilattico in caso di trasfusione massiva o di circolazione extracorporea
e) Nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia.

## *13.3 Controindicazioni assolute alla trasfusione di plasma*:

• Deficit di IgA con Ac anti-IgA
Analisi retrospettive e case reports suggeriscono un' associazione tra i ridotti livelli di attività di proteina S trovati nel PFC S/D ed il tromboembolismo venoso quando il PFC S/D viene impiegato nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenia o somministrato durante il trapianto di fegato .L'eccessivo sanguinamento causato dall'iperfibrinolisi, verosimilmente causato dai bassi livelli di attività dell'inbitore della plasmina, ha destato ulteriore preoccupazione sull'utilizzo del PFC S/D.
In realtà,da una revisione della letteratura, sembra che il significato clinico dei ridotti livelli di attività di proteina S e di inibitore della plasmina siano stati sopravalutati, ma al momento non è possibile escludere che possano contribuire all'attivazione della coagulazione nel contesto

dellaporpora trombotica trombocitopenia e del trapianto di fegato. Pertanto se ne controindica l'utilizzo nel trapianto di fegato. Nella porpora trombotica trombocitopenia deve essere utilizzato insieme al PFC nei plasma exchange.
Compatibilità AB0/RhD: deve essere utilizzato plasma AB0-compatibile con il ricevente, mentre non è necessario rispettare la compatibilità Rh.
Modalità di scongelamento: in agitazione continua alla temperatura di 37C° in bagnetto termostatato.
Conservazione dopo scongelamento: in caso di ritardo della trasfusione il plasma deve essere conservato a 4°C e trasfuso entro 4 ore, se è richiesto il rimpiazzo del fattore VIII, o entro 24 ore.
Trascorso tale periodo l'unità di plasma deve essere declassata ed inviata al frazionamento industriale.
Monitoraggio: auspicabile un controllo di INR e aPTT ratio 4 ore dopo l'infusione per valutare l'efficacia della trasfusione.

## *13.4 Definizione, Produzione e Standard Qualitativi dei vari tipi di Plasma*

Ogni unità contiene il plasma fresco congelato (FFP) di un singolo donatore, separato dal sangue intero oppure raccolto mediante procedura di aferesi.
Le unità da sangue intero contengono circa 280 ml di plasma, quelle da aferesi circa 700 o circa 450 ml di plasma.
Qualora il plasma sia ottenuto da sangue intero deve essere separato e avviato al congelamento preferibilmente entro sei ore dalla raccolta; il plasma può essere anche separato e avviato al congelamento entro diciotto ore dalla raccolta se l'unità di partenza viene refrigerata e mantenuta ad una temperatura inferiore a +10 °C.
Qualora il plasma sia ottenuto da aferesi, il congelamento deve preferibilmente iniziare entro sei ore dalla raccolta e, in ogni caso, non oltre le 18 ore se l'unità di partenza viene refrigerata e mantenuta ad una temperatura inferiore a +10°C.
Le unità di plasma vengono sottoposte ad una procedura rapida di congelamento entro 6 ore dalla donazione e poi conservate ad almeno –30°C, allo scopo di ottimizzare il contenuto di fattori della coagulazione. Il rischio di trasmettere infezioni virali con il plasma é ridotto ma non trascurabile.

## *13.5 Indicazioni*

• Deficit coagulativo multiplo (per es. in pazienti con epatopatia), con valori di PT e/o PTT del paziente 1,5-2 volte i valori di normalità con emorragia in atto o con programmazione di un intervento a rischio emorragico.
• Exsanguino-trasfusione o trasfusione massiva di sangue (dove per trasfusione massiva si intende una sostituzione, in 24 ore, di almeno un volume ematico del paziente, che equivale circa alla trasfusione di 12 unità di eritrociti concentrati per un paziente di 70 Kg di peso, o la sostituzione di

una perdita di almeno 150 ml/min) con aumento di PT e/o PTT del paziente a 1,5-2 volte i valori di normalità.

• Deficit di vitamina K o terapia con dicumarolici con INR superiore a 1,6, quando è necessario invertire l'effetto anticoagulante, in previsione di intervento chirurgico urgente o in presenza di emorragie non tamponabili o maggiori.

L'indicazione del FFP come antagonista degli anticoagulanti orali è limitata ai casi in cui è presente un sanguinamento maggiore e non sono prontamente disponibili concentrati di complesso protrombinico (Uman Complex), che rappresentano il trattamento elettivo, insieme alla vitamina K e.v.

E' da considerarsi inappropriata, a questo scopo, l'indicazione incondizionata all'utilizzo del FFP.

• TTP (porpora trombotica trombocitopenica o Sindrome di Moschkowitz) e HUS (sindrome uremico- emolitica): il FFP viene impiegato come liquido di sostituzione in corso di plasma exchange o, in casi particolari, per sola infusione.

• DIC (coagulazione intravascolare disseminata) acuta associata a deficit coagulativi multipli e sanguinamento.

• Deficit di singoli fattori della coagulazione, qualora non siano disponibili i concentrati specifici (per es. deficit di fatt. V).

Più in generale l'uso del FFP è da riservare al trattamento di un chiaro deficit coagulativo per il quale non esistono i concentrati specifici, con emorragia in atto o con programmato intervento a rischio emorragico e per i casi nei quali l'efficacia clinica del plasma exchange terapeutico é provata. E´necessario uno stretto controllo della conta piastrinica, tempo di protrombina (PT), tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) e fibrinogeno.

La somministrazione di plasma senza analisi di laboratorio per accertare la presenza di una coagulopatia non é normalmente giustificata, tranne in casi di grave sanguinamento microvascolare, per i quali molto spesso non sono disponibili in tempo i risultati dei test di coagulazione.

L'allungamento del PT e/o dell'aPTT può essere causa di un sanguinamento anomalo solo quando il loro valore é superiore a 1,5 volte (PT < 40%) rispetto al valore di riferimento.

La quantità di plasma necessaria viene calcolata in base al peso del paziente e alla gravità del deficit coagulativo, generalmente 10-15 ml/kg.

## *13.6 Guida Pratica all'uso del FFP*

**Coagulopatia da insufficienza epatocellulare**

Linee guida pratiche all'infusione di plasma nelle malattie epatiche:

• coagulopatia complessa causante o mantenente un sanguinamento manifesto o indicante un rischio di una emorragia pericolosa;

• prevenzione di una emorragia, in presenza di una coagulopatia complessa, preoperatoriamente o prima di una procedura invasiva;

• prevenzione di una emorragia in insufficienza epatica acuta con prognosi favorevole;
• somministrazioni di dosi singole di 10-20 ml/kg di peso corporeo. Il rischio di sovraccarico del circolo é particolarmente elevato a causa del volume intravascolare plasmatico espanso;
• l'emorragia causata da iperfibrinolisi non può essere trattata con solo plasma e richiede farmaci antifibrinolitici;
• La risposta al FFP nell'insufficienza epatica è imprevedibile, per cui devono essere sistematicamente eseguiti controlli di PT; PTT, fibrinogeno, di-dimero e attività antitrombinica immediatamente post-infusione, per verificare l'efficacia dei trattamenti profilattici.

**Emorragia acuta e trasfusione massiva**

Linee guida pratiche all'infusione di plasma in corso di trasfusione massiva:
• l'utilizzo del FFP dovrebbe essere sempre guidato dalla disponibilità tempestiva di test coagulativi, anche mediante l'uso dei "near-patient" test, o sistemi "point-of-care", oggi facilmente ed economicamente collocabili anche nei reparti operatori.
Considerato che:
• spesso non sono disponibili in tempo utile i risultati dei test di coagulazione;
• la coagulopatia è spesso aggravata da una DIC;
• sono necessari almeno 30 minuti per rendere disponibile il plasma richiesto;
• é spesso difficile quantificare la perdita ematica;
La somministrazione di plasma per la prevenzione o il trattamento di emorragie microvascolari nei pazienti massivamente trasfusi è raccomandata secondo le seguenti modalità:
• In presenza di una emorragia rapida con perdita di più di 100 ml/min dopo trasfusione di almeno 4 eritrociti concentrati;
• Con valore di INR (International Normalise Ratio) per il PT e/o ratio per la PTT superiore a 1,5;
• Trasfusione rapida di singole dosi di FFP pari a 10-15 ml/kg di peso corporeo, corrispondenti nell'adulto, a circa 1000 ml, alla velocità di almeno 30ml/min.
L'uso di FFP sulla base di schemi predefiniti ("on a formula basis", per es. una unità di plasma per ogni unità di eritrociti) é inefficace poiché, in genere, non permette di raggiungere il livello coagulativo richiesto per l'emostasi.

**Coagulazione intravascolare disseminata (DIC)**

Linee guida pratiche all'infusione di plasma per correggere la coagulopatia complessa presente nella DIC:
• l'eliminazione della causa della DIC è, dove possibile, prioritaria;
• se non sono presenti i rischi di sovraccarico del circolo ematico, il plasma viene infuso rapidamente a dosi di 10-20 ml/kg/peso corporeo;

• la normalizzazione dei livelli plasmatici di antitrombina generalmente non viene raggiunta con la sola infusione di plasma e richiede concentrati di antitrombina III;
• il sanguinamento causato dall'iperfibrinolisi non può essere bloccato con il solo plasma e richiede agenti antifibrinolitici;
• é richiesto un monitoraggio di laboratorio continuo e stretto che include almeno la conta piastrinica, il PT, la PTT; dosaggio del fibrinogeno, di-dimero e l'attività antitrombinica, allo scopo di valutare l'efficacia del plasma somministrato e l'andamento della DIC.

Porpora trombotica trombocitopenica e malattia uremico-emolitica
La plasmaferesi terapeutica, con esclusivo impiego di plasma fresco congelato come liquido di sostituzione, é il trattamento di scelta.
La somministrazione del plasma nel trattamento di queste malattie viene effettuata secondo le seguenti linee guida:
• in caso di ricaduta si riapplica lo stesso trattamento con le stesse modalità;
• se la risposta iniziale é poco soddisfacente, sono raccomandati due trattamenti aferetici al giorno;
• le infusioni di singole unità di FFP sono meno efficaci rispetto alla plasmaferesi e vanno limitate al trattamento della porpora trombotica trombocitopenica cronica, a dosaggi di almeno 10 ml/kg peso corporeo ogni 1, 2 o 3 settimane.

Scambio plasmatico in neonati con emolisi severa o iperbilirubinemia
L'emolisi grave e l'iperbilirubinemia nel neonato vengono curate mediante scambio del volume ematico con globuli rossi concentrati e FFP. Questi emocomponenti vengono irradiati.
Il volume di sangue scambiato viene deciso in base al quadro clinico (in genere fino al doppio del volume ematico del bambino).

## *13.7 Indicazioni Errate all'uso di Plasma Fresco Congelato*

L'uso del FFP deve essere riservato al trattamento dei deficit di fattori della coagulazione e degli inibitori della coagulazione, per i quali non esistono concentrati specifici, e per quelle patologie nelle quali l'efficacia clinica della plasmaferesi terapeutica sia provata.
Pertanto il FFP non é indicato:
• per espandere il volume ematico (per es. in sostituzione di soluzioni cristalloidi);
• per correggere una ipoproteinemia;
• per correggere un immunodeficit;
• per la nutrizione parenterale;
• per "sostituire" fattori della coagulazione solo sulla base di valori abbassati in laboratorio, non accompagnati da segni clinicamente manifesti di tendenza emorragica o di emorragia acuta;
• per correggere disturbi emocoagulativi delle epatopatie croniche senza segni emorragici o senza programmazione di un intervento invasivo. In questi pazienti vanno messe prioritariamente in atto

misure di contenimento dell'emorragia (vitamina K + Tranex/Ugurol + eventuale correzione della piastrinopenia/ piastrinopatia).
Concentrati di complesso protrombinico (Uman Complex) sono da preferirsi al plasma quando, in situazioni di emergenza, debba essere normalizzata la coagulazione in un paziente in trattamento con anticoagulanti orali.

**Controindicazioni Assolute**
• deficit congenito di immunoglobulina A;
• provata intolleranza per reazioni allergiche severe verso il plasma o suoi componenti.

**Effetti Secondari**
• Reazioni allergiche:
- Reazioni lievi come orticaria: si osservano in 1% dei pazienti dopo trasfusione di plasma;
- Reazioni severe e anafilattiche: si osservano in meno di 1 caso su 100.000.
• TRALI (Transfusion Related Lung Ingiury): é una complicanza grave, che può svilupparsi entro 4 ore dopo la trasfusione di FFP, causata da titoli elevati di anticorpi antileucocitari contenuti in singole unità plasmatiche. Questi anticorpi aggregano i granulociti con conseguenti occlusioni del microcircolo polmonare, che possono essere causa di edema polmonare.
• Reazioni febbrili: compaiono in meno dell'1% dei pazienti che ricevono trasfusioni plasmatiche e fino al 10% in pazienti sottoposti a plasmaferesi terapeutica.
• Tossicità da citrato: può comparire dopo una trasfusione rapida di grandi volumi di plasma ed é particolarmente importante in neonati e in pazienti con malattia epatica. Sintomi clinici sono caratterizzati da parestesie, ansietà, spasmi, sudorazione e aritmie cardiache.
• Trasmissione di infezioni: il processo di congelamento inattiva i batteri; una contaminazione e crescita di batteri con liberazione di endotossine prima del congelamento è estremamente improbabile. Persiste tuttora un rischio, seppur minimo, di trasmissione di infezioni virali con la trasfusione di plasma.
• Malattia da Graft versus Host (GvHD): non sono mai stati segnalati casi di GvHD PFG- associati. Pertanto non è necessario irradiare il plasma.
• Sovraccarico del circolo: può presentarsi soprattutto in pazienti con insufficienza renale o cardiopolmonare.
• Reazioni emolitiche trasfusionali: possono comparire qualora vanga trasfuso plasma AB0-incompatibile,
soprattutto se viene trasfuso plasma 0 in pazienti di gruppo diverso da 0.
• Inibitori contro proteine deficitarie: possono essere sviluppati, dopo trasfusioni plasmatiche, in pazienti con
gravi deficit congeniti di fattori della coagulazione.

## *13.8 Linee Guida e dosaggi*

**(1 U = 260 ml ± 10%)**

**Trasfusione massiva (perdita emorragica >100 ml/min):**
• dopo trasfusione di almeno 4 EC
• con INR del PT e/o ratio dell'aPTT > 1,5
Trasfusione rapida (almeno 30ml/min) di FFP a dosi di 10-15 ml/kg (circa 1000 ml nell'adulto):
• eseguire sistematicamente controlli di laboratorio, per verificare l'efficacia del trattamento con plasma.
• L'uso di FFP sulla base di schemi predefiniti ("on a formula basis",per es. una unità di plasma per ogni unità di eritrociti) è, in genere, inefficace.

**Malattie epatiche:**
• coagulopatia complessa con emorragia o rischio emorragico o prima di un intervento;
• prevenzione di una emorragia in insufficienza epatica acuta con prognosi favorevole;

Dosi singole di FFP di 10-20 ml/kg, se non sono presenti i rischi di sovraccarico del circolo (particolarmente elevati nelle malattie epatiche);
• eseguire sistematicamente controlli di laboratorio immediatamente post-infusione, per verificare l'efficacia del trattamento con plasma.
• Nella CID, se necessario, somministrare anche antitrombina e antifibrinolitici.

# 14 TRASFUSIONE PIASTRINE

## *14.1 Raccomandazioni per la Trasfusione di Piastrine*

La trasfusione di concentrati piastrinici è indicata per la profilassi e la terapia delle emorragie nei pazienti affetti da piastrinopenia o da deficit funzionali primitivi o secondari delle piastrine.
La causa della piastrinopenia dovrebbe, dove possibile, essere stabilita prima dell' intervento trasfusionale, in quanto l'efficacia della terapia sostitutiva dipende dalla patologia di base. La trasfusione di piastrine non trova indicazione nelle piastrinopenie autoimmuni, salvo che per correggere una emorragia a rischio vitale per il paziente.
La somministrazione di piastrine determina frequentemente la comparsa di alloimmunizzazione, con conseguente refrattarietà trasfusionale.

## *14.2 Indicazioni alla Trasfusione di Piastrine*

**Pazienti internistici**

a) in condizioni stabili e senza complicanze con piastrine ≤ 10.000/ul
b) con sanguinamento in atto con piastrine ≤ 20.000/ul
c) in presenza di : ipertensione arteriosa, febbre elevata, rapido calo delle piastrine, infezione chemioterapia, anormalità della coagulazione con piastrine ≤ 20.000/ul

**Pazienti chirurgici**

a) con piastrine < 50.000/ul
b) con piastrine < 100.000/ul per procedure a cielo coperto, neurochirurgia, campi operatori altamente vascolarizzati, post CEC o altro con disfunzione piastrinica e sanguinamento in atto
c) con conta piastrina nella norma, in presenza di una riconosciuta disfunzione piastrinica(es. secondaria a terapia con aspirina in periodo preoperatorio) e sanguinamento microvascolare in atto
d) con documentata alterazione della funzionalità piastrinica (con il TEG o con l'aggregometro) e sanguinamento in atto, se non ci sono controindicazioni alla trasfusione piastrinica

**Indicazioni alla trasfusione piastrinica sulla base della piastrinemia:**

<10.000/L:
Leucemia acuta (ad esclusione della leucemia promielocitica), trapianto di cellule staminali emopoietiche, piastrinopenia cronica stabile (per es. da mielodisplasia e mieloaplasia):
• In assenza di segni di emorragie
• In assenza di rischi aggiuntivi di emorragia (per es. infezioni, coagulopatie)
• Possibilità di stretta supervisione clinica.

<20.000/L:
• Età neonatale

• In presenza di segni minori di emorragia (per es. petecchie)
• In presenza di rischi addizionali di emorragia (leucemia promielocitica, febbre > 38 °C, infezioni, coinvolgimento del SNC, deficit plasmatici della coagulazione, assunzione di anticoagulanti)
• Biopsie midollari
• Impossibilità di stretta supervisione clinica

<50.000/L:
• In fase perioperatoria, per alcuni piccoli interventi con rischio emorragico elevato (per es. rachicentesi, biopsia transbronchiale ecc.) e grandi interventi (eccetto certi interventi di oculistica e di neurochirurgia, v. sotto)
• Nel corso di emotrasfusioni massive (pari a 1.5 – 2 volte il volume ematico del paziente)
• Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) acuta
• Prematurità neonatale

<100.000/.l:
• In fase perioperatoria di interventi chirurgici sul cervello e sull'occhio

Deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti)

Trasfusioni piastriniche raramente indicate, solo in caso di emorragia o nel periodo perioperatorio.

Trombocitopenia autoimmune

Trasfusioni piastriniche riservate ai soli episodi di emorragia maggiore e/o pericolosa (per es. gravi emorragie intestinali, emorragie endocraniche, emorragie endoculari).

Trombocitopenia neonatale alloimmune

Trasfusioni con concentrati piastrinici di donatori privi dell'antigene in causa (eventualmente della madre; in questo caso, lavate e irradiate).

## *14.3 Indicazioni Inappropriate alla Trasfusione di Piastrine*

a) Piastrinopenie da eccessiva distruzione o piastrinopatie, se non in presenza di emorragia a rischio vitale per il paziente (32,45).
b) Porpora Trombotica Trombocitopenica ed altre microangiopatie,se non in presenza di emorragia a rischio di vita per il paziente (32,45).
c) Piastrine > 10.000/ul in condizioni stabili e senza complicazioni
d) Profilassi durante circolazione extracorporea e trasfusione massiva e) Trombocitopenia da eparina, se non in presenza di episodi di sanguinamento a rischio vitale per il paziente.

f) CID "cronica" in assenza di sanguinamento I concentrati piastrinici dovrebbero essere AB0-identici per una resa efficace o, almeno, AB0-compatibili. Può essere prudente utilizzare piastrine AB0 compatibili soprattutto laddove si ipotizzi un prolungato supporto trasfusionale. Tuttavia, in caso di trasfusione urgente in assenza di piastrine AB0 compatibili la trasfusione NON deve essere ritardata.

## *14.4 Refrattarietà*

Un incremento corretto ridotto già alla prima ora (<7.500) è in genere correlato a riduzione della sopravvivenza piastrinica indotta da febbre, sepsi, splenomegalia, somministrazione di amfotericina B, sanguinamento importante, coagulazione intravascolare disseminata (DIC).

Un incremento corretto normale alla prima ora e ridotto (<4.500) alla 20a – 24a ora, si associa più frequentemente ad un'alloimmunizzazione ad antigeni leucocitari e piastrinici.

Trattamento di pazienti refrattari
• trasfusione di piastrine fresche (donate da meno di 24-48 ore)
• trasfusione di piastrine compatibili selezionate da:
a) donatori HLA-compatibili
b) donatori compatibili con prova di compatibilità
• attendere due ore dall'infusione di amfotericina B

Monitoraggio: auspicabile una conta piastrinica dopo un'ora e dopo 24 ore dall'infusione per valutare l'efficacia della trasfusione ed evidenziare i pazienti che risultano refrattari.
La refrattarietà alla trasfusione piastrinica si verifica quando l'"incremento corretto" del n° delle piastrine calcolato un'ora e/o 24 ore dopo la trasfusione è inferiore rispettivamente a 7.500/ul ed a 4.500/ul.
L'"incremento corretto" si ottiene con l'applicazione della seguente formula:
(conta piastrinica post-trasfusione - conta pre-trasfusione) x superficie corporea in mq / N° piastrine trasfuse (x $10^{11}$ )
Un incremento corretto normale alla prima ora e ridotto a 24 ore è significativo di un aumentato consumo piastrinico indotto da cause non immunologiche quali: febbre, sepsi, splenomegalia, emorragia importante, CID, somministrazione di amfotericina B

Un incremento corretto ridotto già alla prima ora è generalmente caratteristico di un'alloimmunizzazione verso antigeni leucocitari e piastrinicici (antigeni HLA di classe I e antigeni piastrino - specifici, in particolare l' HPA-1°).
Trattamento di pazienti refrattari:

- Trasfusione di PLT fresche.
- Attendere 2 ore dall'infusione di amfotericina B.
- Trasfusione di PLT compatibili selezionate da: donatori HLA-compatibili, donatori compatibili con prova di compatibilità.

Si segnala che la trasfusione di piastrine HLA-compatibili non è una strategia di prima linea perché implica la presenza di un numero molto elevato di donatori di piastrine da aferesi tipizzati

## *14.5 Indicazioni a Trattamenti Specifici*

**CONCENTRATI PIASTRINICI LEUCODEPLETI (FILTRATI)**

a) Prevenzione dell'alloimmunizzazione antileucocitaria e della refrattarietà piastrinica nei casi di un supporto trasfusionale a lungo termine

b) Prevenzione delle reazioni febbrili non emolitiche

c) Prevenzione dell'alloimmunizzazione HLA (contro antigeni del trapianto) in pazienti candidati al trapianto di cellule emopoietiche

d) Riduzione del rischio di trasmissione di virus a localizzazione intraleucocitaria, fra i quali il CMV

Si rammenta che i concentrati piastrinici prodotti presso la nostra struttura sono tutti filtrati alla produzione.

**CONCENTRATI PIASTRINICI LAVATI**

a) Prevenzione di reazioni allergiche o anafilattiche in pazienti con deficit di IgA

b) Pazienti con ripetute reazioni dopo trasfusione di piastrine

I lavaggi comportano una riduzione del contenuto di piastrine.

**CONCENTRATI PIASTRINICI IRRADIATI**

Contengono linfociti inattivati, in seguito all'irradiazione pre-trasfusionale con una dose di radiazione di almeno 25 Gy .

I linfociti vitali presenti in un emocomponente possono causare una grave forma di GvHD-Ta (Graft versus Host Disease-Trasfusione Associata) in soggetti gravemente immunocompromessi o in altri pazienti a rischio per questa rara complicanza. Altri emocomponenti (eritrociti e granulociti) impiegatiinsieme alle piastrine irradiate, devono essere ugualmente sottoposti ad irradiamento.

**PREVENZIONE DELLA GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD) - TRASFUSIONE-ASSOCIATA NEL CASO DI:**

- Trasfusione intrauterina /Exsanguino-trasfusione, per immaturi e neonati (fino al 6° mese di età)
- Immunodeficit congeniti cellulari

- Trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I e II grado
- Refrattarietà alle trasfusioni piastriniche
- Trapianto allogenico: dall'inizio del condizionamento fino alla fine della profilassi della GvHD
- Donazione di midollo per trapianto allogenico (emocomponenti allogenici trasfusi prima ed in corso di espianto)

- Autotrapianto di midollo o PBSC nei 7 giorni prima della raccolta del midollo o delle staminali e fino a 3 mesi dopo il trapianto o 6 mesi per i pazienti sottoposti ad irradiazione totale
- Linfoma di Hodgkin e pazienti affetti da malattie linfoproliferative trattati con analoghi delle purine (fludarabina,cladribine e Deoxicoformicina)
- Linfomi non-Hodgkin, leucemie acute ed altre emopatie maligne, se in terapia con analoghi purinici (es. fludarabina); da valutare per terapie aplastizzanti
- Anemia aplastica

## *14.6 Prodotti Piastrinici Disponibili e Dose Standard di Piastrine in essi Contenute*

1. Concentrato piastrinico da sangue intero*: $0.55x10^{11}$
2. Concentrato piastrinico da pool di "buffy coat"*: $3x10^{11}$
3. Concentrato piastrinico da aferesi*: $3x10^{11}$

*NB: tutti i concentrati piastrinici preparati nel Servizio di Immunoematologia e Trasfusione sono leucodepleti mediante microfiltrazione.

La leucodeplezione assicura:
• una forte riduzione del rischio di immunizzazione contro antigeni leucocitari (Antigeni HLA)
• l'annullamento del rischio di trasmissione trasfusionale di virus a localizzazione intraleucocitaria, fra i quali il virus CMV. (stesse cose riportate per gli EC eritrociti concentrati)

**PRATICA TRASFUSIONALE**

Dose media per ogni episodio trasfusionale:
- nel paziente pediatrico: 1 concentrato piastrinico da sangue intero ogni 10 Kg di peso corporeo
- nel paziente adulto: 1 concentrato piastrinico da pool di "buffy coat" (dose totale) o 1 concentrato piastrinico da aferesi (dose totale).

# 15 PROTOCOLLO USO APPROPRIATO DELL' ALBUMINA UMANA

## *15.1 Premessa:*

L'albumina umana è un importante sostituto plasmatico del sangue intero e, nella pratica clinica, viene utilizzata per trattare l'ipovolemia e per la correzione dell'ipo-albuminemia.
L'appropriatezza nell'utilizzo ai fini terapeutici, tuttavia, è scientificamente controversa. Le prove di efficacia sono infatti dubbie, come testimonia il fatto che anche le metanalisi esistenti di fatto sono giunte a conclusione divergenti, pertanto l'uso dell'albumina umana è tuttora largamente dipendente dalle consuetudini. In considerazione della scarsa disponibilità è invece necessario che l'uso dell'albumina umana venga subordinato alle prove di efficacia esistenti.
Il protocollo elaborato rappresenta una sinossi delle più attuali evidenze scientifiche disponibili, espressa in poche e sintetiche raccomandazioni. La sua applicazione ha lo scopo non solo di evitare il rischio di un uso non appropriato del farmaco, ma anche di contribuire alle azioni di razionalizzazione dei consumi, obiettivo prioritario tanto dell'Amministrazione Regionale che dell'ASL Caserta.

## *15.2 La molecola dell'Albumina*

L'albumina umana è la principale proteina plasmatica negli individui sani (3,5-5g/dl), costituendo da sola circa il 50% del contenuto proteico totale plasmatico, ed è responsabile del 70% della pressione oncotica plasmatica, da cui la sua importanza nella distribuzione dei fluidi nei compartimenti intra ed extravascolari.

### 15.2.1 Struttura

L'albumina è formata da una singola catena polipeptidica di 585 amminoacidi con un peso molecolare di 66,5 KDa e presenta quattro caratteristiche strutturali di notevole importanza:

- ✓ nella molecola sono presenti 35 residui di cisteina, di questi, 34 sono coinvolti in ponti disolfuro interni che ne stabilizzano la conformazione spaziale, mentre la cisteina in posizione 34 (Cys-34), che rappresenta il più importante sito dell'albumina funzionalmente attivo, rimane libera in forma ridotta, in quanto contiene un gruppo -SH (tiolo), principale antiossidante extracellulare, in grado di legare anche il nitrossido (NO);

- ✓ i domini I e II, presenti nella molecola di albumina, permettono il legame ed il trasporto di numerose molecole, sia endogene che esogene;

- ✓ l'alto grado di ionizzazione consente un'elevata solubilità in acqua, mentre la predominanza di gruppi ionizzabili anionici (COO-) è responsabile di una carica netta negativa;

- ✓ i numerosi residui imidazolici dell'istidina rendono l'albumina un importante tampone dello spazio extravascolare per la capacità di cedere o legare $H^+$ in base ai valori di pH.

### 15.2.2 Sintesi e Metabolismo

Il gene che codifica per l'albumina è presente sul cromosoma 4. L'albumina è sintetizzata interamente dalle cellule epatiche che la riversano direttamente nel torrente ematico, senza immagazzinarla. In condizioni fisiologiche, la produzione di albumina, pari a 9-12 g/die nell'adulto, impegna solo il 20-30% delle cellule epatiche. Il fegato ha, quindi, una grande riserva funzionale che consente di aumentare la sintesi di albumina di 3-4 volte in caso di necessità. La sintesi di albumina è stimolata da fattori ormonali, quali insulina, cortisolo ed ormone della crescita (GH), mentre i mediatori proinfiammatori, come IL-6 e TNF-α, esercitano un effetto inibitorio. Una volta prodotta, solo il 30-40% circola nel sangue, mentre il rimanente (60-70%) lascia il compartimento vascolare ad un tasso del 5% ogni ora (tasso di passaggio transcapillare) e ritorna ad esso, tramite il sistema linfatico; la quota che ritorna al compartimento vascolare è uguale a quella che lo lascia. Per questi motivi, l'emivita circolatoria dell'albumina è di circa 16-18 ore, mentre la sua emivita complessiva varia da circa 12 a 20 giorni in giovani adulti sani. Il catabolismo dell'albumina è ubiquitario e si svolge al livello degli endoteli vascolari, principalmente, nei muscoli, fegato, reni.

### 15.2.3 Funzioni

L'albumina è il principale modulatore della distribuzione dei fluidi nei vari compartimenti dell'organismo, essendo responsabile per circa il 70-80% della pressione oncotica plasmatica.
Questa funzione, ovvero la capacità oncotica dell'albumina è dovuta per 2/3 ad un effetto osmotico diretto, correlato alla sua massa molecolare ed all'elevata sua concentrazione plasmatica, per 1/3 è il risultato dell'*effetto di Gibbs-Donnan*, dovuto alla carica netta negativa della molecola che è, pertanto, in grado di attrarre nel circolo sanguigno molecole con carica positiva (ad esempio, il sodio e, quindi, l'acqua). L'albumina possiede, inoltre, molte altre proprietà biologiche dette *non oncotiche*, che non sono, cioè, legate alla regolazione della compartimentalizzazione dei fluidi. Alcune di queste proprietà *non oncotiche* assumono particolare rilevanza, quali:

- ✓ *Il legame e trasporto di numerose molecole idrofobe endogene* (ad esempio, colesterolo, acidi grassi a catena lunga, bilirubina, tiroxina) ed *esogene* (ad esempio, numerosi farmaci come warfarin, salicilati, penicilline, furosemide, benzodiazepine e FANS come ibuprofene e ketoprofene);

- ✓ *Neutralizzazione e detossificazione delle specie reattive dell'ossigeno e azoto* grazie alla presenza di gruppi sulfidrilici ridotti (tioli) in grado di interagire e neutralizzare numerose specie reattive potenzialmente dannose, come il perossido d'idrogeno ed i perossinitriti;

- ✓ *Mantenimento dell'integrità funzionale del microcircolo.* L'albumina, infatti, concorre al mantenimento della normale permeabilità capillare a macromolecole e soluti, attraverso un'azione di stabilizzazione endoteliale;

- ✓ *Azione antitrombotica ed anticoagulante.* L'azione antitrombotica dell'albumina sembra essere riconducibile alla combinazione tra i gruppi sulfidrilici dell'albumina e l'ossido nitrico (NO), con formazione di gruppi stabili S-nitroso-tiolici, che possiedono un'emivita maggiore rispetto all'NO. Tali composti, che impediscono la rapida inattivazione dell'NO, mostrano proprietà vasodilatatorie ed antiaggreganti, con un meccanismo dipendente dal GMP ciclico. L'effetto anticoagulante sembra essere dovuto ad un'azione simil-eparinica.

- ✓ *Regolazione dell'equilibrio acido-base.* Per la presenza di 16 residui imidazolici dell'istidi-na, l'albumina rappresenta il principale tampone extravascolare, proprietà fondamentale per minimizzare effetti, potenzialmente dannosi, della riduzione del pH in tutte le condizioni in cui deficit energetici cellulari possono determinare un quadro di acidosi lattica;

- ✓ *Modulazione delle risposte immunitarie ed infiammatorie.* L'albumina interviene, infatti, nell'attivazione dei PMN neutrofili, sopprimendone il "burst ossidativo", ed, inoltre, ha la capacità di legare endotossine e LPS, e, di inibire citochine proinfiammatorie (TNFα) e componenti del complemento (C5a).

## *15.3 Ipoalbuminemia: meccanismo fisiopatologico*

L'ipoalbuminemia è frequentemente osservata in pazienti ospedalizzati e può essere ricondotta a molteplici cause:

**a) Ridotta sintesi**
- Cirrosi epatica (è la causa più comune);
- Sindromi di malassorbimento;
- Rare anomalie genetiche (sintesi difettosa di albumina);

**b) Aumentate perdite**
- Sindrome nefrosica;
- Ustioni estese;
- Enteropatia proteino-disperdente.

**c) Aumentato catabolismo**
- Neoplasie metastatizzate.

Il meccanismo fisiopatologico che sottende lo sviluppo di ipoalbuminemia non è ancora ben definito. Di fatto l'ipoalbuminemia si associa a infiammazione, la quale incrementa la permeabilità capillare e la perdita di albumina sierica conducendo all'espansione dello spazio interstiziale e incrementando il volume di distribuzione dell'albumina.
La vita media dell'albumina in tali circostanze si riduce con riduzione della sua massa totale, nonostante contestualmente si incrementi la sintesi. L'ipoalbuminemia riflette lo stato infiammatorio che interferisce con un'adeguata fisiologica risposta a varie condizioni cliniche patologiche (chirurgia, neoplasie, sepsi, ecc.). Pertanto l'aumento o la riduzione dell'albumina sierica è espressione di miglioramento o peggioramento dello stato clinico.
Con le infusioni di albumina non è stata dimostrata una riduzione della richiesta di fluidi, del tasso di infezioni e della riduzione della mortalità nelle terapie intensive. Ciò potrebbe implicare che in tali condizioni non c'è un deficit di albumina o che la qualità di albumina disponibile non gioca un ruolo ottimale come agente antiossidante e come trasportatore. Pertanto la gestione e la correzione delle cause di infiammazione sono determinanti per la risoluzione dell'ipoalbuminemia.

## *15.4 Nota AIFA 15 - Prescrivibilità a carico del SSN*

L'Albumina umana è un farmaco prescrivibile in ambito extraospedaliero a carico del Servizio Sanitario Nazionale solo per determinate indicazioni, specificate nella Nota AIFA n. 15.
In base a tale Nota, la **prescrizione di Albumina domiciliare può essere effettuata a carico del SSR, sulla base di diagnosi e Piano Terapeutico informatizzato di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, identificate dalla Regione solo in** specifiche condizioni:

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

**Nelle condizioni cliniche non riportate nella nota AIFA n. 15, per cui risulta comunque indicata la somministrazione di albumina umana, la prescrizione non può avvenire a carico del SSN, ma risulta interamente a carico del paziente.**
La Nota AIFA n. 15 rappresenta, quindi, uno strumento regolatorio che, pur non interferendo con la libertà prescrittiva del medico, definisce lo specifico ambito di rimborsabilità del farmaco, in quanto individua le indicazioni che ogni medico deve **obbligatoriamente** rispettare per potere prescrivere Albumina sul territorio a carico del Servizio Sanitario Regionale.

## *15.5 Indicazioni*

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

**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).

**Condizioni croniche** a bassa albuminemia: cirrosi epatica in fase avanzata, sindrome nefrosica, denutrizione.

Vi sono indicazioni appropriate all'uso dell'albumina umana per le quali esiste ampio consenso e condivisione; vi sono, invece, appropriate occasionalmente, per le quali la somministrazione è considerata appropriata **solo se sono soddisfatti ulteriori criteri** di seguito riportati.

### 15.5.1 Indicazioni nel paziente critico

Nel paziente critico in terapia intensiva, l'utilizzo di fluidi per il supporto vitale e la rianimazione volemica rappresentano pratiche largamente utilizzate. Per diversi anni l'albumina è stata impiegata in una varietà di situazioni patologiche come shock, sepsi, politrauma, ustioni, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), emorragia cerebrale .

Il razionale fisiopatologico alla base dell'utilizzo dell'albumina nel paziente critico si fonda sulla combinazione delle proprietà oncotiche della molecola (espansione plasmatica) con le molteplici proprietà non-oncotiche (trasporto e neutralizzazione di sostanze tossiche endogene ed esogene, proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, funzione tampone per alterazioni dell'equilibrio acido-base e mantenimento dell'integrità capillare). Una delle ragioni della diversità di risultati nei numerosi studi multicentrici randomizzati degli ultimi due decenni, è legata all'eterogeneità dei pazienti ricoverati (case-mix). Di conseguenza, l'effetto dell'albumina può variare a seconda del tipo di paziente critico considerato. L'impiego dell'albumina ha, infatti, dimostrato di influenzare negativamente la sopravvivenza dei pazienti con trauma cranico severo. Dai dati della letteratura peraltro l'albumina sembra in grado di produrre un beneficio in alcune condizioni patologiche quali ustioni estese, ARDS, sepsi grave e shock settico, in cui gli effetti delle proprietà non-oncotiche della molecola possono risultare particolarmente utili.

Nel Safe Study in circa 7000 pazienti in Terapia Intensiva, l'impiego di albumina al 4% o di soluzione salina per la rianimazione fluidica ha dato esito ad un outcome simile a 28 giorni; nel sottogruppo "trauma" si è osservato un effetto tendenzialmente negativo al contrario della sepsi in cui poteva essere di beneficio. Nel trauma cranico, l'impiego di albumina nella fase di rianimazione volemica era associato ad aumento della mortalità rispetto alla rianimazione con fluidoterapia.

Essa va utilizzata, inoltre, in tutti i casi in cui vi è controindicazione all'impiego dei colloidi non proteici.

Le indicazioni all'uso di albumina umana, **nel rispetto della Nota 15,** sono state definite in questo protocollo come segue:

- INDICAZIONI da NOTA AIFA 15
- INDICAZIONI EXTRA NOTA AIFA 15

## *15.6 INDICAZIONI DA NOTA AIFA N. 15*

Le indicazioni riportate di seguito sono le uniche riconosciute concedibili dal SSN e possono essere indirizzate sia ai pazienti ospedalieri che territoriali:

- **Paracentesi evacuativa** a largo volume nella cirrosi epatica;
- **Cirrosi ascitica, sindrome nefrosica e sindromi da malassorbimento** con grave ritenzione idrosalina non responsive a trattamento diuretico appropriato, specie se associate ad ipoalbuminemia e segni clinici di ipovolemia.

### 15.6.1 INDICAZIONI CON LE VARIE SPECIFICHE da nota AIFA 15

- **Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica (indicazione appropriata)**

La paracentesi evacuativa associata all'utilizza dei plasma expanders è considerata il trattamento di prima scelta nei pazienti cirrotici con ascite tesa o refrattaria e l'associazione con i plasma expanders è ampiamente utilizzata e approvata.

- **Cirrosi epatica con ascite refrattaria (indicazione occasionalmente appropriata)**

Sebbene l'uso di albumina sia considerato appropriato in caso di cirrosi ascitica con grave ritenzione idrosalina non responsiva a un trattamento diuretico, e in particolare se associata ad ipoalbuminemia e a segni clinici di ipovolemia, trattasi dell'indicazione più controversa.
Nei pazienti che presentano ipovolemia, l'albumina potrebbe essere indicata anche con albuminemia > 2,5 g/dl (grado di raccomandazione 2C).
Ad oggi non vi sono, invece, studi che dimostrino i vantaggi della somministrazione a lungo termine dell'albumina in pazienti ascitici con ipoalbuminemia cronica e non sottoposti a paracentesi, anche se diversi epatologi si sono dimostrati concordi nell'uso di albumina per questa categoria di pazienti, sostenendo un miglioramento delle condizioni generali e del loro benessere, nonché una diminuzione dei tempi di ricovero.

- **Sindrome nefrosica con grave ritenzione idrosalina, in pazienti non responsivi a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'uso di Albumina, in corso di sindrome nefrosica, trova indicazione se è presente:

- grave ritenzione idrosalina non responsiva ad un trattamento diuretico appropriato;

- per breve periodo, l'uso può essere considerato appropriato solo in pazienti con:
- albuminemia < 2g/dl negli adulti;
- ipovolemia marcata;
- edema periferico o edema polmonare;
- insorgenza di insufficienza renale acuta.

Nei pazienti con sindrome nefrosica non grave il trattamento con albumina dovrebbe essere evitato.

- **Sindromi da malassorbimento (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'albumina non deve essere utilizzata per fini nutrizionali.
Nei pazienti con diarrea, in condizioni di intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può essere utile se coesistono tutte le seguenti condizioni:

- volume della diarrea > 2,0L/die e/o albumina sierica < 2g/dl;
- prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazione di minerali;
- nessuna altra causa che giustifichi la diarrea.

Esempi clinici più frequenti:

- grave ritenzione idrosalina nelle sindromi da malassorbimento per intestino corto post-chirurgico, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia;
- grave ritenzione idrosalina nelle sindromi da malassorbimento da proteino-disper-sione, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia.

Si rappresenta che, sempre nel rispetto della libertà prescrittiva del medico, per le indicazioni occasionalmente appropriate il Piano Terapeutico debba avere una durata massima necessaria alla correzione della condizione clinica del paziente, al termine della quale, ai fini della prosecuzione della terapia, si rende preferibile la valutazione dei valori ematici, ovvero la valutazione dei parametri di partenza, e/o rivalutazione clinica.

## *15.7 INDICAZIONI EXTRA NOTA AIFA N. 15*

- Shock ipovolemico emorragico
- Plasmaferesi
- Sepsi grave e Shock settico
- Peritonite batterica spontanea
- Ustione grave (> 30% della superficie corporea)
- Interventi di chirurgia maggiore
- Interventi di cardiochirurgia
- Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO)
- Dispositivo di Assistenza Ventricolare (VAD)

- Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia
- Sindrome epato-renale
- Sindrome da distress respiratorio nell'adulto (ADRS)

### 15.7.1 INDICAZIONI EXTRA NOTA 15

- **Shock ipovolemico emorragico (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'uso di Albumina 5% è appropriato solo come seconda scelta.
Sono di prima scelta le soluzioni di cristalloidi e di colloidi non proteici, per espandere il volume circolante, ad eccezione dei seguenti casi:
- quando è richiesta una restrizione di sodio;
- quando è documentata una sensibilizzazione ai colloidi non proteici.

Come emerso dal Safe Study su pazienti ipovolemici, l'impiego di Albumina non modifica l'outcome rispetto ai cristalloidi.

- **Plasmaferesi (indicazione appropriata)**

Nella plasmaferesi l'impiego di albumina al 5% è appropriato solo nello scambio di grandi volumi di plasma, superiori a 20ml/Kg in un'unica seduta o 20ml/Kg/settimana in sedute successive.

- **Sepsi grave e Shock settico (indicazione occasionalmente appropriata)**

Nella sepsi, le funzioni non oncotiche dell'albumina possono giocare un ruolo rilevante, sia nel metabolismo dell'ossido nitrico sia nell'equilibrio acido-base, nonché nell'azione antiossidante. L'albumina è apparsa di beneficio nella diminuzione del burst ossidativo, della permeabilità endoteliale e nella prevenzione dei danni di riperfusione.
Le attuali raccomandazioni del gruppo "Surviving Sepsis Campaign" (2016) indicano i cristalloidi come trattamento di prima scelta per il supporto volemico dei pazienti con sepsi e shock settico. Nel caso di shock settico l'efficacia dei colloidi non è dimostrata da studi clinici.
L'albumina è consigliata, in associazione alle soluzioni di cristalloidi, solo nel caso il paziente richieda un cospicuo volume, troppo elevato da infondere con soli cristalloidi. I colloidi sintetici, sulla base di consistenti evidenze, sono fortemente controindicati nel trattamento di pazienti con sepsi grave/shock settico.

- **Peritonite batterica spontanea (indicazione appropriata)**

E' stato dimostrato che in pazienti con PBS, l'infusione di albumina al 20-25% (Il 1-2 giorno 1,5 g/Kg di albumina sierica infusa in 6 ore, il 3°giorno 1g/Kg di albumina sierica infusa in 3 ore), associata alla terapia antibiotica, aiuta a prevenire l'insorgenza della sindrome epatorenale e aumenta la probabilità di sopravvivenza

- **Ustione grave (> 30% della superficie corporea) (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'uso di albumina, al fine di stabilizzare il paziente dal punto di vista emodinamico, non è indicata nelle prime 24h (grado di raccomandazione A1), ossia durante la fase di elevata permeabilità capillare, quando, invece, vengono impiegate le soluzioni di cristalloidi. L'albumina può essere utilizzata solo come seconda linea di trattamento in caso di mancata risposta ai colloidi e cristalloidi o in caso di ustione >50% .
Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato in alcuni casi risultati positivi anche nelle prime ore di trattamento soprattutto per i pazienti in età pediatrica

- **Interventi di chirurgia maggiore (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'uso dell'Albumina è indicato in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) solo se, dopo la normalizzazione della volemia, l'albuminemia sia inferiore a 2.0g/dl. La terapia di prima scelta è rappresentata dalle soluzioni di cristalloidi. Per qualunque altro tipo di intervento, l'uso dell'Albumina nell'immediato postoperatorio non è raccomandato.

- **Interventi di cardiochirurgia**

Negli interventi di cardiochirurgia l'albumina può essere utilizzata solo per l'espansione post-operatoria della volemia come trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloidi non proteici e solo quando è presente una o più delle seguenti condizioni: - CEC >150 minuti; - Bilancio idrico positivo > 1500 ml: - Evidenza di elevate pressioni polmonari o di riempimento ventricolare sinistro (ecocardiografia tran-sesofagea o monitoraggio pressorio polmonare). I cristalloidi sono di prima scelta per il priming dei cir-cuiti in caso di circolazione extracorporea. L'associazione con colloidi non proteici può essere preferi-bile per evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare.

- **ECMO e VAD (indicazione occasionalmente appropriata)**

L'Albumina è indicata per il trattamento dell'ipovolemia, al fine di evitare un aumento del acuto del precarico, solo quando è presente una o più delle seguenti condizioni:
Hb >10 g/dl;
Ridotta PVC, PAP sistolica e media, pressione di incuneamento;
Evidenza ecocardiografica di ipovolemia.

- **Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia )indicazione occasionalmente appropriata)**

L'uso di albumina è indicato solo dopo fototerapia ed exanguino-trasfusione.

- **Sindrome epato-renale (SER) (indicazione appropriata)**

La sindrome epato-renale è definita come una condizione clinica che si sviluppa in pazienti con epatopatia cronica, insufficienza epatica in stadio avanzato e ipertensione portale ed è caratterizzata

da alterata funzionalità renale, marcate alterazioni della circolazione arteriosa e dell'attività dei sistemi vasoattivi endogeni. Circa il 10% dei pazienti con cirrosi ed ascite sviluppa la sindrome epato-renale.
Il trattamento di scelta è il trapianto epatico. L'uso di albumina è consigliato solo in associazione ai farmaci vasocostrittori (Terlipressina), in quanto tale combinazione ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei valori di creatininemia e aumento della pressione arteriosa per miglior controllo del sistema renina-angiotensina in maniera statisticamente superiore rispetto ai soli vasocostrittori o alla sola albumina.
Pertanto, nella sindrome epato-renale la terapia con albumina e terlipressina è raccomandata (grado di raccomandazione A1) alla dose di 1g/kg di pesi corporeo al giorno 1, seguita da 20-40 g/die fino a sospensione della terlipressina, modulando la dose in base alla pressione venosa centrale, quando sia possibile misurarla, o, in alternativa, alla presenza di segni clinici di sovraccarico di volume o di edema polmonare.

- **Sindrome da distress respiratorio nell'adulto (ADRS) (indicazione occasionalmente appropriata)**

La sindrome da distress respiratorio dell'adulto è una condizione caratterizzata da grave insufficienza respiratoria acuta, causata da un aumento della permeabilità della barriera alveolo-capillare. Uno studio, eseguito su un numero limitato di pazienti, ha mostrato che l'uso di albumina è consigliato solo in combinazione con furosemide, in quanto può ridurre l'edema polmonare e migliorare gli scambi gassosi in pazienti con ipoalbuminemia.
L'impiego di albumina non è raccomandato da ulteriori evidenze cliniche.

## *15.8.PRESCRIZIONE ALBUMINA NEI PAZIENTI ARRUOLATI IN ASSISTENZA DOMICILIARE INTEGRATA (ADI)*

Per la prescrizione di albumina ai pazienti arruolati in Assistenza Domiciliare Integrata (ADI), il farmaco secondo indicazioni da Nota 15, sarà prescritto dal MMG e erogato per il tramite delle farmacie di comunità.
Nel caso di utilizzo di albumina extra nota 15, successivamente all'inserimento del paziente nel percorso ADI, la richiesta fornitura di albumina sarà fatta dall'ADI alla Struttura Farmaceutica Distrettuale di competenza del paziente, tramite l'allegata scheda "allegato 1b" che deve essere corredato dal Piano Terapeutico redatto da Specialista autorizzato alla prescrizione di Albumina.
La Farmacia dopo aver valutato l'appropriatezza della prescrizione consegnerà all'ADI il fabbisogno necessario.

## *15.9. Indicazioni inappropriate all'uso dell'albumina*

- Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta;

- Malnutrizione;
- Cicatrizzazione delle ferite;
- Ascite responsiva ai diuretici;
- Ustioni nelle prime 24 h;
- Pancreatiti acute e croniche;
- Emodialisi;
- Ischemia cerebrale;
- Emodiluizione normovolemica acuta in chirurgia;
- Sindrome da iperstimolazione ovarica;
- Intervento chirurgico diverso da quelli riportati.

## *15.10. Calcolo della dose da somministrare*

**Dose (g) = [albuminemia desiderata (g/dl) - albuminemia attuale (g/dl] x volume plasmatico (0,4 dl/Kg) x 2**

La dose così calcolata sarà somministrata in modo da non superare 0,5 g/kg/die a velocità di infusione non superiore a 10 g/h, ad eccezioni di particolari situazioni cliniche.

## *15.11 MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE*

L'albumina umana è pronta all'uso e va impiegata solo per somministrazione endovenosa, una volta portata a temperatura ambiente. La velocità di infusione è da adeguare alla situazione individuale e va, di norma compresa tra 1 e 5ml/min.

### 15.11.1 Controindicazioni

- Anamnesi positiva per reazioni allergiche a preparazioni contenenti albumina;
- Tutte le condizioni in cui l'ipervolemia e le sue conseguenze (es. aumento della gittata, elevamento della pressione sanguigna) o l'emodiluizione possono rappresentare un rischio particolare per il paziente. Esempi di tali situazioni sono: insufficienza cardiaca scompensata, ipertensione, varici esofagee, edema polmonare, diatesi emorragica, anemia grave, insufficienza renale grave (IV stadio in paziente anurico), disidratazione (a meno che non si pratichi un'infusione adeguata di fluidi).

### 15.11.2 Effetti collaterali e reazioni avverse

L'albumina è solitamente ben tollerata, tuttavia sono possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca. In caso di infusione molto rapida (20 - 50 mL/minuto) si può verificare una rapida caduta della pressione arteriosa e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, è possibile indurre uno scompenso cardiaco congestizio,

specie con l'impiego di soluzioni concentrate di albumina. L'albumina è considerata un emoderivato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni.
Le reazioni avverse vanno segnalate al Responsabile Farmacovigilanza Aziendale compilando la scheda ADR: *http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf*

### 15.11.3 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

In caso di reazioni avverse e anafilattiche, l'infusione va interrotta immediatamente e vanno instaurate immediatamente le adeguate cure.
L'effetto colloido osmotico dell'albumina umana al 20% è di circa 4 volte quello del plasma sanguigno. Perciò quando si somministra albumina concentrata, si deve aver cura di garantire un'adeguata idratazione al paziente, monitorando i parametri vitali, onde evitare sovraccarico circolatorio.
Se il volume di albumina umana al 20% è superiore a 200ml, si devono somministrare in aggiunta adeguate soluzioni di elettroliti per mantenere normale l'equilibrio idrosalino. In alternativa, la terapia può essere continuata con soluzioni di albumina a bassa percentuale.
Se d'altra parte si devono rimpiazzare grossi volumi, allora sono necessari controlli della coagulazione e dell'ematocrito.

### 15.11.4 Sovradosaggio

Può manifestarsi ipovolemia se la dose e la velocità di infusione sono troppo elevate. Ai primi sintomi clinici di sovraccarico (cefalea, dispnea, turgore della vena giugulare) o aumento della pressione sanguigna, elevata pressione venosa centrale ed edema polmonare, l'infusione va sospesa immediatamente.

## *15.12 Conservazione*

Da conservare a temperatura non superiore a 25°C, non congelare e tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
Una volta aperto il flacone, il contenuto deve essere usato immediatamente.

## *15.13 Raccomandazioni*

Si raccomanda di registrare in cartella clinica il nome commerciale del prodotto infuso ed il numero di lotto.

## *15.14 Modulo di richiesta*

Il nuovo modello per la richiesta di albumina è allegato alla presente linea guida. Tale modulo sostituisce quello in vigore precedentemente. È necessario compilare la richiesta in tutte le sue parti e allegare il referto del laboratorio di analisi. Richieste parzialmente compilate e/o prive di allegato

saranno considerate inevadibili. Si evidenziala necessità di documentare in cartella clinica i risultati del trattamento terapeutico, includendo anche gli opportuni dati di laboratorio.
Va, inoltre, segnalato che per meglio agevolare il clinico alla distinzione tra l'uso ospedaliero e l'uso destinato al paziente in dimissione, imprescindibile dal rispetto della nota AIFA n. 15 (che ne limita la prescrizione a carico del SSR), sono stati attivati 2 distinti modelli di prescrizione:
**Allegato 1 a: Indicazioni da NOTA AIFA N°15 ( a carico del SSN) prosieguo terapia domiciliare**
**Allegato 1b: Indicazioni ospedaliere Extra NOTA AIFA N°15)**

## *15.15 Consenso Informato*

Per tutte le indicazioni è necessario richiedere ed acquisire il consenso informato ai pazienti previsto dall'**Allegato VII Punto G del D.M. 02/11/2015**: *"Consenso informato alla trasfusione"* **(allegato2).**

Allegato 1a

**Indicazioni da NOTA AIFA N°15 (a carico del SSN) prosieguo terapia domiciliare**

| | |
|---|---|
| **Cognome e nome** | **Reparto e Centro di Costo** |
| **Data di Nascita** | **Cartella Clinica n.** |

☐ **Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica**: con volume > 5 litri infondere per via endovenosa albumina 5-8 gr per litro di ascite rimossa preferendo preparazioni al 20-25%. La velocità di infusione non deve superare i 16gr/h di albumina.

**Non responsivi a precedente trattamento con diuretici:** Si, indicare trattamento effettuato _____

Nella:

**Cirrosi epatica con ascite refrattaria:**

- ☐ Albumina <2,5 g/dl
- ☐ Albumina >2,5 g/dl e presenza di ipovolemia: inserire valore ematocrito _____ e pressione arteriosa_____

**Sindrome nefrosica con grave ritenzione idrosalina**:

- ☐ Albuminemia ≤ 2g/dl
- ☐ Ipovolemia marcata: inserire valore ematocrito _____ e pressione arteriosa_____
- ☐ Edema periferico o polmonare
- ☐ Insorgenza di Insufficienza Renale Acuta

**Sindrome da malassorbimento**:

- ☐ Grave ritenzione idrosalina per intestino corto post- chirurgico
- ☐ Grave ritenzione idrosalina da proteino- dispersione
- ☐ Volume della diarrea > 2,0L/die e/o albumina sierica < 2g/dl

**Albuminemia (g/dl) _____/_____ Peso (Kg)_____ Albuminemia Desiderata (g/dl) _____**

**Posologia giornaliera Albumina _____% n° flac _____ (durata terapia max 2 giorni).**

*Si allega referto di laboratorio

**Data_____** **Firma e Timbro del Medico_____**

**A CURA DEL FARMACISTA**

Si consegnano in data_____ n° flaconi_____ Lotto_____

Scadenza_____

Durata terapia max 3 giorni.

Firma del Farmacista_____

Allegato 1b

**Indicazioni ospedaliere Extra NOTA AIFA N°15**

| | |
|---|---|
| **Cognome e nome** | **Reparto e Centro di Costo** |
| **Data di Nascita** | **Cartella Clinica n.** |

**TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA**

- ☐ **Plasmaferesi:** scambio di grandi volumi di plasma > 20 mL/Kg con albumina 5%
- ☐ **Sindrome epato- renale:** in associazione con vasocostrittori ( Albumina 1° giorno 1g/Kg/die e dal 2° giorno 20 – 40 g/die)
  Peso (kg):_____ **Albumina** _____% **n° flac totali:**_____
- ☐ **Peritonite batterica spontanea**: infusione di albumina al 20 – 25% ( 1°/2° giorno: 1,5g/Kg,-3° giorno: 1g/Kg)
  Peso (kg):_____ **Albumina** _____% **n° flac totali:**_____
- ☐ **Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia**: solo dopo fototerapia ed exsanguino-trasfusione
- ☐ **ECMO**
- ☐ **VAD**

**solo** quando è presente una o più delle seguenti condizioni:

- ☐ Hb > 10g/dl
- ☐ Ridotta PVC, PAP sistolica e media, pressione di incuneamento
- ☐ **ADRS (Sindrome da distress respiratorio nell'adulto):** in associazione con furosemide
- ☐ **Sepsi e shock settico** (volume >30 ml/Kg)

**TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA**

**Solo dopo trattamento con:**

**CRISTALLOIDI/COLLOIDI NON PROTEICI :** SI / NO

Indicare quali_____

Prosegue solo in caso di intolleranza documentata (allegare scheda ADR)

- ☐ **Shock ipovolemico emorragico**
- ☐ **Interventi di chirurgia maggiore** (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) con albuminemia < 2,0 g/dl
- ☐ **Ustione Grave** ( > 30% della superficie corporea)e in caso di Ustione > 50%

**Albuminemia (g/dl) ___/_____ Peso (Kg)_____ Albuminemia Desiderata (g/dl) _____**

**Posologia giornaliera Albumina __% n° flac _____(durata terapia max 2 giorni)**

*Si allega referto di laboratorio

**Data**_____ **Firma e Timbro del Medico**_____

**A CURA DEL FARMACISTA**

Si consegnano in data_____ n° flaconi_____ Lotto_____ Scadenza_____

Firma farmacista_____ Durata terapia max 3 giorni

*Allegato 2*

**MODULO CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO CON EMODERIVATI**
**Allegato VII punto G del D.M 02/11/2015**

Io sottoscritto/a ..... nato/a a..... il ..... /..... /..... sono stato informato dal Dott. ..... che per le mie condizioni cliniche devo essere sottoposto ad un trattamento terapeutico con emoderivati, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di virus di malattie infettive trasmissibili, quali AIDS, epatite B, epatite C ecc.).
Ho ben compreso quanto mi è stato spiegato dal Dott. ..... in ordine alle mie condizioni cliniche, ai rischi connessi alla terapia e a quelli che potrebbero derivare non sottoponendomi al trattamento.

[ ] Acconsento [ ] Non acconsento

ad essere sottoposto al trattamento terapeutico con emoderivati, necessario per tutto il decorso della mia malattia.

Data Firma

__/__/____ .....

# 16. IMMUNOGLOBULINE PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA (IVIG)

## *16.1 Caratteristiche Delle Preparazioni Di IVIg*

Le IVIG (immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa), così come tutti gli altri plasmaderivati, vengono preparate utilizzando pool di plasma umano proveniente da non meno di 1000 diversi donatori di sangue negativi per gli esami di legge. Tutto ciò comporta una significativa e voluta diversità idiotipica all'interno del flacone di prodotto finito, che garantisce una alta copertura anticorpale al ricevente.
Tipicamente, le IVIG (e anche altre proteine terapeutiche derivate dal plasma) vengono isolate utilizzando il processo di frazionamento di Cohn-Oncley.

Le preparazioni di IVIG attualmente in commercio contengono molecole immunoglobuliniche strutturalmente e funzionalmente intatte e aventi normale emivita e proporzione di sottoclassi. Contengono oltre il 95% di IgG monomeriche (rappresentate da tutte e 4 le sottoclassi nel rapporto presente nel plasma normale e con caratteristiche di struttura e funzionalità uguali a quelle degli Ab nativi) e piccole quantità di dimeri, di IgA e di IgM. Non contengono immunocomplessi ad alto peso molecolare, nè contaminanti quali peptidi vasomotori, endotossine o agenti infettivi (virus in particolare).

## *16.2 Farmacologia*

Il picco del livello serico delle immunoglobuline, misurabile immediatamente dopo la somministrazione e.v., correla con la dose. Una dose di 100 mg/Kg di peso corporeo da un incremento medio di circa 200 mg/dL.
Il livello delle immunoglobuline seriche decresce rapidamente dopo l'infusione. Alla 24esima ora il livello è pari a circa il 70-80% del picco iniziale e decresce fino a circa il 50% alla 72esima ora. Poi si osserva un decremento costante, fino al raggiungimento del livello basale, raggiunto intorno al 21esimo-28esimo giorno dopo l'infusione.
Il decremento iniziale del livello delle immunoglobuline è espressione della ridistribuzione nel compartimento extravascolare. Altri fattori influenzanti il livello delle immunoglobuline includono il metabolismo delle molecole denaturate e la clearance dei complessi immuni formatisi dopo l'interazione con l'antigene. Anche il catabolismo delle immunoglobuline è in correlazione con il loro livello serico. L'emivita della maggior parte dei preparati di immunoglobuline è di 18-32 giorni, simile a quella delle IgG native. Non vi sono differenze di emivita tra adulti e neonati. Vi è, comunque, una considerevole variabilità individuale, che riflette diversi fattori includenti il livello delle immunoglobuline prima dell'infusione, il picco dopo l'infusione, la presenza di infezioni o ustioni, l'attendibilità del dosaggio delle immunoglobuline e altri fattori.
Dosaggi più elevati di IVIG comportano, ovviamente, il raggiungimento di più alti livelli serici di immunoglobuline.

Da diversi studi è emerso che il dosaggio minimo efficace, a prescindere dalle indicazioni, è di 0,15 g/Kg di peso del paziente, mentre la dose standard è 0,4 g/Kg. Diversi studi non hanno mostrato una maggiore efficacia di dosaggi più elevati, sebbene molti clinici siano convinti del contrario.

## *16.3 Meccanismo d'azione*

Nelle immunodeficienze, specie nelle forme umorali, il meccanismo d'azione è ovvio: le immunoglobuline somministrate per via endovenosa rimpiazzano quelle mancanti a causa del difetto di produzione.
Nei disordini disregolativi del sistema immunitario (quali le malattie autoimmuni sistemiche, la Porpora
Trombocitopenica Idiopatica, l'anemia emolitica autoimmune, ecc.) sono stati di volta in volta chiamati in causa diversi meccanismi: un generico blocco del sistema reticolo endoteliale, l'aumento dei T linfociti suppressor, l'aumento delle cellule NK, il decremento della sintesi anticorpale, la presenza di Ab anti idiotipo.
Recentemente è stata descritta una famiglia di recettori inibitori del sistema immunitario. Di particolare interesse, per chiarire il meccanismo dell'azione immunomodulatoria delle IVIG, è Fc.RIIB, un membro di questa famiglia, un recettore a bassa affinità per le IgG. Fc.RIIB è espresso sulla superficie di numerose cellule ematiche ed è in grado di inibire l'attivazione delle cellule della risposta immune, prevenendo, perciò, condizioni patologiche su base autoimmunitaria e allergica. La funzione inibitoria di Fc.RIIB è stata soprattutto descritta sui linfociti B. Tutto questo potrebbe spiegare l'efficacia immunomodulante delle IVIG.
In alcune patologie (ad esempio la malattia di Kawasaki) è stata descritta un'importante azione anti infiammatoria delle IVIG. È stato, infatti, dimostrato che le IVIG contengono un elevato livello di anticorpi anti citochine, recettori e molecole di membrana (quali CD4, CD5, TCR, MHC cl. I, MHC cl. II, CD95 o FAS, CD40, IL-1., IFN-., TNF-., IL-6, eccetera) potenzilmente importanti nel regolare la risposta immune. La somministrazione di IVIG è in grado di indurre alterazioni dei livelli ematici delle citochine.

## *16.4 Rischio Infettivo*

La presenza, nel corso del processo lavorativo dei pool di plasma, di vari step di clearance e di inattivazione virale, nonché di filtrazione per la rimozione dei batteri fornisce diverse garanzie di sanità del prodotto (prova ne sia che, negli ultimi anni, non sono mai stati segnalati casi di trasmissione del virus HIV con le IVIG).
Uno degli ultimi allarmi ha riguardato la possibilità che con i plasmaderivati potessero essere trasmessi gli agenti delle encefalopatie spongiformi (la malattia di Creutzfeld-Jakob; quella di Gerstmann-Sträussler-Scheinker e l'insonnia familiare fatale). Pur mancando, per queste malattie, evidenze di trasmissione per mezzo di prodotti plasmaderivati, potrebbe però rimanere il rischio,

seppur basso, di infettività, visto che le proteine prioniche responsabili delle malattie suddette sono resistenti ai metodi di inattivazione standard.

## *16.5 Indicazioni All'uso Delle IVIg*

**IVIG nei deficit anticorpali**

L'uso delle IVIG per il trattamento di pazienti con deficit anticorpali primitivi o secondari ha rimpiazzato i precedenti trattamenti a base di immunoglobuline i.m., permettendo così la somministrazione di più alte dosi di immunoglobuline, tanto da permetterne la normalizzazione dei livelli ematici: obiettivo della terapia con IVIG è il mantenimento delle IgG a livelli preinfusionali di almeno 500mg/dL. Il raggiungimento di questo
obiettivo permette al paziente di avere un minor numero di episodi febbrili e, in generale, di infezioni, di diminuire i giorni di ricovero ospedaliero e quelli di antibioticoterapia, di aumentare gli indici difunzionalità respiratoria, di aumentare il peso corporeo.

## *16.6 Dosaggio*

La terapia con IVIG è indicata se il livello delle IgG è inferiore a 0,4g/dL. Il dosaggio consigliato è di 0,4-0,6 g/Kg ogni 28 gg. circa

**Immunodeficienze primitive nelle quali l'utilizzo delle IVIG può essere di beneficio**

- **Immunodeficienze umorali:**

Agammaglobulinemia di Bruton (legata al cromosoma X)
Immunodeficienza comune variabile
Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia
Deficit delle sottoclassi IgG

- **Immunodeficienze combinate:**

Tutti i tipi di immunodeficienza grave combinata (SCID (T-B+), SCID (T+B-))
Sindrome da iper-IgM legata al cromosoma X
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Atassia -telangectasia
Nanismo ad arti corti
Disordine linfoproliferativo legato al cromosoma X

- **Immunodeficienze secondarie**

Neoplasie con deficit anticorpale (mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica, linfoma e tumore in fase avanzata)
Enteropatia protidodisperdente con ipogammaglobulinemia
Sindrome nefrosica con ipogammaglobulinemia
Sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia
Pazienti in terapia intensiva (per traumatismi, chirurgia o shock)
Periodo successivo ad un trapianto (di organo o di midollo)
Ustioni estese

- **IVIG nella terapia immunomodulante**

Da alcuni anni le IVIG hanno trovato applicazione anche come terapia immunomodulante: ad alte dosi le IVIG hanno azione immunosoppressiva ed antiflogistica, così da entrare nei protocolli di terapia di patologie autoimmuni e/o infiammatorie.

**Raccomandazioni per l'uso delle IVIG nelle immunodeficienze primitive e secondarie**

Registrare in cartella marca, numero di lotto, dosaggio, velocità di infusione ed effetti collaterali.
Somministrare IVIG solo dopo due o più infezioni/anno o dopo una singola infezione grave con IgG < 400 mg/dL, non responsive adeguatamente alle misure conservative (igiene meticolosa e profilassi antibiotica) (immunodeficienze primitive)
Mantenere il livello delle IgG >500 mg/dl (prelievo di controllo prima di ogni infusione).
La dose usuale di mantenimento è di 0,4-0,6 g/Kg ogni 28 giorni.
Ricordare che l'emivita delle IgG varia da individuo ad individuo: il dosaggio deve essere personalizzato.
Considerare l'opportunità di somministrazioni straordinarie in presenza di infezioni, stress chirurgici e protido-dispersione enterica o genito-urinaria.
Eseguire emocromo e test di funzionalità epatica due volte all'anno. L'indicazione alla somministrazione di IVIG va rivalutata un anno dopo l'inizio della terapia e, in seguito, ogni due anni, controllando la risposta immune ad antigeni proteici e polisaccaridici (immunodeficienze primitive).

## *16.7 Indicazioni Terapeutiche E Dosaggi Delle IVIg*

**EMATOLOGIA**
Condizioni o situazioni cliniche
Indicazioni e dosaggi

(*)GdE

**I. Trombocitopenia autoimmune (porpora trombocitopenica idiopatica - ITP)**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.

Le IVIG sono raccomandate in bambini o adulti con ITP (piastrine < 30.000/mm3) non responsivi:

- alla terapia corticosteroidea (dopo sei mesi) e/o
- alla splenectomia o
- con emorragia acuta e grave o
- prima di interventi chirurgici maggiori o
- per dilazionare o evitare una splenectomia o
- a rischio familiare di emorragia cerebrale (piastrine < 20.000/mm3.

0,4 g/Kg/die x 5 gg. oppure 1 g/Kg/die x 2 gg.

**II. Leucemia acuta del bambino**

0,4 g/Kg ogni 3-4 settimane

**III. Inibitori acquisiti del fattore VIII e Malattia di von Willebrand acquisita**

0,4 g/Kg/die per 2-5 giorni

**IV. Leucemia linfatica cronica Mieloma multiplo**

1. ipogammaglobulinemia (IgG < 600 mg/dL) e
2. dopo due o più infezioni in un anno o una singola infezione grave

250 mg/Kg ogni 4 settimane si sono dimostrati efficaci contro infezioni batteriche.

**V. Malattia emolitica neonatale (MEN)**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.

1. Le IVIG sono raccomandate in neonati con grave MEN se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.
2. Le IVIG date alla madre prima del parto possono essere prese in considerazione per evitare sequele debilitanti se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.

**VI. Trapianto allogenico di midollo o di cellule staminali**

No trapianto autologo

Le IVIG hanno un ruolo:

1. nel trattamento della GVHD acuta;

2. nella profilassi contro infezioni (CMV, polmonite interstiziale, varicella-zoster, infezioni batteriche recidivanti) in pazienti con IgG < 400 mg/dL (esclusi pazienti con paraproteinemia, che possono avere livelli superiori di IgG).

NB: Pazienti sottoposti ad autotrapianto di midollo o di cellule staminali non beneficiano del trattamento con IVIG.
Essendo il tempo di emivita delle IVIG più breve della norma nei pazienti trapiantati di midollo o di cellule staminali, qualora si ritenga utile il loro impiego, devono essere individuati il dosaggio e la frequenza di somministrazione utili allo scopo di mantenere una concentrazione serica di IgG superiore a 400-500 mg per dL.

**VII. Trombocitopenia neonatale alloimmune**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
Le IVIG sono raccomandate:
1. in neonati sintomatici, ad alto rischio di sviluppare un emorragia intracranica, se non sono disponibili la piastrine materne lavate e irradiate o la loro trasfusione non ha avuto successo o non è stata tollerata o è controindicata;
2. somministrate prima del parto (1 g/Kg x settimana), a madri con gravidanza ad alto rischio per:
• una storia pregressa di trombocitopenia fetale o neonatale allo immune
• piastrine fetali < 100 X 109/L al controllo con cordocentesi in 20° settimana.

**VIII. Trombocitopenia amegacariocitica**

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**IX. Anemia aplastica/pancitopenia**

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**X. Anemia emolitica autoimmune (AEA-Evan's sindrome)**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti con AEA da ac. caldi:
• che non risponde ai corticosteroidi o alla splenectomia, o
• nei quali i suddetti trattamenti sono controindicati.
0,4 g/Kg/die x 5 gg.

**XI. Neutropenia immuno mediata**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.

**XII. Anemia di Diamond-Blackfan**

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**XIII. Reazione emolitica posttrasfusionale**

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**XIV. Porpora trombotica**

trombocitopenica e sindrome uremico-emolitica

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**XV. Porpora post trasfusionale**

Pur essendo disponibili solo studi su casistiche molto ridotte, le IVIG possono essere considerate la terapia di prima linea in pazienti severamente affetti, efficaci alla pari del plasma-exchange.

**XVI. Aplasia pura della serie rossa e/o della serie bianca**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.

Le IVIG possono essere usate in pazienti con documentata infezione da Parvovirus B19 e anemia grave, della quale la letteratura riporta casi con recupero dei reticolociti nel corso di una settimana con la somministrazione giornaliera di IVIG.

**XVII. Anemia falciforme**

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**HIV/AIDS**

Condizioni o situazioni cliniche

Indicazioni e dosaggi

(*)GdE

**I. HIV (bambino) con infezioni opportunistiche**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.

La profilassi con IVIG può avere un ruolo di prevenzione delle infezioni opportunistiche nei bambini HIV positivi che presentano uno di questi criteri:

1. ipogammaglobulinemia (IgG < 250 mg/dL);
2. infezioni batteriche importanti ricorrenti (due o più infezioni in un anno);
3. mancata produzione di anticorpi verso antigeni comuni (per es. dopo vaccinazioni contro morbillo, pneumococchi e/o haemophilus influentiae tipo b);

4. residenti in aree con alta endemia di morbillo e non rispondenti dopo doppia dose di vaccino anti -morbillo, -parotite e –rubella virus;
5. contatto diretto con portatore di morbillo (dose singola di IVIG);
6. bronchiettasia cronica con risposta subottimale a terapia antibatterica.

0,4 g/Kg ogni 28 gg.

**II. Infezione da HIV con trombocitopenia associata**

1. importante emorragia in paziente con piastrinemia < 20.000/mm3
2. mancata risposta alle RhIG in paziente Rh-positivo

**III. Infezione da HIV (dell'adulto)**

L'uso delle IVIG non è raccomandato.

**IMMUNOLOGIA**

Condizioni o situazioni cliniche
Indicazioni e dosaggi
(*)GdE

**I. Trapianto di rene: infezione/rigetto**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
2 piccoli studi non controllati hanno mostrato efficacia delle IGIV nell'inibire il rigetto resistente a steroidi e all'ATG.

**II. Trapianto di cuore/polmone/pancreas**

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**NEUROLOGIA**

Condizioni o situazioni cliniche
Indicazioni e dosaggi
(*)GdE

**I. Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)**

Le IVIG sono raccomandate come alternativa equivalente al plasma exchange in bambini e adulti.
0,4 g/Kg/die x 5 gg. all'esordio e somministrazione periodica di 1g/kg come terapia di mantenimento

**II. Sindrome di Guillain-Barré**

Le IVIG sono raccomandate, come alternativa equivalente al plasma exchange, in bambini e adulti.
0,4 g/Kg/die x 5 gg.

**III. Epilessia:**
intrattabile dell'infanzia
Sindrome di Landau-Kleffner
Sindrome di Lennox-Gastaut
Sindrome di Rasmussen
L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
Le IVIG possono avere un ruolo in alcune sindromi (ad es.: West, Lennox-Gastaut) come ultima risorsa, specialmente nei casi che possono essere candidati alla resezione chirurgica.

**IV. Neuropatia motoria multifocale con blocco persistente della conduzione**
L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
Le IVIG possono essere prese in considerazione in pazienti che hanno una neuropatia motoria multifocale progressiva e sintomatica, diagnosticata sulla base di reperti elettrofisiologici che escludano altre possibili condizioni non rispondenti a questo trattamento.
0,4 g/Kg/die x 5 gg.

**V. Dermatomiosite, polimiosite, miosite a corpi inclusi**
L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
Le IVIG possono essere usate in pazienti con malattia attiva e di grado severo nei quali altri provvedimenti (terapia corticosteroidea ed immunosopressiva) non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.
0,4 g/Kg x 5 gg.

**VI. Sindrome di Lambert-Eaton**
L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
Le IVIG possono essere considerate in pazienti con sindrome di Lambert-Eaton di grado severo se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati (anticolinesterasi, diaminopiridina e/o plasma-exchange).
0,4 g/Kg/die x 5 gg.

**VII. "stiff-person syndrome"**

Le IVIG migliorano le capacità di eseguire le attività quotidiane e riducono il titolo degli ac. anti-GAD65.

2g/kg/mese

**VIII. Sclerosi multipla recidivante**

(non sclerosi multipla progressiva primitiva o secondaria)

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.

Le IVIG possono essere prese in considerazione in pazienti con manifestazioni di grado moderato o severo di sclerosi multipla in ricaduta-remissione per i quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.

Però il risultato atteso è modesto, secondo i risultati di recenti trials randomizzati.

**IX. Miastenia grave**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.

Le IVIG possono essere considerate:

1. in pazienti con miastenia grave se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati
2. per trattamento di crisi miasteniche acute con deficit respiratorio o grave debilitazione richiedente ricovero ospedaliero

La loro efficacia è paragonabile a quella della plasmaferesi, con minor frequenza di complicanze, ma con risposta più tardiva.

0,4 g/Kg x 2-5 gg.

La terapia di mantenimento con IVIG è da considerarsi sperimentale.

**OSTETRICIA**

Condizioni o situazioni cliniche

Indicazioni e dosaggi

(*)GdE

**I. Trombocitopenia autoimmune (porpora trombocitopenica idiopatica - ITP) in corso di gravidanza**

Le IVIG sono raccomandate nei seguenti casi:

1. refrattarietà agli steroidi con piastrinemia < 10.000/mm3 nel terzo trimestre
2. piastrinemia < 30.000/mm3 e sanguinamenti prima del parto (vaginale o cesareo)
3. precedenti di parti con neonati con piastrinopenia immune

0,4 g/Kg/die x 5 gg. oppure 1 g/Kg/die x 2 gg.

**II. Aborti ricorrenti con o senza anticorpi antifosfolipidi**

L'uso delle IVIG non è raccomandato.

**PNEUMOLOGIA**
Condizioni o situazioni cliniche
Indicazioni e dosaggi
(*)GdE

I. **Asma bronchiale**
Esistono dati contraddittori su una possibile riduzione della dipendenza da steroidi e della gravità delle infezioni del tratto respiratorio superiore.

**DERMATOLOGIA**
Condizioni o situazioni cliniche
Indicazioni e dosaggi
(*)GdE

I. **Ustioni (profilassi delle infezioni)**

II. **Dermatosi bollose autoimmuni:**
pemfigoide cicatriziale
pemfigo vulgaris e foliaceo
Le IVIG possono essere considerate in pazienti con malattia progrediente, estesa o debilitante, se altri provvedimenti (corticosteroidi e altri agenti immunosopressivi) non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.

III. **Dermatite atopica**

IV. **Necrolisi epidermica tossica**
(sindrome di Lyell)
L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.
In descrizioni di casi singoli ed in un piccolo studio non controllato, le IVIG hanno mostrato efficacia bloccando l'apoptosi dei cheratinociti Fas-indotta.

V. **Sindrome di Stevens Johnson**

**REUMATOLOGIA/VASCULITI/MALATTIE INFETTIVE**
Condizioni o situazioni cliniche

Indicazioni e dosaggi

(*)GdE

**I. Malattia di Kawasaki**

Le IVIG sono raccomandate in associazione con l'aspirina nei pazienti severamente affetti.

2 g/Kg in unica somministrazione

**II. Vasculiti sistemiche**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.

Le IVIG possono essere usate in pazienti con malattia attiva e di grado severo, particolarmente in quelli con vasculiti ANCA-positive o altre vasculiti sistemiche, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.

**III. Artrite reumatoide giovanile**

**IV. Sepsi del bambino (non neonato!) e dell'adulto**

Con l'aggiunta di IVIG può essere ridotta in maniera significativa la mortalità.

**V. Lupus eritematoso sistemico (LES)**

L'uso routinario delle IVIG non è raccomandato.

Le IVIG possono essere usate in pazienti con LES attivo e di grado severo nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.

**VI. Shock settico da Streptococchi**

L'uso delle IVIG è raccomandato per il paziente in terapia intensiva.

**VII. Febbre reumatica acuta**

**VIII. Artrite reumatoide dell'adulto**

**IX. Sepsi neonatale (profilassi/trattamento)**

L'uso delle IVIG non è raccomandato.

**X. Vasculite di Churg-Strauss**

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**XI. Porpora di Schönlein-Henoch**

Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**XII. Malattie infiammatorie intestinali:**
malattia di Crohn
colite ulcerosa
Non sono disponibili studi clinici sull'efficacia delle IVIG

**MISCELLANEA**
Condizioni o situazioni cliniche
Indicazioni e dosaggi
(*)GdE

**I. Cardiomiopatia acuta**

**II. Traumatologia (profilassi)**

**III. Oftalmopatia di Graves**

**NOTE:**
**(*) GdE**: Grado di evidenza: questo score assomma le evidenze disponibili in letteratura, ma non in ogni caso mostra la bontà delle singole raccomandazioni. In molti casi, malgrado l'esistenza di studi scientifici di alta qualità che li riguardano, l'uso delle IVIG può non essere raccomandato perché i risultati sono in conflitto o i dati sono insufficienti per determinarlo.

## *16.8 Effetti Collaterali e Reazioni Avverse delle IVIg*

Sono riportati i possibili effetti collaterali e le reazioni avverse della terapia con IVIG.
I disturbi che si verificano con maggiore frequenza (nel 10% circa delle infusioni) sono quasi sempre controllabili somministrando, circa un'ora prima dell'infusione, farmaci quali Aspirina o Acetaminofene o Difenidramina o Idrocortisone.

**Effetti collaterali e reazioni avverse**
Gli effetti collaterali possono essere:
Lievi o moderati (comuni)
Severi ma rari
Molto rari
Classificazioni reazioni avverse:
Mialgie
Cefalea
Nausea e/o perdita di appetito
Febbre
Malessere
Prurito
Rash cutaneo

Ipotensione o ipertensione
Trombosi venosa superficiale
Dolore toracico
Senso di oppressione al torace
Dispnea
Cefalea emicranica
Meningite asettica
Insufficienza renale acuta
Reazione anafilattica
Artrite
Trombosi
Positività del test di Coombs diretto
Crioglobulinemia
Neutropenia
Alopecia
Uveite e vasculite retinica ANCA pos.
Alterazioni della funzionalità epatica
Ipotermia
Insufficienza respiratoria

## *16.9 Aspetti Organizzativi e Medico-Legali*

Prima della somministrazione si raccomanda di :
- ottenere il consenso informato dal paziente o da chi ne esercita la patria potestà (ai sensi del DPR 1/9/95 art. 4).
- eseguire i seguenti test ed esami:
1.Anamnesi per:
Deficit congenito di IgA
Insufficienza renale
Precedenti effetti collaterali da IVIG
Intolleranza al fruttosio
Diabete mellito
2.Test di funzionalità renale:
Azotemia
Creatinina
Elettoliti (Na e K)
Esame urine (per proteinuria
Altri test:
VES
Eventuale crossmatch fra Ig ed emazie del ricevente

# 17 CONCENTRATO DI COMPLESSO PROTROMBINICO (PPSB)

NOME COMMERCIALE DEL PRODOTTO DISTRIBUITO IN OSPEDALE: Uman-Complex 500 UI

## *17.1 Componenti Attivi*

I concentrati di complesso protrombinico contengono il fattore II (Protrombina), il fattore IX (globulina antiemofilica B), il fattore X (fattore Stuart-Prower), nonché le proteine C, S e Z.
Inoltre, tutti i preparati contengono anche antitrombina ed eparina.
I fattori del complesso protrombinico hanno un'azione procoagulante, le proteine C e S, invece, un'azione inibitoria. La proteina Z può avere una funzione sia procoagulante che inibitoria.

**LUOGO DI SINTESI**
I fattori del complesso protrombinico vengono tutti sintetizzati nelle cellule epatiche. Pertanto necessitano di una congrua concentrazione intracellulare di vitamina K.

**DEPOSITO E CONSERVAZIONE**
Il concentrato di complesso protrombinico deve essere conservato a temperature comprese fra +2°C e +8°C. Il prodotto disciolto va usato immediatamente.

STATI CARENZIALI
**Deficit congeniti:**
Carenza dei fattori II, VII, IX e X: predisposizione all'emorragia.
Carenza delle proteine C e S: predisposizione alle tromboembolie.
Carenza di proteina Z: prevalentemente predisposizione all'emorragia.

I portatori omozigoti di un deficit di fattore II, VII e X sono caratterizzati da una riduzione dell'attività di singoli fattori sotto il 10%, mentre negli eterozigoti l'attività è ridotta al 50% circa.
• In caso di deficit omozigote di fattore II o X, il rischio emorragico è elevato. Pazienti con un deficit omozigote di fattore VII generalmente non presentano sintomatologia emorragica.
• Portatori di un deficit eterozigote di fattore II, VII e X possono avere una sintomatologia clinica irrilevante, ma possono essere a rischio di emorragia in caso di interventi chirurgici e di incidenti
• Un deficit omozigote congenito di proteina C o proteina S si accompagna già nel primo anno di vita ad un elevato rischio tromboembolico (porpora fulminante). Carenze eterozigoti possono rimanere mute a lungo, ma 80% dei portatori hanno un episodio tromboembolico venoso prima dei 40 anni di età
**Deficit acquisiti**
In genere sono espressione di:
• Disturbo della sintesi proteica nelle cellule epatiche a seguito di:

- Malattie epatiche: in tal caso può essere inibita anche la sintesi del fattore V, dell'antitrombina, delle proteine C, S e Z e di altri fattori della coagulazione e inibitori in misura diversa. In caso di patologia acuta del fegato si aggiunge un notevole aumento del turn-over.
- Deficit di vitamina K: in tal caso non vengono prodotti fattori maturi e attivi dal punto di vista della coagulazione nella cellula epatica. Pertanto compare una carenza di fattori II, VII, IX, X e delle proteine C, S e Z nel plasma.

• Perdita, diluizione, consumo.

**Tempi Di Emivita Dei Fattori Della Coagulazione**
Protrombina 48 - 60 ore
Fattore VII 1,5 - 6 ore
Fattore IX 20 - 24 ore
Fattore X 24 - 48 ore
Proteina C 1,5 - 6 ore
Proteina S 24 - 48 ore
Proteina Z 24 - 48 ore

In situazioni di metabolismo catabolico molto marcato, nel caso di grave danno epatico e di coagulazione intravascolare disseminata (CID), i tempi di emivita possono essere molto accorciati

## *17.2 Modalità D'impiego*

Per le indicazioni qui riportate non esistono studi clinici prospettici. Sulla base di esperienze pluriennali possono essere formulate le seguenti raccomandazioni:

• Il concentrato di complesso protrombinico può essere impiegato solo in caso di documentato deficit di fattori II, IX e X.

• In caso di alterazioni complesse della coagulazione il concentrato di complesso protrombinico non è il farmaco di primo impiego. Però nel danno epatico grave, nelle coagulopatie da consumo, da perdita e da diluizione, la carenza di complesso protrombinico può essere tale da indicarne una somministrazione in aggiunta al plasma fresco congelato (PFC) dopo normalizzazione della concentrazione di antitrombina a valori compresi fra 80% e 120% .

• A seconda della causa, localizzazione ed estensione di un'emorragia manifesta o potenziale da deficit di fattori del complesso protrombinico, possono essere indicati primariamente altri provvedimenti terapeutici (per es. sostituzione con vitamina K, blocco dell'attivazione del sistema coagulativo o dell'iperfibrinolisi).

• La decisione di applicare il concentrato di complesso protrombinico esclusivamente sulla base di test di screening (Quick, aPTT) deve essere riservata esclusivamente a quei casi di urgenza per i quali la situazione clinica e/o l'anamnesi orientino chiaramente verso un deficit selettivo di fattori del complesso protrombinico e altre possibilità diagnostiche non siano disponibili in tempo utile.

• Per il trattamento di stati di carenza congenita di fattori della coagulazione è raccomandabile la collaborazione con medici specializzati nella cura di malattie dell'emostasi.

• L'infusione deve avvenire molto lentamente: all'inizio non più di 1 ml/min.

## *17.3 Indicazioni (Linee Guida)All'uso Del PPSB*

**Nei deficit congeniti**

• Quando non sono disponibili concentrati di fattore IX, nell'emofilia B.

• Deficit di protrombina e di fattore X:

- per emostasi di emorragie spontanee, traumatiche e perioperatorie
- per prevenzione di emorragie perioperatorie e postoperatorie da deficit fattoriali, per assicurare la guarigione delle ferite
- in singoli casi, come terapia profilattica continuativa

**Nei deficit acquisiti**

• Per emorragie o per la terapia sostitutiva perioperatoria è indicata la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico in pazienti con deficit singoli o multipli di fattori del complesso protrombinico, quando l'attività residua dei fattori II, IX o X è sotto il 40%.

• Per limitazioni all'uso del PFC dovute a sovraccarico del circolo o al ridotto tempo disponibile nelle seguenti situazioni:

- gravi patologie epatiche con gravi emorragie o in preparazione di un intervento programmato con rischio emorragico, così come durante e dopo un trapianto di fegato
- stati di carenza di vitamina K (per es. da terapia antibiotica a dosaggi elevati, da diarrea persistente, da disturbi dell'assorbimento) con emorragia pericolosa per la vita del paziente .
- Emorragie pericolose in neonati o lattanti con grave deficit di vitamina K .

Per prevenire una CID causata dalla somministrazione di concentrati di complesso protrombinico è prima necessario aumentare l'attività antitrombinica fino a 80% mediante terapia sostitutiva con antitrombina.

• Per iperdosaggio di anticoagulanti dicumarolici o interruzione di una terapia con anticoagulanti orali in

situazioni di emergenza (per es. emorragia acuta, intervento chirurgico indifferibile)

• Per coagulopatie da consumo, ma solo dopo arresto della reazione di consumo.

## *17.4 Dosaggi*

**Nei deficit congeniti**

I dosaggi e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità, dalla localizzazione e dall'estensione dell'emorragia.

Regole generali per il dosaggio iniziale di concentrato di complesso protrombinico:

. Dose iniziale (UI) = peso corporeo (Kg) x incremento desiderato dei fattori (%)

. 1 UI /Kg aumenta le attività del fattore IX dello 0,5-1%, dei fattori II e X dell'1-2%.

La dose di mantenimento può eventualmente corrispondere alla metà di quella iniziale. Vanno comunque considerati i tempi di emivita dei fattori e le attività emostatiche minime necessarie.

Dosaggi iniziali elevati di 40 U/Kg sono indicati per:

• Emorragie pericolose o estese (per es. emorragie cerebrali, morsicatura linguale, emorragie retroperitoneali, sindrome del tunnel carpale, emorragie muscolari, emorragie gastrointestinali e della cavità orale),
• Interventi con ferite chirurgiche estese e/o con elevato rischio emorragico (anche tonsillectomie).

Quantitativi superiori a 40 U/Kg vanno somministrati in piccole dosi frazionate.

Dosaggi iniziali bassi di 20 U/Kg sono indicati per:

• Piccole emorragie cutanee, muscolari e articolari
• Epistassi
• Ematuria
• Interventi con piccola ferita chirurgica (per es. estrazioni dentarie, erniotomie).

Dopo l'applicazione della dose iniziale vanno ripetute le misurazioni dell'attività del fattore coagulativo deficitario, per controllare il risultato della terapia e per avere una base sulla quale decidere il proseguio della terapia.

**Nei deficit acquisiti**

Dosaggi e durata della terapia sostitutiva vanno regolati in base della severità dell'alterazione emostatica, della localizzazione, dell'estensione dell'emorragia e della situazione clinica.

Prima della somministrazione di concentrati di complesso protrombinico vanno eseguiti controlli della coagulazione, nella misura in cui siano compatibili con l'urgenza clinica. Per determinare le dosi iniziali e di mantenimento necessarie va eseguito perlomeno il tempo di Quick. Qualora non siano escludibili alterazioni della coagulazione più complesse, vanno fatti accertamenti relativi ad altri parametri coagulativi e decisa l'impostazione della terapia in collaborazione con un medico esperto di malattie dell'emostasi.

• per gravi emorragie somministrare un bolo iniziale di 20-25 UI/Kg,
• per emorragie lievi o per piccole ferite o piccoli interventi sono sufficienti attività fattoriali del 20-40% (corrispondenti a un valore di Quick del 30-50%),

• per ferite gravi o interventi chirurgici maggiori le attività fattoriali vanno mantenute su valori pari a 50-60% (corrispondenti a valori di Quick pari a 60-80%).
• Attività più elevate possono essere necessarie in singoli casi.
30-60 minuti dopo la prima applicazione è necessario un ulteriore controllo dei test di coagulazione. Le indicazioni alla somministrazione di altro concentrato di complesso protrombinico e relativi dosaggi vanno regolati secondo la situazione clinica ed i risultati delle analisi.

## *17.5 Interruzione Dell'effetto Della Terapia Anticoagulante Con Dicumarolici*

Emorragie in corso di terapia anticoagulante con dicumarolici possono essere causate da un iperdosaggio dell'anticoagulante o da una liberazione del dicumarolico dal suo legame con le molecole di albumina per effetto di altri farmaci. Di conseguenza aumenta la concentrazione del dicumarolo libero (con efficacia terapeutica) nel plasma del paziente. In casi di malattie del fegato (per es. epatite acuta), l'effetto della terapia anticoagulante con dicumarolici può essere incrementato da una riduzione della sintesi di fattori della coagulazione

La terapia consiste:
• nella sospensione dell'anticoagulazione orale (la terapia sostitutiva con concentrati di antitrombina va presa in considerazione solo nel deficit congenito di antitrombina),
• nella somministrazione di vitamina K (9-20 mg) per annullare l'effetto dell'anticoagulante
• nella somministrazione di concentrati di complesso protrombinico solo in caso di emorragie acute gravi e/o indifferibili interventi chirurgici. L'infusione di concentrati di complesso protrombinico normalizza in breve tempo il deficit coagulativo. Tuttavia non va trascurato il potenziale rischio di un'ipercoagulemia con possibile tromboembolia
• nella somministrazione di eparina qualora debba essere proseguita l'anticoagulazione

Prima della somministrazione di concentrati di complesso protrombinico va determinato il tempo di Quick. Il dosaggio va regolato secondo i criteri sopra riportati.
Se il tempo di Quick si dovesse di nuovo allungare va considerata l'opportunità di ripetere la somministrazione di vitamina K o di concentrati di complesso protrombinico.

## *17.6 Controindicazioni*

• Coagulazione intravascolare disseminata (CID). Eccezione: i concentrati di complesso protrombinico vanno somministrati anche in corso di CID, se è presente un'emorragia manifesta, della quale è responsabile o corresponsabile un deficit di fattori del complesso protrombinico e se viene trattata la causa della CID (17, 22, 30). Nella CID non possono essere applicati i preparati di complesso protrombinico senza previa normalizzazione della concentrazione di antitrombina (22).

• Piastrinopenia da eparina, poiché tutti i preparati di complesso protrombinico contengono eparina (29).
• In gravidanza e durante l'allattamento, i preparati di complesso protrombinico vanno somministrati solo dopo un'attenta valutazione.
• Allergia verso costituenti del preparato di complesso protrombinico.
• Tempi di tromboplastina patologici da lupus anticoagulans e da anticorpi antifosfolipina.

## *17.7 Effetti Indesiderati*

• Incidenti tromboembolici (coagulazione intravascolare disseminata, trombosi, infarti del miocardio).
• Reazioni anafilattiche.
• Produzione d'inibitori
• Rischio residuo d'infezione virale
• Piastrinopenia da eparina.

NB: fattori della coagulazione attivati e proteina C o plasmina sono presenti nei preparati di complesso protrombinico in quantità così irrilevanti che effetti indesiderati fatali, come coagulazione intravascolare disseminata, disfunzione multiorgano e/o emorragie iperfibrinolitiche sono molto probabilmenteevitabili anche dopo infusione di grandi quantità (>20 UI/Kg)

# 18. ANTITROMBINA

## *18.1 Funzione Fisiologica E Malattie Da Deficit Di Antitrombina*

L'antitrombina (sinonimo precedente: antitrombina III) appartiene alla famiglia degli inibitori delle proteasi seriniche (SERPINE) che vengono sintetizzati nelle cellule epatiche. Questa sintesi è indipendente dalla disponibilità di vitamina K. La sua attività, rapportata a quella del plasma umano standard, è pari a valori compresi fra 80 e 120 %. Il tempo di emivita è pari a 1,5-2,5 giorni. Accanto all'antitrombina liberamente circolante nel plasma umano, la quota prevalente è legata alle cellule vascolari endoteliali tramite eparan .

L'antitrombina è il principale inibitore della trombina e del fattore Xa . I fattori della coagulazione attivati (proteasi) vengono inibiti dall'antitrombina mediante la formazione di complessi irreversibili, formati dall'antitrombina stessa e dalla rispettiva proteasi.In condizioni fisiologiche l'affinità della trombina con il suo substrato, il fibrinogeno, è chiaramente più elevata che con l'antitrombina. Solo dopo una riduzione della concentrazione compartimentale del fibrinogeno per catalisi da parte della trombina la trombina avvia l'idrolisi dell'antitrombina. L'inattivazione dei fattori della coagulazione attivati – trombina e fattore Xa – tramite l'antitrombina è un processo che richiede molto tempo che, però, subisce un'accelerazione esponenziale in presenza di eparina ed eparan, che fungono da catalizzatori biologici. Dopo la formazione del complesso irreversibile antitrombina-proteasi l'eparina si dissocia dal complesso e si rende disponibile per la reazione con altre molecole di antitrombina.

I complessi formati da antitrombina e fattori della coagulazione attivati vengono catabolizzati nel SRE. Accanto ad un'attività inibitoria della coagulazione l'antitrombina possiede anche delle proprietà anti-infiammatorie.

Attraverso il legame dell'antitrombina ai glicosaminoglicani eparinosimili delle cellule endoteliali avviene la liberazione di prostacicline da parte delle stesse cellule endoteliali. Questa maggiore disponibilità di prostaciclina riduce la liberazione di citochine dai monociti attivati e dei radicali dell'ossigeno dai granulociti e inibisce l'adesione e l'aggregazione piastrinica.

## *18.2 Conservazione*

I concentrati di antitrombina vanno conservati a temperature comprese fra +2 e +8°C.

## *18.3 Deficit Congenito Di Antitrombina*

È una patologia ereditaria autosomica dominante, caratterizzata da una ridotta attività antitrombinica in presenza di una concentrazione di proteina antitrombinica ridotta o normale. A seconda delle fonti,viene riportata un'incidenza della malattia nella popolazione che va da 1:5.000 a 1:40.000. In questi pazienti l'attività antitrombinica è ridotta al 50%. Prima dell'età di 50 anni due

terzi dei pazienti hanno sofferto per una malattia tromboembolica, prevalentemente polmonare e/o a carico delle vene profonde delle gambe e del bacino

## *18.4 Deficit Acquisito Di Antitrombina*

Può essere causato da una ridotta sintesi, da un aumentato consumo o da una perdita.

• Una ridotta sintesi di antitrombina è causata da un danno acuto o cronico del parenchima epatico, che comporta una riduzione parallela sia della sintesi di fattori della coagulazione sia di inibitori. Ad un danno epatico acuto consegue una riduzione drastica della sintesi di antitrombina, alla quale spesso si aggiunge anche un aumento del suo consumo (CID)

• Un aumentato consumo di antitrombina compare soprattutto nella coagulazione intravascolare disseminata (CID) .La CID è una patologia del sistema emocoagulativo secondaria ad alcuni stati morbosi, quali sepsi (30), complicanze ostetriche, neoplasie maligne ecc. Un'attivazione intravasale del sistema emocoagulativo può causare da un lato un danno multiorgano, dall'altro delle emorragie, per la perdita di fattori della coagulazione e di piastrine seguita da un'iperfibrinolisi reattiva. Ritenendo chel'antitrombina inibisca i fattori della coagulazione attivati presenti nel circolo vascolare in corso di CID, sono stati impiegati concentrati di antitrombina nel trattamento di singoli casi, in esperimenti animali e in studi clinici allo scopo di fermare la CID e di evitare un danno multiorgano.

Questi studi hanno confermato, nei casi trattati con antitrombina, una significativa riduzione della durata della CID ed un miglioramento delle funzioni organiche, ma non una significativa riduzione della mortalità.

• Un'aumentata perdita di antitrombina è presente nella sindrome nefrosica. Anche nell'ascite può andare persa antitrombina nel liquido ascitico

## *18.5 Modalità D'impiego*

**Deficit congenito di antitrombina**

L'esperienza clinica pluriennale ha insegnato che pazienti con deficit congenito di antitrombina possono essere di regola efficacemente trattati con anticoagulanti orali. Il trattamento deve essere permanente dopo la comparsa di episodi tromboembolici.

Le seguenti indicazioni all'impiego dell'antitrombina si basano esclusivamente su esperienze cliniche, ma non su studi prospettici che non sono ancora disponibili:

• Ottimizzazione di una terapia eparinica, per es. nella circolazione extracorporea e nella profilassi di una recidiva di trombosi, fino a conclusione del passaggio all'anticoagulazione orale;

• Profilassi di tromboembolie in situazioni che si accompagnano ad un elevato rischio tromboembolico (per es. artroplastica dell'anca);

• Protezione contro il rischio di complicazioni tromboemboliche nella fase post-parto in neonati con deficit congenito di antitrombina;

• Un problema particolare si presenta in corso di gravidanza in donne con deficit congenito di antitrombina, per le quali, allo scopo di prevenire complicazioni tromboemboliche, è indicata una terapia con eparina a basso peso molecolare eseguita sotto stretto controllo. Quando la predisposizione alle trombosi è particolarmente accentuata (recidive trombotiche, combinazione con altri difetti trombofiliaci genetici come mutazioni del fattore V Leiden o della protrombina o deficit di proteina C e proteina S) è indicata una somministrazione supplementare di antitrombina .

I. Antitrombina fino a conclusione del passaggio all'anticoagulazione orale.
II. Situazioni che si accompagnano ad un elevato rischio tromboembolico (per es. artroplastica dell'anca)
III. Antitrombina per la profilassi di tromboembolie
IV. Neonati con deficit congenito di antitrombina
V. Antitrombina per la protezione contro il rischio di complicazioni tromboemboliche nella fase post-parto
VI. gravidanza in donne con deficit congenito di antitrombina

**Deficit acquisito di antitrombina**

Presupposto per una terapia sensata ed efficace con antitrombina è sempre un'analisi dettagliata dello stato coagulativo.

Questa deve comprendere almeno i seguenti parametri:

• Tempo di protrombina (t. di Quick), eventualmente valutazione dell'attività dei fattori II, VII e X;
• PTT;
• Attività antitrombinica;
• Conta piastrinica;
• Dosaggio del fibrinogeno;
• Dosaggio dei d-dimeri e, eventualmente, dei monomeri di fibrina e dei prodotti di degradazione del fibrinogeno ad alto peso molecolare.

**1) Ridotta sintesi**

Il danno parenchimale epatico acuto o cronico si può accompagnare in rari casi ad un aumentato rischio
tromboembolico.

Qualora comparisse, in questi pazienti, un'emorragia causata da un deficit di fattori del complesso protrombinico è indicata la somministrazione di concentrati di fattori del complesso protrombinico. Per rendere possibile la terapia con concentrati di complesso protrombinico e per prevenire una CID indotta da questa terapia è necessario innanzitutto elevare l'attività antitrombinica su valori pari all'80 % mediante terapia sostitutiva con antitrombina.

**2) Aumentato consumo di antitrombina (nella coagulazione intravascolare disseminata (CID)**

Si è tentato di mitigare un danno multiorgano e altre malattie secondarie a una CID mediante la somministrazione di antitrombina. Questa indicazione non è stata confermata mediante studi clinici controllati. A suo favore depongono solo singole opinioni di esperti.

**INFORMAZIONE IMPORTANTE**
Una terapia sostitutiva con antitrombina può potenziare una terapia eparinica in corso in grado tale da causare un rischio emorragico secondariamente ad un'attività eparinica residua.

## *18.6 Dosaggi*

Se si pone l'indicazione alla sostituzione con antitrombina è necessario mantenere un'attività antitrombinica nel plasma pari all'80 %.
La dose necessaria viene calcolata applicando la seguente regola:

1 Unità di AT /Kg di peso corporeo aumenta l'attività antitrombinica dell'1-2 %.

NB: quando assieme alla sostituzione antitrombinica è associata una terapia eparinica, il tempo di emivita è abbreviato da 1,5-2 giorni a meno di un giorno.

## *18.7 Indicazioni Errate All'uso Di Antitrombina*

• Danno cellulare epatico o riduzione del parenchima epatico con regolazione equilibrata verso il basso del potenziale emostatico, senza segni di una CID e senza rischio emorragico;
• Aumentata perdita di antitrombina da sindrome nefrosica e da ascite; l'antitrombina somministrata endovena verrebbe immediatamente eliminata per via renale o sequestrata nel liquido ascitico senza poter, quindi, espletare la sua funzione ;
• Emodiluizione: l'attività inibente e quella procoagulante sono abbassate in misura eguale per via della
diluizione.

# 19 SANGUE INTERO ED EMOCOMPONENTI AD USO AUTOLOGO AUTOTRASFUSIONE

## *19.1 RACCOLTA DI SANGUE INTERO MEDIANTE PREDEPOSITO PER AUTOTRASFUSIONE*

L'autotrasfusione mediante predeposito consiste nella raccolta di unità di sangue da un paziente (predeposito), nella loro conservazione (senza frazionamento) e nell'utilizzo esclusivo per il paziente-donatore. L'autotrasfusione mediante predeposito è utilizzata nei casi riconosciuti appropriati dalla letteratura scientifica. Ad oggi risulta indicata per i pazienti con fenotipo eritrocitario raro, o con alloimmunizzazioni complesse per i quali è impossibile reperire emocomponenti compatibili, per il donatore di cellule staminali emopoietiche midollari nonchè per il paziente pediatrico candidato ad intervento di scoliosi vertebrale.
Non vi è, comunque, indicazione al ricorso ad un programma di raccolta autologa se l'emoglobina del paziente ha un valore basale tale che, considerate le perdite peri-operatorie attese, possa prevedersi un valore di emoglobina stabilizzato post-intervento pari o superiore a 100 gr/L. Il medico del servizio trasfusionale verifica l'applicabilità di un programma di predeposito, caso per caso, sulla base di tale criterio, e ne documenta l'esito.

## *19.2 Criteri di controindicazione alla raccolta autologa:*

- Valori di emoglobina inferiori ai valori soglia indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la definizione di anemia [bambini fino a 5 anni: 110 g/L; bambini tra 5 e 12 anni: 115 g/L; bambini tra 12 e 15 anni: 120 g/L; donne in gravidanza: 110 g/L; donne non in gravidanza (età superiore o uguale a 15 anni): 120 g/L; uomini (età superiore o uguale a 15 anni): 130 g/L];
- Cardiopatia grave;
- Positività ad uno dei seguenti test, che devono essere obbligatoriamente conosciuti prima di iniziare un programma di predeposito: HBsAg, HCV Ab, HIV1-2 Ab;
- Epilessia;
- Batteriemia in atto.

Anche in presenza di criteri di esclusione dalla raccolta autologa, il paziente può essere comunque accettato in deroga se il caso ricade nell'ambito delle indicazioni appropriate e se sussistono specifiche e documentate situazioni cliniche che motivino il ricorso alla donazione autologa.

## *19.3 Protocollo Operativo*

Il protocollo si articola in:

- Percorso di arruolamento del paziente candidato al programma Autotrasfusionale
- Esecuzione del programma autotrasfusionale personalizzato, anche mediante ricorso a terapia di supporto
- Conservazione unità autologhe

### 19.3.1 Percorso di arruolamento del paziente candidato al programma Autotrasfusionale

E' evidente che una efficace strategia autotrasfusionale necessiti della disponibilità di una programmazione anticipata dell'intervento chirurgico di elezione, con una anticipazione preferibilmente di almeno una settimana, più una per ogni unità di predeposito richiesta.
Il percorso, inoltre, prevede che: laddove la perdita prevista sia inferiore alla perdita massima tollerata, si può non procedere all'autotrasfusione; in caso di idoneità al predeposito si procede come da protocollo di esecuzione del programma autotrasfusionale; in caso di inidoneità, il paziente venga proposto per l'intervento con ricorso a tecniche alternative (recupero perioperatorio e, se possibile, emodiluizione, supporto farmacologico e utilizzo di sangue omologo); in caso di pazienti che possono tollerare una diminuzione acuta della concentrazione emoglobinica, e/o in caso di rifiuto del predeposito per convinzioni religiose può essere eseguita una emodiluizione intraoperatoria isovolemica eventualmente associata ad un trattamento con eritropoietina.

### 19.3.2 La Selezione Del Paziente

1. Le condizioni cliniche del paziente candidato alla raccolta autologa devono essere valutate per identificare quelle nelle quali la procedura di predeposito può costituire un rischio per la salute del candidato stesso.

2. Il paziente deve essere informato dei rischi associati alla trasfusione autologa e omologa e della possibilità che possano essere utilizzate anche unità di sangue omologo, se necessario.

3. Il paziente deve essere informato che le unità di sangue autologo, in caso di mancato utilizzo, non verranno utilizzate per la trasfusione omologa, ma, raggiunta la data di scadenza, saranno eliminate.

4. Al paziente deve essere richiesto il consenso informato alla procedura di predeposito dopo adeguata informazione sui vantaggi e sui rischi della procedura stessa e sulla necessità di effettuare gli esami sierologici di laboratorio per HBV, HCV, HIV, prima di iniziare il programma di predeposito e per la qualificazione biologica della donazione.

5. Il medico che ha in carico il paziente pone l'indicazione al predeposito; sulla richiesta indirizzata al Centro Trasfusionale Aziendale deve essere indicato: il tipo di intervento, la perdita ematica stimata per quell'intervento, la data presunta dell'intervento, il valore di emoglobina, l'esito di un elettrocardiogramma e/o di una valutazione cardiologica e/o anestesiologica pre-operatoria.

I pazienti che saranno sottoposti ad interventi chirurgici nelle strutture proprie dell'ASL Caserta effettueranno il predeposito autologo in regime di preospedalizzazione.

## *19.4 Esecuzione del programma Autotrasfusionale personalizzato, anche mediante ricorso a terapia di supporto*

**ESAMI MINIMI NECESSARI**

1. Esame emocromocitometrico;
2. HCV,HBV,HIV
3. Elettrocardiogramma e/o valutazione cardiologica
4. Valutazione anestesiologica pre-operatoria

Ulteriori esami possono essere richiesti dal medico trasfusionista in base all'anamnesi.

### 19.4.2 Procedura Raccolta di Sangue Intero Mediante Predeposito

In caso di paziente anti-HCV+, HbsAg+, anti-HIV+, etc., questo viene escluso dal programma autotrasfusionale.

Se il paziente non presenta condizioni di esclusione e soddisfa i requisiti di elezione, il medico stende un programma di raccolta che tiene conto delle condizioni generali del paziente, del livello di emoglobina di partenza, del patrimonio marziale iniziale, dei tempi di recupero, della volemia e prescrive una terapia di supporto adeguata.

- il medico che richiede il predeposito valuta le indicazioni di selezione del paziente e redige la richiesta
- invia il paziente per una valutazione, al medico della UOC Medicina Trasfusionale aziendale almeno 20 giorni prima dell'intervento, un mese prima se necessita di terapia marziale
- il paziente si presenterà alla UOC Medicina Trasfusionale con gli esami richiesti per legge (HCV,HBV,HIV), una valutazione cardiologica (elettrocardiogramma) ed anestesiologica
- il medico della UOC Medicina Trasfusionale valutato il paziente esegue il prelievo di predeposito e comunica al medico che ha inviato il paziente l'avvenuto arruolamento dello stesso alla procedura.

1. La quantità di sangue prelevata per singola unità è personalizzata in base alla volemia e alla crasi ematica del paziente e comunque non è inferiore a 350 mL. L'intervallo tra la raccolta diuna unità autologa e la successiva non deve essere inferiore a 7 giorni e in ogni caso l'ultima unità deve essere raccolta almeno 7 giorni prima dell'intervento.
2. Ad ogni raccolta autologa devono essere effettuati test per HBsAg, HCV Ab, HIV1-2 Ab e la determinazione del gruppo ABO ed Rh (D). All'atto della consegna vengono applicate procedure atte a garantire l'univoco abbinamento tra paziente ed unità autologa (

etichettatura, registrazioni, trattamento) .

- Al paziente viene rilasciata una ricevuta dell'avvenuto prelievo che consegnerà all'Unità Operativa al momento del ricovero

- l'Unità Operativa, come previsto ai punti 8 e 9 del presente manuale, richiederà le sacche predepositate almeno 24 ore prima dell'intervento ed esse verranno consegnate e / restituite, corredate dell'apposita modulistica, con la stessa procedura delle sacche omologhe ordinarie.

### 19.4.3 Soggetto con normale valore di emoglobina:

13g/dl ≥ Hb ≤ 16g/dl; depositi marziali nella norma; tempo = 1 settimana + 1 settimana per ogni predeposito richiesto (max. 5 settimane per 4 unita); si prescrive terapia ferro per os in quantità proporzionale all'assorbimento stimato.
In soggetti di peso <50 kg prelevare 7 ml di sangue/kg di peso corporeo;
in soggetti di peso compreso tra 50-70 kg prelevare 400 g di sangue ±10%;
in soggetti di peso ≥ 70 kg prelevare 450 g di sangue ± 10%

### 19.4.4 Soggetto anemico:

Hb ≤ 11g/dl, Hct < 33%. Il medico approfondisce l'anamnesi, può prescrivere ulteriori esami e decide la strategia migliore.

### 19.4.5 Soggetto con carenza marziale:

I tempi necessari per eseguire la raccolta del sangue autologo dipenderanno dall'entità e dalla rapidità di correzione della carenza marziale (somministrazione orale o endovenosa nel reparto di provenienza), dalla necessità o meno di incrementare la massa eritrocitaria prima di iniziare le donazioni (per Hct < 33%).
Per ogni grammo di emoglobina (3 punti di Hct da ricostituire rispetto al valore teorico di 14–15 g) considerare la quantità di ferro necessaria per il recupero di un predeposito.

### 19.4.6 Soggetto con anemia da flogosi cronica:

In questi pazienti la terapia con eritropoietina + ferro da somministrare nel reparto di provenienza, permette di correggere l'anemia ed eseguire la raccolta di sangue autologo. I tempi di recupero sono superiori e la massa eritrocitaria è inferiore rispetto ai soggetti normali trattati con i medesimi dosaggi di eritropoietina. In questi casi è ipotizzabile una diversa posologia o durata della terapia con EPO.

### 19.4.7 Soggetto sottoposto a trapianto di midollo osseo allogenico:

Di per se non è motivo di esclusione, è anzi auspicabile sottoporre questi pazienti a procedure di autodonazione per il maggior rischio di allo immunizzazione, sovraccarico marziale, rischio di infezioni opportunistiche (CMV).

### 19.4.8 Soggetto anziano anemico.

Spesso ci troviamo di fronte ad una multifattorialità di cause: carenza marziale, flogosi cronica, scarsa produzione midollare, carenza vitaminica. Nonostante la terapia con EPO+ferro possa essere efficace, bisogna valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio.

## *19.5 Conservazione unità autologhe*

Le unità autologhe sono conservate separatamente dalle unità allogeniche fino alla scadenza naturale, ovvero 35 giorni per le unita di sangue intero o emazie concentrate conservate in CPDA1 e il relativo plasma fresco congelato, 42 giorni per le unita di emazie concentrate conservate in SAGM e il relativo plasma fresco congelato, e poi smaltite.

## *19.6 Corretta informazione del paziente ai fini del consenso informato*

Al paziente deve essere reso noto che l'intervento cui viene sottoposto può esporlo alla possibilità di dover essere trasfuso, deve pertanto essere informato sugli eventuali rischi che la trasfusione comporta, ma deve anche essere informato sui benefici della trasfusione e sui rischi conseguenti al rifiuto della trasfusione. Quando possono essere utilizzate strategie alternative alla trasfusione di sangue omologo (predeposito, emodiluizione, recupero intraoperatorio), il medico deve fornire tutte le indicazioni sulle modalità, i rischi e i benefici di tali strategie.
Fornite tali indicazioni, il paziente può sottoscrivere il modulo di consenso informato.

## *19.7 Supporto farmacologico*

Ogni unità di sangue autologo raccolta provoca una riduzione di circa 10 g/L di Hb, di circa 3 punti di Ht e sottrae circa 200 mg di ferro.
Per ricostituire l'equivalente (circa 200 mL di emazie) sono necessari 15-20 giorni, con sideremia e ferritina normali.
Il ripristino della massa eritrocitaria dopo il salasso è legato all'apporto di ferro al midollo e alla produzione renale di eritropoietina, la cui produzione endogena aumenta per valori di Hb minori di 10 g/dL.
La somministrazione di preparati di ferro deve essere prescritta a tutti i candidati al predeposito.

L'uso dell'eritropoietina può consentire di recuperare 10 g/L di Hb/sett. ma dati i costi i pazienti devono essere accuratamente selezionati.

## *19.8 Autotrasfusione Mediante Emodiluizione Isovolemica Pre-Operatoria*

Immediatamente prima dell'intervento chirurgico viene prelevato sangue in quantità tale da ridurre l'Ht fino a 25-30%. Il volume sottratto viene sostituito con soluzioni colloidi o cristalloidi (emodiluizione).

**Indicazioni**

Interventi con perdita prevista superiore al 30% del volume ematico (circa 1500 mL nell'adulto), con Ht basale superiore a 40%.

**Controindicazioni**

– Grave insufficienza cardiaca, respiratoria, renale o epatica,
– ipertensione arteriosa grave
– sepsi.

## *19.9 Autotrasfusione Mediante Recupero Intra-Operatorio*

Il sangue viene recuperato dal campo operatorio con dispositivi idonei ed opportunamente trattato prima della reinfusione.

**Indicazioni :**

Perdita intra-operatoria prevista > 1500 mL.

Gli ambiti d'uso prevalenti sono:

– chirurgia vascolare maggiore,
– alcuni interventi di ortopedia,
– interventi d'urgenza in pazienti con emoperitoneo (rottura della milza, lacerazione epatica, gravidanza extrauterina ecc.), emotorace, emopericardio.

**Controindicazioni:**

– sepsi in atto,
– neoplasie,
– contaminazione del campo operatorio con liquidi organici del terzo inferiore dell'intestino o delle vie urinarie.

## *19.10 Autotrasfusione Mediante Recupero Post-Operatorio*

Il sangue viene recuperato dai drenaggi per alcune ore dopo l'intervento con dispositivi idonei.

Va considerato nei pazienti con perdita sanguigna prevista di 750-1500 mL nelle prime 6 ore post-operatorie.

È indicato dopo alcuni interventi di cardiochirurgia e di ortopedia

## *19.11 Consenso Alla Trasfusione Autologa*

Le finalità della trasfusione autologa, possibili complicazioni e rischi mi sono stati spiegati dal Dr. _____

Io do il mio consenso perché il mio sangue venga raccolto e conservato per la trasfusione autologa.

Capisco che può essere possibile che, per ragioni tecniche, tutto o parte del sangue da me donato non mi sia restituito.

Capisco che può essere necessario integrare la mia trasfusione autologa con sangue proveniente dai donatori volontari dei servizi trasfusionali.

Capisco che sul sangue a me prelevato per uso autologo vengono eseguiti i seguenti esami: ABO ed Rh, HIV, HCV, HbsAg.

Nome e cognome del paziente:

Data di nascita_____ N° libretto sanitario

Indirizzo_____Località_____Prov._____

Tel. _____

Firma del paziente o di un genitore o tutore_____

# 20 RISCHI LEGARI ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE

## *20.1 Incidenti Emolitici Gravi*

Sono le complicanze più temibili di una trasfusione di sangue; avvengono quando le emazie trasfuse reagiscono con gli anticorpi circolanti nel ricevente, con conseguente emolisi intravascolare. Sono quasi sempre causati da incompatibilità ABO. Nella maggioranza dei casi sono dovute ad errori umani quali: trasfusione di sangue correttamente etichettato alla persona sbagliata, errata etichettatura dei campioni di sangue prima della trasfusione, errori di trascrizione alla UOC Medicina Trasfusionale. Nei casi più gravi si va incontro a shock, CID, insufficienza renale acuta.

**Segni e sintomi:**

Malessere, febbre, brividi, costrizione toracica, cefalea, dolore lombare a barra, ipotensione, dolore nel punto di infusione, rossore, dispnea, nausea, polso piccolo e frequente, oliguria anuria, sanguinamento generalizzato. Possono comparire dopo l'infusione di 10-15ml di sangue. Possono essere presenti tutti o solo alcuni o nessuno con indice di mortalità del 10%.

Nel paziente non cosciente o anestetizzato: ipotensione, sanguinamento nel sito chirurgico, emoglobinuria.
Laboratorio: ricerche per emoglobinemia, emoglobinuria, test all'antiglobulina diretto ed indiretto, controllo dei gruppi sanguigni, ripetizione della prova di compatibilità. Dopo qualche ora iperbilirubinemia, valutazione della risposta alla trasfusione (Hb, Ht).

Ogni qualvolta si sospetti una reazione emolitica acuta: interrompere immediatamente la trasfusione tenendo aperta la linea venosa con soluzione fisiologica. Instaurare un'adeguata terapia, soprattutto trattare vigorosamente l'ipotensione e promuovere un adeguato flusso renale (agenti osmotici, mannitolo, o diuretici, furosemide, idratazione con cloruro di sodio).

Inviare alla UOC Medicina Trasfusionale sacca, set, e due campioni di sangue: uno coagulato e uno in EDTA per le indagini del caso, il foglio che accompagna la sacca con la descrizione della reazione. Controllare i dati del paziente con i contrassegni della sacca, un errore di identificazione può coinvolgere due pazienti!!. Diagnosi differenziali con emolisi non immuni.

## *20.2 Incidenti Emolitici Minori*

Possono presentarsi con: febbre, brivido, ittero nei giorni successivi alla trasfusione, trasfusione inefficace.

## *20.3 Reazioni Emolitiche Ritardate*

Sono dovute al richiamo di anticorpi in soggetti che hanno avuto precedenti trasfusioni o gravidanze (reazione anamnestica) o a produzione ex-novo di anticorpi antieritrocitari. Dopo 3-7 giorni nel primo caso o dopo alcune settimane nel secondo, possono comparire febbre, ittero lieve, caduta dei valori di emoglobina, test di Coombs diretto positivo. I pazienti sintomatici possono presentare febbre e leucocitosi. Segnalare alla UOC Medicina Trasfusionale quando si sospetta una reazione emolitica per permettere rapide indagini. Nelle trasfusioni successive porre attenzione a non trasfondere globuli rossi con antigeni corrispondenti agli anticorpi presenti nel malato.

## *20.4 Reazioni Febbrili Non Emolitiche*

Reazioni febbrili o febbre con brivido sono comuni e sono probabilmente causate nella gran parte dei casi alla presenza di anticorpi diretti contro le piastrine, il leucociti o frammenti di leucociti presenti nei componenti trasfusi, più comuni in politrasfusi o poligravide. La febbre può essere anche dovuta a citochine pirogene generate durante la conservazione degli emocomponenti.

Si possono presentare durante o fino a due ore dopo la trasfusione. Per distinguerla dalla febbre dovuta alla malattia di base o ad infezioni è molto importante documentare la temperatura basale pretrasfusionale. Non sono gravi e si risolvono spontaneamente o con l'uso di antipiretici non salicilici (paracetamolo). Si possono prevenire utilizzando emocomponenti filtrati. Poiché la febbre può essere la manifestazione iniziale di reazioni trasfusionali gravi, quali emolisi acuta o contaminazione batterica, interrompere comunque la trasfusione.

## *20.5 Contaminazione Batterica*

Avviene quando un piccolo numero di batteri penetra nel componente durante la raccolta o la lavorazione. Durante la conservazione i microrganismi possono proliferare e magari produrre tossine. Spesso si tratta di Yersinia o Pseudomonas che crescono a 4° e metabolizzano il citrato. Anche le autotrasfusioni possono essere contaminate soprattutto se il paziente ha un'infezione in atto al momento della donazione. Molto rara e gravissima. Caratterizzata da: brividi scuotenti, febbre 40°, shock di tipo caldo (pelle arrossata e secca), dolori muscolari, crampi addominali, diarrea, vomito, CID, insufficienza renale.

Terapia: antibiotici ad ampio spettro compreso lo pseudomonas, terapia anti-shock, cortisonici Emocultura nella sacca e nel paziente

## *20.6 Reazione Anafilattica*

E' causata da reazioni di ipersensibilità immediata, a volte dovuta alla presenza di anti-IgA in soggetti che mancano delle IgA. Caratterizzata da: comparsa dopo l'infusione di pochi ml di sangue, tosse, dispnea, broncospasmo, diarrea, vomito, shock, ipotensione, tachicardia, perdita di conoscenza, aritmia cardiaca, caratteristica l'assenza di febbre Terapia: trattare lo shock, epinefrina, steroidi. Utilizzare emocomponenti lavati.

Reazioni acute polmonari

Sono complicanze rare anche se spesso non sono riconosciute. Sono dovute alla presenza di aggregati di globuli bianchi che vengono intrappolati nella microcircolazione polmonare alterandone la permeabilità vascolare. Gli aggregati si possono formare per la presenza di anticorpi anti-leucocitari sia nel ricevente che nel donatore o per presenza di mediatori della flogosi prodotti durante la conservazione degli emocomponenti. Caratterizzate da:insorgenza dopo pochi minuti dall'inizio della trasfusione edema polmonare accompagnato da brivido, febbre, cianosi, ipotensione. Terapia: cortisonici e.v. e assistenza respiratoria.

## *20.7 Sovraccarico Cardiocircolatorio*

E' dovuto al rapido aumento di volume sanguigno, mal sopportato soprattutto dai pazienti con stato cardiaco epolmonare compromesso e dai neonati. Sintomi: dispnea, cianosi, cefalea, ipertensione. Terapia: porre il paziente in posizione seduta, somministrare diuretici ed ossigenoterapia.

## *20.8 Tossicita' Da Citrato*

Il citrato presente nel sangue conservato è in eccesso per legare completamente il Ca e prevenire la coagulazione. Normalmente il carico di citrato infuso viene rapidamente metabolizzato ed escreto ad opera dal fegato. La tossicità da citrato diventa un rischio solo in circostanze particolari: trasfusioni massive, soprattutto in soggetti epatopatici, exanguinotrasfusione nel neonato, procedure aferetiche. Sintomi: parestesie periorali che possono essere controllate riducendo al velocità di infusione. Se non si interviene i sintomi possono progredire con contrazioni muscolari alle estremità, brividi, costrizione toracica, nausea, vomito ed infine tetania, alterazioni ECG. Terapia: calcio gluconato per os o e.v.

## *20.9 Porpora Post-Trasfusionale (Ppt)*

Si presenta come una trombocitopenia tipicamente dopo 5-21 gg dopo una trasfusione. Nella PPT il paziente forma ac contro gli ag piastrinici nel sangue trasfuso, spesso si tratta di ac anti-HPA-1a (anti-PlA1), che per un periodo di tempo causano la distruzione anche delle piastrine autologhe

prive dell'ag. I segni e i sintomi sono: grave trombocitopenia, porpora o emorragie. Retrospettivamente sono spesso segnalate reazioni febbrili in concomitanza con le trasfusioni. La trombocitopenia è autolimitantesi nel giro di 7-48 gg. Le trasfusioni sono poco efficaci, e dovrebbero essere riservate nel caso di emorragie significative. In alcuni casi sono stati efficaci plasmaferesi e/o Ig vena.

## *20.10 Complicanze Infettive*

Tutti i casi di sospetta trasmissione di malattie tramite sangue, devono essere comunicati al SIT affinché si possano eseguire indagini sui donatori implicati. Il rischio di infezioni post-trasfusionali richiede sempre un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di ogni trasfusione. Inoltre il paziente, come detto precedentemente, deve essere informato dei rischi e delle strategie alternative e dare il proprio consenso alla trasfusione. Come da dispositivi di legge tutte le unità di sangue sono scrinate per ALT, lue, HIV Ab1-2, HbsAg, HCV-Ab, costituenti virali dell'HCV. Vengono inoltre selezionate unità CMV negative per particolari pazienti immunocompromessi e CMV negativi. In alternativa possono essere utilizzati emocomponenti leucodepleti.

## *20.11 Altre Complicanze Tardive Non Infettive - Graft-Versus-Host Disease (Gvhd)*

E' una complicanza in genere associata al TMO, ma si può verificare anche quando vengono trasfusi emocomponenticontenenti linfociti T alloreattivi in soggetti immunodepressi. Questi linfociti T del donatore attecchiscono e si espandono nel ricevente e sono in grado di reagire contro vari tessuti dello stesso ricevente, in particolare cute, fegato, intestino e midollo osseo. Il quadro clinico della GvHD si manifesta tipicamente 3-4 settimane dopo la trasfusione ed è caratterizzato da: a) febbre, b) rash cutaneo eritemato-maculo-papulare dapprima circoscritto al palmo della mano ed alla pianta del piede e poi con la tendenza alla diffusione generalizzata e all'evoluzione bollosa, c) incremento degli indici di funzionalità epatica, d) diarrea, e) soppressione midollare. La GvHD varia di intensità e severità; i pazienti che sviluppano un quadro severo (grado III-IV) hanno un elevato rischio di morte per complicanze direttamente connesse al danno d'organo o alle infezioni.L'irradiazione pre-trasfusione dei componenti del sangue è il metodo più efficace per prevenire la GVHD.

## *20.12 Emosiderosi trasfusionale*

I pazienti trasfusi cronicamente come i talassemici con emolisi persistente, hanno un accumulo progressivo e continuo di ferro nei mitocondri delle cellule, causando danni ai tessuti in particolare al fegato, cuore, ghiandole endocrine.

Le riserve di ferro dell'organismo possono essere ridotte dalla somministrazione di un chelante del ferro, la desferrioxamina.

## *20.13 Complicanze Legate A Trasfusioni Massive*

Si parla di trasfusioni massive quando vengono trasfuse, in meno di 24 h, quantità di sangue pari o superiori alla volemia totale del paziente, ricordando che la volemia può essere grossolanamente calcolata:

-70 ml/Kg negli adulti,

-80-90ml/Kg nei bambini e nei neonati.

I problemi clinici che insorgono sono legati a: 1) le condizioni che hanno provocato l'emorragia, 2) gli effetti dovuti alla sostituzione del sangue intero normale con sangue citratato e plasmasostituti. Il fattore più importante per fornire l'ossigenazione ai tessuti è mantenere un adeguato flusso e pressione sanguigna, infondendo volumi sufficienti a correggere o prevenire lo shock ipovolemico. Le trasfusioni massive sono spesso associate ad anormalità della coagulazione, dovute a diluizione delle piastrine e dei fattori della coagulazione, ma anche al danno da ipoperfusione dei tessuti. Frequenti test di laboratorio dovrebbero guidare le necessità trasfusionali di concentrati piastrinici e plasma. Ulteriori test possono essere necessari per valutare l'insorgenza di una CID. La conta preoperatoria di piastrine e fibrinogeno dovrebbe, in teoria, ridursi del 63% ogni volume sanguigno sostituito. Nella maggior parte degli adulti la conta piastrinica scende sotto 100.000/microL, dopo 15-20 U di GRC. Un INR <1,5 è in genere adeguato per l'emostasi durante un intervento chirurgico.

Ipotermia ed ossigenazione tissutale: Studi hanno dimostrato che la diatesi emorragica è a volte sostenuta, più che dalla trasfusione massiva, dall'ipotermia e dallo stato ipotensivo con conseguente riduzione dell'ossigenazione tissutale. L'ipotermia non è dovuta solo alla rapida infusione di grossi volumi di sangue freddo, ma anche al trauma e all'intervento chirurgico stesso. In conclusione per prevenire una stato emorragico in seguito a trasfusione massiva, la trasfusione dovrebbe essere pronta e di volume adeguato e sia il paziente che il sangue dovrebbero essere riscaldati, la coagulazione monitorata e i deficit corretti. La trasfusione di piastrine è raccomandata quando la conta scende sotto le 50.000/mic

Il riconoscimento dei rischi immunologici ed infettivi che le trasfusioni di sangue allogenico comportano, ha dato origine in questi anni a numerose ricerche sull'adozione di strategie volte a renderle più sicure.

A tale scopo sono stati introdotti criteri sempre più rigidi di selezione dei candidati donatori di

sangue e, recentemente, sono stati messi a punto test sierologici molto sensibili per evidenziare, nel sangue del donatore, la presenza di agenti virali trasmissibili con la trasfusione già a distanza di pochi giorni dall'eventuale contagio: i risultati raggiunti sono stati estremamente soddisfacenti. Gli errori che si possono verificare nel corso del processo trasfusionale sono di varia natura, quelli commessi al momento del prelievo, come l'errata identificazione del campione di sangue o lo scambio di nomi sulle provette, errori che possono avvenire in laboratorio, come nell'esecuzione o trascrizione dei test pretrasfusionali. Altri sbagli possono essere commessi al letto del malato, i più frequenti sono la somministrazione di una unità destinata ad altro paziente o la trasfusione di un paziente per il quale non era stata richiesta l'unità. Attualmente il più importante rischio di tipo immunologico è quello derivante da un errore umano in una delle fasi del processo trasfusionale.
L'errore umano, inevitabile quando viene eseguito un elevato numero di procedure ripetitive, costituisce la più frequente causa di morte a seguito di trasfusione.
E' stato rilevato che in oltre la metà dei casi l'errore trasfusionale è causato da uno sbaglio commesso nel reparto di degenza (in particolare nell'identificazione del paziente o dei campioni di sangue), mentre in meno di un terzo dei casi, l'errata trasfusione è conseguente ad un errore commesso nel centro trasfusionale. Altro fattore che aggrava la probabilità di errore viene dall'incremento della complessità delle procedure legate alla trasfusione.