



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Blanchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

U.O.C. di IMMUNOEMATOLOGIA E MEDICINA TRASFUSIONALE

Direttore: Dott. Alfonso Trimarchi

PDTA: ATTI FORMALI LEGATI ALLA TRASFUSIONE E INDICAZIONI ALL'USO DEGLI EMOCOMPONENTI

Ed. 00 Rev. 2		
Data	3/12/2020	
Redazione	UOC SIMT- Dott. A. Trimarchi	
	UOC Ematologia-Dott. B. Martino	
	UOC Terapia Intensiva e Anestesia- Dott. S. Macheda	
	UOC Medicina Generale-Dott. F. Condemi	
	UOC Neonatologia-D.ssa I. Mondello	
	UOC Servizio Farmaceutico-D.ssa M. Altomonte	
	UOSD Microcitemie-Dott. G. Messina	
Verifica	Responsabile UOSD Governo Clinico e Risk Management	
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

REGIONE CALABRIA
Grande Ospedale Metropolitano
“Bianchi-Melacrino-Morelli”
Reggio Calabria

Servizio di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale

Direttore Dr. Alfonso Trimarchi

ATTI FORMALI LEGATI ALLA
TRASFUSIONE E INDICAZIONI
ALL'USO DEGLI
EMOCOMPONENTI

ANNO 2021

“Comitato per il Buon Uso del Sangue”

G.O.M. “B.M.M.”

COMITATO SCIENTIFICO

DR. SALVATORE COSTARELLA
DIRETTORE SANITARIO

DR. ALFONSO TRIMARCHI
DIRETTORE U.O.C. IMMUNOTRASFUSIONALE

DOTT.SSA ENRICA PACCHIANO
U.O.C. IMMUNOTRASFUSIONALE

DOTT.SSA C. MARZIA STILO
U.O.C. IMMUNOTRASFUSIONALE

DOTT.SSA ANTONIA IACHINO
U.O.C. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. ANGELO ATTINÀ
U.O.C. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. VALERIO MELIADÒ
U.O.C. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. EMANUELE CIANO ALBANESE
U.O.C. IMMUNOTRASFUSIONALE

DOTT. BRUNO MARTINO
DIRETTORE U.O. C. EMATOLOGIA

DOTT. GIUSEPPE MESSINA
RESPONSABILE U.O.S.D. MICROCITEMIE

DR. SEBASTIANO MACHEDA
DIRETTORE U.O.C. RIANIMAZIONE

DR. FRANCESCO CONDEMI
DIRETTORE U.O.C. MEDICINA GENERALE

DR. SSA ISABELLA MONDELLO
DIRETTORE U.O.C. NEONATOLOGIA

DR.SSA MARIA ALTOMONTE
DIRETTORE U.O.C. SERVIZIO FARMACEUTICO

La stesura e la ricerca bibliografica sono state curate dal Dr. Alfonso Trimarchi

INDICE

LE RESPONSABILITÀ.....	6
A) GLI EMOCOMPONENTI.....	7
I CONCENTRATI ERITROCITARI.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
1. EMAZIE CONCENTRATE LEUCODEPLETE (GRC)*.....	7
2. ERITROCITI CONCENTRATI LEUCODEPLETI IRRADIATI: INDICAZIONI.....	18
I CONCENTRATI PIASTRINICI.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
PLASMA FRESCO CONGELATO (PFC).....	30
EMOCOMPONENTI AUTOLOGHI PER USO TOPICO.....	36
B) GLI EMODERIVATI.....	38
1. INDICAZIONI ALL'USO DI ALBUMINA.....	38
2. INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON ANTITROMBINA.....	40
3. TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE UMANE.....	30
4. ERITROPOIETINA.....	31
5. FATTORE VII ATTIVATO RICOMBINANTE.....	31
6. CONCENTRATO DI PROTEINA C.....	32
7. CONCENTRATO DI PROTEINA C ATTIVATA.....	33
8. INDICAZIONI E DOSAGGIO DI IMMUNOGLOBULINE ASPECIFICHE c.v. - PAZIENTE IN ETÀ ADULTA.....	34
C) RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA TRASFUSIONALE NEONATALE.....	35
1. INDICAZIONI E DOSAGGIO DI IMMUNOGLOBULINE ASPECIFICHE c.v. - PAZIENTE IN ETÀ PEDIATRICA.....	59
D) IL PATIENT BLOOD MANAGEMENT.....	64
E) IL CONSENSO INFORMATO ALLA TRASFUSIONE.....	72
F) RICHIESTA DI TEST IMMUNOEMATOLOGICI E DI EMOCOMPONENTI.....	84
G) LA TRASFUSIONE.....	86
H) L'ERRORE TRASFUSIONALE.....	101

LE PRESENTI LINEE GUIDA FANNO RIFERIMENTO A:

- *Legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante "Nuova disciplina per le attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati"*
- *Decreto Legislativo n. 191 del 19 Agosto 2005 Attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di Qualità e sicurezza del sangue umano e dei suoi componenti (Applicazione 8-11-2005)*
- *Nuova Disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati (applicazione 11 Novembre 2005)*
- *Raccomandazione europea R (95) 15*
- *Decreto 2 dicembre 2016: Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, anni 2016-2020*
- *Direttiva 2002/98/CE del 27 gennaio 2003 "che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE"*
- *Direttiva 2004/33/CE del 22 marzo 2004 "che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti"*
- *Direttiva 2005/61/CE del 30 settembre 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"*
- *Direttiva 2005/62/CE del 30 settembre 2005 "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 2016/1214/CE del 25 luglio 2016 "recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali"*
- *Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani"*
- *Decreto Legislativo 9 novembre 2007, n. 208 "Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali"*
- *Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261 "Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti"*
- *Accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 contenente "Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e Modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti"*
- *Accordo Stato-Regioni del 25 luglio 2012 contenente "Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti"*

- *Decreto Ministero Salute del 2 novembre 2015, "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"*
- *Decreto Legislativo del 19 marzo 2018, n. 19 "Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali".*
- *Standard di Medicina Trasfusionale, SIMTI, 3° edizione Maggio 2017*
- *Guide to the preparation, use and quality assurance of BLOOD COMPONENTS; EDQM 19th Edition, 2017*

LE RESPONSABILITÀ

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 l'auto-trasfusione;*
- *ottenimento del consenso informato;*
- *richiesta di sangue;*
- *verifica e sottoscrizione della corretta compilazione dei dati anagrafici del paziente sulla richiesta;*
- *accertamento della compatibilità teorica di gruppo ABO e tipo Rh, tra l'unità da trasfondere e il ricevente;*
- *ispezione dell'unità prima della trasfusione;*
- *registrazione dell'ora di inizio della trasfusione e del numero di carico dell'unità;*
- *trasfusione di sangue (sorveglianza del paziente e valutazione di efficacia);*
- *segnalazione di eventuali complicanze della trasfusione.*

Inoltre, il medico è corresponsabile con il personale infermieristico dei seguenti atti:

- *identificazione del paziente al momento dei prelievi di sangue e della trasfusione;*
- *verifica dell'identità tra il paziente che deve ricevere la trasfusione ed il nominativo del ricevente riportato sulla unità;*
- *registrazione dei dati.*

Il personale infermieristico di reparto è responsabile dei seguenti atti:

- *compilazione della parte anagrafica della richiesta di sangue o di gruppo sanguigno;*
- *esecuzione dei prelievi di sangue e compilazione delle relative etichette;*
- *invio della richiesta e dei campioni di sangue al servizio trasfusionale; gestione in reparto delle unità consegnate sino al momento della trasfusione;*
- *registrazione dell'ora in cui termina la trasfusione ed eliminazione del contenitore;*
- *invio al servizio trasfusionale di una copia del modulo di assegnazione e trasfusione;*
- *invio al servizio trasfusionale delle segnalazioni di reazione trasfusionale e dei materiali necessari alle indagini conseguenti.*

A) GLI EMOCOMPONENTI

I CONCENTRATI ERITROCITARI

La trasfusione di globuli rossi è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di O₂ ai tessuti quando la concentrazione di Hb è abnormemente bassa e/o la capacità ossiforetica del sangue è ridotta o il consumo tissutale di O₂ è aumentato, in presenza di meccanismi di compenso fisiologico inadeguati (tab. 1-1).

I preparati eritrocitari disponibili sono i seguenti:

*I. EMAZIE CONCENTRATE LEUCODEPLETE (GRC)**

Temperatura di conservazione: 4°C

*NB: Le emazie concentrate prodotte presso il Servizio di Immunoematologia del G.O.M. BMM di Reggio Calabria sono leucodeplete con modalità "pre-storage".

La leucodeplezione assicura:

- riduzione del rischio di immunizzazione contro antigeni leucocitari (Antigeni HLA);
- riduzione del rischio di trasmissione trasfusionale di virus a localizzazione intraleucocitaria, fra i quali il virus CMV;
- riduzione del rischio di reazioni trasfusionali non emolitiche FNHTR (febbre non haemolytic transfusion reactions);
- migliore "compliance" del paziente trasfuso;
- ridotta interferenza metabolica delle emazie durante il periodo della conservazione.

EMAZIE CONCENTRATE LEUCODEPLETE (GRC): INDICAZIONI

- **Anemia dell'adulto di pertinenza medica**

Anemia cronica grave, 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. Quando indicato da una precisa diagnosi, l'anemia cronica va trattata con agenti farmacologici specifici (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.

L'indicazione ed il grado d'urgenza della trasfusione di GRC 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 della tolleranza alle 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.

In accordo con le linee guida emanate da varie organizzazioni scientifiche, 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 Working Group (1997), il College of American Pathologists (1998), il British Committee on Standards in Haematology (2001), sono tollerati i seguenti valori soglia (trigger):

- 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 circa 8 g/dl ed Htc circa 25%: valore soglia tollerato dalla maggioranza dei pazienti 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 tissutale, 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 major e dell'anemia falciforme.

INDICAZIONI ERRATE ALL'USO DI GRC:

- 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.

Orientativamente, nell'adulto un'unità di eritrociti concentrati aumenta l'Hb di circa 1 g/dl o l'Htc di circa il 3%. Nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 ml/Kg comporta un incremento di Hb di circa 1 g/dl.

Aumento medio dell'emoglobina e dell'ematocrito dopo la somministrazione di una unità di eritrociti concentrati

		MASCHI			FEMMINE		
		Aumento			Aumento		
Peso (Kg)	vol. emat. (ml)	Hb (g/dl)	Htc (%)	vol. emat. (ml)	Hb (g/dl)	Htc (%)	
20	1350	2.3	6.6	1260	2.5	7.0	
30	2025	1.6	4.6	1890	1.7	5.0	
40	2700	1.2	3.6	2520	1.3	3.9	
50	3375	1.0	3.0	3150	1.1	3.2	
60	4050	0.9	2.6	3780	1.0	2.7	
70	4725	0.8	2.2	4410	0.8	2.3	
80	5400	0.7	2.0	5040	0.7	2.0	
90	6075	0.6	1.7	5670	0.6	1.8	
100	6750	0.5	1.5	6300	0.5	1.6	

- **Emorragia acuta**

Il più importante fattore nel trattamento dell'emorragia acuta è la prevenzione o la correzione dello shock ipovolemico.

- **Anemia di pertinenza pediatrica***

Il Servizio Trasfusionale 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 piccolo paziente, con conseguente riduzione dell'esposizione al rischio infettivo. Per i prematuri o per casi selezionati (trasfusioni intrauterine, immunodeficit congenito, exsanguinotrasfusione), l'unità deve essere irradiata.

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.

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.

* *cfr paragrafo C*

- **Anemia di pertinenza chirurgica**

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.

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 gr/dl e <10 gr/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

Questi criteri presuppongono che il paziente si trovi in condizioni di normovolemia o ipervolemia. Infatti, in condizioni di ipovolemia, l'ossigenazione periferica è ridotta più di quanto sia presumibile dai valori di emoglobina riscontrati

Chirurgia di elezione: l'autotrasfusione mediante predeposito è utilizzata nei casi ritenuti appropriati dalla letteratura scientifica. Ad oggi risulta appropriata per i pazienti con fenotipi rari, allo-immunizzati.

EMODILUIZIONE E RECUPERO PERI-OPERATORIO

1. Per le attività inerenti alla emodiluizione pre-operatoria e al recupero intra e peri-operatorio, il Comitato del Buon Uso del Sangue definisce procedure specifiche elaborate con riferimento alle raccomandazioni e linee guida esistenti e condivise.
2. Il Servizio Trasfusionale cura il coordinamento tecnico delle attività di emodiluizione pre-operatoria e di recupero intra- e post-operatorio, allo scopo di promuovere l'appropriatezza delle indicazioni e la notifica di effetti indesiderati e incidenti gravi.
3. La responsabilità della gestione operativa di tali attività è affidata ai medici anestesisti per quanto concerne l'emodiluizione pre-operatoria ed il recupero intra-operatorio, ed ai medici delle specialità chirurgiche e/o anestesisti per quanto attiene al recupero post-operatorio.

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

Il MSBOS serve anche come guida all'indicazione della pratica autotrasfusionale, da limitare a quegli interventi per i quali sia prevista la trasfusione di almeno due unità di sangue.

Proposta di Richiesta Massima di EC per Tipo di Intervento

(Maximum Surgical Blood Order Schedule – MSBOS)

<u>CHIRURGIA GENERALE</u>	
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco	T&S (*)
Laparotomia esplorativa	2
Plastica della parete addominale	T&S
Vagotomia	T&S
Esofagectomia	4
Ernia iatale per via laparotomica	T&S
Gastrostomia ed enterostomia	T&S
Resezioni gastriche	T&S
Gastrectomia totale	2
Esofagogastrectomia	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	

<u>CHIRURGIA TORACICA</u>	
Biopsia polmonare	T&S
Pneumonectomia	2
Lobectomia	2
Mediastinoscopia	T&S
Decorticazione pleurica	2
Toracotomia esplorativa	T&S
<u>CHIRURGIA CARDIO-VASCOLARE</u>	
Amputazione gamba	T&S
Simpaticectomia	T&S
Tromboendarteriectomia (TEA) femorale	T&S
Tromboendarteriectomia (TEA) carotidea	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	

<u>NEUROCHIRURGIA</u>	
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
<u>UROLOGIA</u>	
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
<u>OSTETRICA/GINECOLOGIA</u>	
Taglio cesareo	T&S
Isterectomia addominale/vaginale	T&S
Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale	4
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2

<u>CHIRURGIA ORTOPEDICA</u>	
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

(*) T&S = Type and Screen (Type = tipizzazione eritrocitaria con determinazione del gruppo ABO e del fenotipo Rh; Screen = ricerca degli anticorpi irregolari anti-eritrocitari). Il Servizio Trasfusionale del GOM assegna i GRC in modalità T&S, ove possibile.

2. ERITROCITI CONCENTRATI LEUCODEPLETI IRRADIATI:
INDICAZIONI

I linfociti in essi contenuti sono inattivati in seguito all'irradiazione pretrasfusionale degli emocomponenti con una dose di raggi γ di almeno 25 Gy (25-40 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 (piastrine e granulociti) impiegati insieme a concentrati eritrocitari irradiati, devono essere ugualmente sottoposti ad irradiazione.

IRRADIAZIONE DI EMOCOMPONENTI	
INDICAZIONE: prevenzione della GvHD-Trasfusione Associata	
<i>Cosa si irradia (dose usata 25 Gy):</i>	<i>Cosa non si irradia:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Emazie concentrate 	<ul style="list-style-type: none"> • Emazie (o piastrine) congelate
<ul style="list-style-type: none"> • Piastrine 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma Fresco Congelato
<ul style="list-style-type: none"> • Granulociti 	<ul style="list-style-type: none"> • Crioprecipitati • Emoderivati

<i>In quali casi si usano emocomponenti irradiati:</i>	<i>Quando:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Trasfusione intrauterina/ ex sanguigno-tras 	<ul style="list-style-type: none"> • Sempre
<ul style="list-style-type: none"> • Immaturi e neonati 	<ul style="list-style-type: none"> • Fino al 6° mese di età
<ul style="list-style-type: none"> • Immunodeficit congeniti cellulari 	<ul style="list-style-type: none"> • Sempre, anche al solo sospetto
<ul style="list-style-type: none"> • Tutti i pazienti 	<ul style="list-style-type: none"> • Trasfusioni con emocomponenti da parenti di I e II grado
<ul style="list-style-type: none"> • Tutti i pazienti refrattari alle trasfusioni piastriniche 	<ul style="list-style-type: none"> • Piastrine da donatori selezionati per HLA
<ul style="list-style-type: none"> • Trapianto allogenico 	<ul style="list-style-type: none"> • Dall'inizio del condizionamento fino alla fine della profilassi della GvHD (in GvHD cronica e SCID più a lungo)

<ul style="list-style-type: none"> • Donatore di midollo per trapianto allogenico 	<ul style="list-style-type: none"> • Emocomponenti allogenici trasfusi prima ed in corso di espianto
<ul style="list-style-type: none"> • Autotrapianto di midollo o PBSC 	<ul style="list-style-type: none"> • Emocomponenti allogenici trasfusi nei sette giorni prima della raccolta del midollo o delle PBSC e dall'inizio del condizionamento fino a tre mesi dopo il trapianto
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma di Hodgkin 	<ul style="list-style-type: none"> • Sempre
<ul style="list-style-type: none"> • Linfomi non-Hodgkin, Leucemie acute ed altre emopatie maligne 	<ul style="list-style-type: none"> • Se in terapia con i nuovi analoghi purinici (es. fludarabina); da valutare per terapie aplastizzanti
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplastica 	<ul style="list-style-type: none"> • Non necessario; da valutare per chemio-immunoterapia
<ul style="list-style-type: none"> • Altre neoplasie 	<ul style="list-style-type: none"> • Non necessario; da valutare per terapie aplastizzanti
<ul style="list-style-type: none"> • Trapianti d'organo 	<ul style="list-style-type: none"> • Non necessario; da valutare per terapie immunodepressive
<ul style="list-style-type: none"> • Positività HIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Non necessario (monitorare nuove terapie)
<ul style="list-style-type: none"> • Terapie aplastizzanti/immunodepressive 	<ul style="list-style-type: none"> • Secondo valutazione medica

BIBLIOGRAFIA

- Castoro M, De Silvestro G e al. *La trasfusione di sangue, emocomponenti ed emoderivati. Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale – Azienda Ospedaliera Università di Padova* 2000.
- Greenburg AG. *A physiologic basis for red blood cell transfusion decisions. Am J Surg* 1995; 170: 44S-8S.
- Hébert PC, Schweitzer I, Calder L e al. *Review of the clinical practice literature on allogenic red blood cell transfusion. Can Med Assoc J* 1997; 156: S9-26.
- *International Forum: Perioperative triggers for red cell transfusions. Vox Sanguinis* 2002, 82: 215-26.
- Isbister JP. *Decision making in perioperative transfusion. Transfusion and Apheresis Science* 2002; 27:19-28.
- Murphy ME, Wallington TB, Kelsey F, Boulton F, Bruce M, Cohen H e al. (British Committee on Standards in Haematology). *Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol* 2001; 113: 24-31.
- Robertie PG, Gravlee GP. *Safe limits of isovolemic hemodilution and recommendations for erythrocyte transfusion. Int Anesth Clin* 1990; 28: 197-204.
- Schroeder ML. *Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease (Review). Br J Haematol* 2002; 117: 275-287.
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network guide 54: Perioperative Blood Transfusion for elective Surgery. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2001.*
- Spahn DR. *Perioperative transfusion triggers for red blood cells. Vox Sanguinis* 2000; 78: 163-166.
- Wallis JP, Stainsby D, McClelland DB. *Audit of red cell transfusion. Transfusion Medicine* 2002; 12: 1-9.
- Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. *Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. Ann Intern Med* 1992; 116: 393-402.
- *World Health Organization. The Clinical Use of Blood. 2001*
- *Rizk A Gordon Kc. Transfusion 2001 feb ; 41 (2) 264-8*
- *Uramaka N Tanosaki. Transfusion 2003 Nov 113 (12) : 1153-7*
- *Kathryn Zoov, FDA Ott 2004*
- *Williamson, Shot 2004 Transfusion, volume 44 ott 2004*
- *Voak D. et al.: British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated GvH disease. Transfusion Medicine* 1996.
- *Schroeder M.L.: Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease (Review). Br J Haematol* 2002

I CONCENTRATI PLASTRINICI

Per la stesura di queste indicazioni sono state consultate le seguenti linee guida:

- *British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Use of Platelet Transfusions. Br. J. Haematol 2003; 122: 10-23.*
- *British Committee for Standards in Haematology Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host-disease. Transfus Med 1996; 6: 271-67.*
- *Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Köln. Deutscher Ärzte-Verlag, 2003.*
- *Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No R (95) 15, 10th ed. Strasbourg: Council of Europe Press; 2004.*
- *National Institutes of Health Consensus Conference. Platelet transfusion therapy. Transfus Med Rev 1987; 1: 195-200*
- *Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Arvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G. for the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; 337: 1870.*

Prodotti Piastrinici Disponibili e Dose Standard di Piastrine in essi contenute*

1. *Concentrato piastrinico da Pool di Buffy Coat leucodepleto* $>2 \times 10^{11}$
2. *Concentrato piastrinico da aferesi* $>2 \times 10^{11}$

(questi emocomponenti vanno conservati, in continua sospensione alla T° di 24°C)

*NB: I concentrati piastrinici preparati presso il Servizio di Immunoematologia del G.O.M. BMM di Reggio Calabria, oltre ad essere leucodepleti, sono sottoposti ad un processo di inattivazione di patogeni e di cellule nucleate residue, mediante una tecnologia che sfrutta il potere legante le catene degli acidi nucleici (DNA/RNA) da parte di "Psoraleni" foto-attivati con raggi UVA.

L'inattivazione assicura:

- una forte riduzione del rischio di immunizzazione contro antigeni leucocitari (Antigeni HLA)
- l'annullamento del rischio di trasmissione trasfusionale di virus a localizzazione intra o extra cellulare, batteri e parassiti
- abbattimento del rischio di TA GVHD (graft trasfusione associata)

BIBLIOGRAFIA

- Lynch T, Fratantoni J. *Viral clearance methods applied to blood products. In Scientific basis of Transfusion Medicine. Saunder & co 2000.*
- J.M. Yeh, M. Botteman, C.L. Pashos, M.J. Postman. *Economist of Transfusion. Transfusion Med 2002;29 218-225*
- J.P. Cazenave, B. Aleil. *In vitro evaluation of pooled buffy coat platelets treated with photochemical pathogen inactivation using amotosafen. Vox Sanguinis 2004; 86 201-202*
- F. Christofer, F.M. Botteman et all. *Cost-effectiveness of Transfusion of Platelet Components Preparedness Pathogen Inactivation Treatment in the USA. Clinical Therapeutics vol. 25 n° 9, 2003*

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI PIASTRINE¹

CONCENTRATI PIASTRINICI

Piastrinopenia iporigenerativa e da consumo:

- <10.000/ μ l: Leucemia acuta (esclusa la leucemia promielocitica), trapianto di cellule staminali, piastrinopenia cronica stabile (per es. da mielodisplasia e mieloaplasia), senza segni di emorragie e di rischi aggiuntivi di emorragia (per es. infezioni, coagulopatie).
- <20.000/ μ l: Età neonatale, presenza di segni minori di emorragia (per es. petecchie), 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/ μ l: per alcuni piccoli interventi con rischio emorragico elevato (per es. rachicentesi, biopsia transbronchiale, ecc.) e grandi interventi (eccetto interventi di oculistica e di neurochirurgia, v. sotto), nel corso di emotrasfusioni massive (> 1.5 – 2 volte il volume ematico del paziente), Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) acuta, prematurità neonatale
- <100.000/ μ l: In fase perioperatoria di interventi chirurgici sul cervello e sull'occhio

Deficit funzionale piastrinico (congenito o acquisito):

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

Trombocitopenia autoimmune:

- Solo per episodi di emorragia maggiore e/o pericolosa (per es. gravi emorragie intestinali, endocraniche, endoculari).

Trombocitopenia neonatale alloimmune:

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

PIASTRINE IRRADIAE

per prevenire il rischio di GvHD trasfusione-associata:

- Trasfusione intrauterina/Exsanguino-trasfusione, per immaturi e neonati (fino al 6° mese di età)
- Immunodeficit congeniti cellulari
- Trasfusione con emocomponenti da parenti di I° e II° grado
- Refrattarietà alle trasfusioni piastriniche
- Trapianto allogenico (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 sette gg. prima della raccolta del midollo o delle PBSC e fino a tre mesi dopo il trapianto)
- Linfoma di Hodgkin
- Linfomi non-Hodgkin, leucemie acute ed altre emopatie maligne, se in terapia con analoghi purinici (es. fludarabina); da valutare per terapie aplastizzanti

¹ I concentrati piastrinici sono emocomponenti labili, hanno cioè durata di 5 giorni, per cui le trasfusioni di piastrine, in particolare quelle da aferesi, vanno programmate in tutti i casi possibili (pazienti medici, interventi di elezione per pazienti con piastrinopenia basale). Presso la nostra U.O. viene mantenuta una scorta di piastrine da pool per fronteggiare situazioni di emergenza.

RISCHI CONNESSI ALLA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

Complicanze	Frequenza
Febbre e brividi senza emolisi	1/200 unità di G.R.- Più frequente con le piastrine
Anafilassi	1/20.000-50.000 unità (contenenti plasma)
Reazioni orticarioidi	1/100-300 unità
Edema polmonare non cardiog	Ignota, probabilmente estremamente rara
Sovraccarico circolatorio	0,5-1% dei pazienti trasfusi
Ipotermia, ipocalcemia, iperpotassiemia, disturbi equilibrio acido-base, tossicità da citrato	Rara fino a trasfusioni pari a 1,5 volte il volume ematico
Sepsi	Clinicamente significative 1/100.000 (più frequenti con le piastrine 1/15.000-30.000)
GVHD associata alla trasfusione	Ignota: probabilmente estremamente rara (1/500.000-1.000.000 SHOT)
Porpora post-trasfusionale	Ignota: probabilmente estremamente rara
Alloimmunizzazione antieritrocitaria	Circa l'8% dei pazienti trasfusi (possibile, ma rara con trasfusione di piastrine)
Refrattarietà piastrinica per anticorpi anti-HLA o anti antigeni specifici delle piastrine	Pazienti politrasfusi: · emocomponenti non filtrati: 19-100% dei casi. · con emocomponenti filtrati: 0-28% dei casi
HIV	1/450.000-2.000.000 unità (epoca pre-NAT)

HCV	1/30.000-200.000 unità (epoca pre-NAT)
HBV	1/30.000-250.000 unità
CJD	Ignota: probabilmente estremamente rara

Adattata da Goodnough et al.1999, Regan et al.2000, Linden et al.1997, SHOT '96-99"

CONTROINDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

- Porpora post-trasfusionale
- Porpora Trombotica Trombocitopenica (TTP)
- Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)

Controllo di efficacia trasfusionale

Il monitoraggio dell'efficacia della trasfusione piastrinica è fondamentale come guida per eventuali successive trasfusioni piastriniche; a tale scopo si rileva la conta piastrinica prima, dopo 1 ora e dopo 20 - 24 ore dalla seduta trasfusionale, calcolando il cosiddetto incremento corretto (CCI):

$$CCI = \frac{\text{conta post-trasfusionale} - \text{conta pre-trasfusione (plts/\mu l)}}{\text{N}^\circ \text{ di piastrine trasfuse (x 1011)}} \times BSA$$

CCI = incremento corretto (corrected count increment)

BSA = superficie corporea in mq

L'incremento corretto deve essere superiore a 7.500 alla 1a ora e a 4.500 alla 20a - 24a ora.

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 (CID).

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

LA GESTIONE IN REPARTO DELLA TRASFUSIONE PIASTRINICA.

In Reparto i CP non devono essere conservati in frigorifero, vanno trasfusi appena arrivano e comunque non oltre le 3 ore dalla consegna del Servizio Trasfusionale.

È importante effettuare l'ispezione delle unità per evidenziare la presenza di eventuali anomalie, in considerazione dell'elevato rischio di contaminazione batterica.

I CP devono essere trasfusi utilizzando dispositivi di infusione con filtri da 170μ ; l'infusore non può essere utilizzato per somministrare altri emocomponenti, medicinali, nutrizione parenterale, soluzioni che possono causare aggregazione piastrinica.

Dovendo utilizzare, come in realtà accade nella pratica quotidiana, gli stessi cateteri centrali, questi devono essere abbondantemente "lavati" con soluzione fisiologica prima dell'innesto con l'infusore dei CP.

La durata della trasfusione di una dose terapeutica è di circa 45 – 60 minuti nel paziente adulto, mentre nel paziente pediatrico è consigliabile somministrare 20-30 ml/Kg/h.

La trasfusione deve essere completata in 2 ore al massimo.

Qualora non trasfusi, i CP devono essere rapidamente restituiti al Servizio Trasfusionale.

Come per tutte le procedure trasfusionali la trasfusione di piastrine deve avvenire a seguito di un'informazione corretta ed esaustiva sui possibili rischi e benefici attesi.

BIBLIOGRAFIA

- *British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Use of Platelet Transfusions. Br J Haematol 2003, 122: 10-23.*
- *Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003. www.bundesärztekammer.de*
- *Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No R (95) 15. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe Press; 2004.*
- *Stainsby D., McLennan S., Hamilton P.J., Management of massive blood loss: a template guideline. British Journal of Anaesthesia 2000, 85: 487-491*
- *Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. Thromb Haemost 2005; 94: 1213-8*
- *Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G. for the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; 337: 1870.*
- *Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guideline. Transfus Med Rev 2007, 21:118-33*
- *Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an update report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Anesthesiology 2006; 105: 198-208*
- *Van der Linden P. Transfusion strategy. Eur J Anaesth 2001; 18:495-8*
- *Consiglio D'Europa, Comitato dei Ministri. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 13 rd edition R (95) 15. January 2007*
- *Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. Transfusion Clin Biol 2005; 12: 5-10*
- *Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. Transfus Med Rev 2002; 16: 187-99.*
- *Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC reduced cellular blood components. Transfusion, 2001; 41: 1310*

- Istituto Superiore di Sanità, *Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Rapporti ISTISAN 04/10.*
- Yarranton H, Cohen H, Pavord SR, et al: *Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. Br. J Haematol 2003; 121:778-785.*
- Timmouth AT, Freedman J: *Prophylactic Platelet Transfusions: Which Dose Is the Best Dose? A Review of the Literature. Transf Med Reviews 2003;17:181-193*
- Heal MH, Blumberg N: *Optimizing platelet transfusion therapy. Blood Reviews 2004; 18: 149-65 Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF: Platelet transfusion prophylaxis for patient with haematological malignancies: where to now? Br J Haematol 2005; 131: 588-95*
- Schiffer AC, Anderson KC, Bennett CL, et al: *Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19: 1519-38 Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold : a prospective analysis. Leuk Lymphoma 2001; 41:67-76*
- Rehulla P. *Platelet transfusion trigger in difficult patients. Transf Clin Biol 2001; 8: 249-54 Wandt H, Schaefer-eckart K, Frank M, et al. A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 387-92*
- *AABB Technical Manual 15th Edition, 2005*
- Slichter Sj, Davis K, Enright H, et al. *Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. Blood 2005; 105: 4106-14 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). Standard di Medicina Trasfusionale 1st Edition, September 2007. Edizioni SIMTI, Italy*

PLASMA FRESCO CONGELATO (PFC)

Definizione, Produzione e Standard Qualitativi dei Vari Tipi di Plasma

Ogni unità contiene il plasma fresco congelato (PFC) 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 700 ml e quelle da multicomponent 450 ml di plasma.

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 è ridotto ma non trascurabile.

INDICAZIONI:

INDICAZIONI APPROPRIATE	LINEE GUIDA E DOSAGGI (1 U= 260 ml \pm 10%)
<p><u>Trasfusione massiva (perdita emorragica >100 ml/min):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• dopo trasfusione di almeno 4 EC• con INR del PT e/o ratio dell'aPTT <1.5	<p>Trasfusione rapida (almeno 30 ml/min) di PFC a dosi di 10-15 ml/kg (circa 1000 ml nell'adulto):</p> <ul style="list-style-type: none">• da eseguire sistematicamente controlli di laboratorio per verificare l'efficacia del trattamento con plasma.• L'uso di PFC sulla base di schemi predefiniti ("on a formula basis"; per es.: una unità di plasma per ogni unità di eritrociti) è in genere inefficace
<p><u>Malattie epatiche:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Coagulopatia complessa con emorragia o rischio emorragico o prima di un intervento• Prevenzione di una emorragia in insufficienza epatica con prognosi favorevole	<p><u>Dosi singole di PFC di 10-20 ml/kg, se non presenti i rischi di sovraccarico del circolo (particolarmente elevati nelle malattie epatiche)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Eseguire sistematicamente controlli di laboratorio immediatamente post-infusione,

<ul style="list-style-type: none"> • Coagulazione intravascolare disseminata (CID) • 	<p>per verificare l'efficacia del trattamento con plasma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nella CID, se necessario, somministrare anche antitrombina e antifibrinolitici
<p><u>Porpora trombotica trombocitopenica e malattia uremico-emolitica</u></p>	<p><u>Scambio, mediante plasmaferesi, di un volume plasmatico di 40-60 ml/kg, giornalmente finché la conta piastrinica è $>100 \times 10^9/L$.</u> Singole unità di PFC</p>
	<p><u>Scambio, mediante plasmaferesi, di un volume plasmatico di 40-60 ml/kg, giornalmente finché la conta piastrinica è $>100 \times 10^9/L$.</u> Singole unità di PFC sono meno efficaci rispetto alla plasmaferesi e vanno limitate al trattamento della porpora trombotica trombocitopenia cronica, a dosaggi di almeno 10 ml/kg peso corporeo ogni 1, 2 o 3 settimane.</p>
<p><u>Exsanguinotrasfusione in neonati con emolisi severa o iperbilirubinemia</u></p>	<p><u>Scambio ematico con globuli rossi concentrati irradiati e PFC.</u> Il volume di sangue scambiato viene deciso in base al quadro clinico (in genere fino al doppio del volume ematico del bambino).</p>

INDICAZIONI INAPPROPRIATE:

- **Espansione del volume ematico;**
 - **Correzione di una ipoproteinemia;**
 - **Correzione di un immunodeficit;**
 - **Nutrizione parenterale;**
 - **Sostituzione di fattori della coagulazione senza grave rischio emorragico;**
 - **Al posto di concentrati di complesso protrombinico per l'interruzione della terapia anticoagulante orale**
-

Il PFC NON VIENE MAI IRRADIATO: la conservazione a -30° assicura l'inattivazione dei leucociti. Prima di intraprendere la trasfusione di PFC accertarsi che il paziente non abbia una carenza assoluta di IgA. In tal caso la trasfusione è proscritta

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 Injury):** è 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 "non cardiogeno". La sintomatologia comprende:

- Dispnea con cianosi
- Ipossia
- Tachicardia
- Ipotensione arteriosa
- Edema polmonare bilaterale non cardiogeno
- Espettorato roseo in alcuni casi
- Febbre (incremento 1-2°C)

La sintomatologia è in diretto rapporto con l'accumularsi di liquido nel tessuto 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 è 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 tuttavia 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 PFC- 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 venga 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.

BIBLIOGRAFIA (TRALI)

- Reali G. *TRALI. La trasfusione del sangue. Settembre-Ottobre 2002*; 47: 453-456.
- Shander A, Popovsky MA. *Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. Chest 2005*; 128 (3 Suppl 2): 598S-604S.
- Webert KE, Blajchman MA. *Transfusion-related acute lung injury. Transfus Med Rev 2003*; 17: 252-62. Urbaniak SJ. *Transfusion related acute lung injury (TRALI). Br J Haematol. 2005*; 130: 463-4; author reply 464. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. *Transfusion-related acute lung injury: a review. Chest 2004*; 126: 249-58.
- Sazama R. *Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. Transfusion, 1990*; 30: 583. Sarteschi LM, Florito R. *Chirurgia senza sangue: le ragioni di una ricerca. ALR 2004*; 13: 97-106. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. *TRALI Consensus Panel. Transfus Med Rev. 2005*; 19: 2-31.
- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L et al. *Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood 2003*; 101: 454-62.
- Ririe DG, Lantz PE, Glazier SS, Argenta LC. *Transfusion-related acute lung injury in an infant during craniofacial surgery. Anesth Analg. 2005*; 101: 1003-6.
- Noble DW. *Hypoxia following surgery – an unnecessary cause of morbidity and mortality? Minerva Anestesiologica 2003*; 69: 447-50.
- Boshkov LK. *Transfusion-related acute lung injury and the ICU. Crit Care Clin. 2005*; 21: 479-95. Muller JY. *TRALI: from diagnosis to prevention. Transfus Clin Biol. 2005*; 12: 95-102.
- Venet C, Zeni F, Bertrand JC, Page D, Gery P, Laporte S, et al. *Fattori prognostici nell'ARDS: analisi multivariata retrospettiva comprendente il decubito prono nella strategia di trattamento. Intensive Care Medicine 2004*; 12: 27-33 ed. italiana.
- Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R. *Medicina basata sull'evidenza nella terapia della ARDS. Intensive Care medicine 2002*; 10: 95-106 ed. italiana.
- Djalali AG, Moore KA, Kelly E. *Report of a patient with severe transfusion-related acute lung injury after multiple transfusions, resuscitated with albumin. Resuscitation 2005*; 66: 225-30.
- Muller JY. *TRALI. Transfus Clin Biol. 2005*; 12: 230-5.
- Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. *The radiologic distinction of cardiogenic and non cardiogenic edema. Am J Roentgen 1985*; 144: 879.
- Goldsmith WW, Pandharipande PP. *Transfusion-related acute lung injury - does the anaesthesiologist need to worry about this? J Clin Anesth. 2005*; 17: 366-8.

- Rajan GR. Severe transfusion-related acute lung injury in the intensive care unit secondary to transfusion of fresh frozen plasma.
- *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 400-2.
- Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang.* 2005; 89: 1-10.
- Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR et al. Transfusion-related acute lung injury. Report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002; 287: 1968.
- Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion-related acute lung injury: femme fatale? *Transfusion* 2001; 41: 312-5.
- Palfi M, Berg S, Erneruldh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donor dangerous? *Transfusion* 2001; 41: 317.
- Finlay HE, Cassoria L, Feiner J, Toy P. Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol.* 2005; 124: 1-9.
- Lydaki E, Bolonaki E, Nikoloudi E, Chalkiadakis E, Iniotaki-theodoraki A. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury (TRALI). A case report. *Transfus Apher Sci.* 2005; 33: 107-11.
- Teague G, Hughes A, Gaylard D. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 124-7.
- Brandler L, Reil A, Bux J, Taleghani BM, Regli B, Takala J. Severe transfusion-related acute lung injury. *Anesth Analg* 2005; 101: 499-501.
- Gajic O, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 766-70.
- The Acute respiratory Distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1301-1308.
- Kram R, Loer SA. Transfusion-related acute lung injury: lack of recognition because of unawareness of this complication? *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22: 369-72.
- Tsalis K, Ganidou M, Blouhos K, Vasiliadis K, Betsis D. Transfusion-related acute lung injury. A life-threatening transfusion reaction. *Med Sci Monit.* 2005; 11: 19-22.
- Ali SI, Ibrahim RC, Joseph L. Transfusion related acute lung injury. *J Pak Med Assoc.* 2005; 55: 30.

BIBLIOGRAFIA

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications, méthode général et recommandations. *Transf Clin et Biol* 2002; 9:322-332.
- British Committee for Standards in Haematology. *bjh* 2004; 126:11-28.
- Practical guidelines for the clinical use of plasma *Thromb Res* 2002; 95:53-57.
- NIH-Consensus conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985; 253:551-553.
- Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Gefrorenes Frischplasma. In: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Revision 2003). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2003.

EMOCOMPONENTI AUTOLOGHI PER USO TOPICO

Le nuove tecniche autotrasfusionali si pongono l'obiettivo di ridurre l'uso della terapia trasfusionale limitando le perdite ematiche perioperatorie; nell'ultimo decennio sono state sviluppate metodiche per la produzione di componenti emostatici ottenuti dal frazionamento del sangue intero, per un uso non trasfusionale, ma solamente topico.

Si tratta di:

- **la colla di fibrina:** è costituita da fibrinogeno che viene attivato al momento dell'uso con l'aggiunta di trombina in presenza di ioni calcio. Il procedimento simula l'ultimo passaggio della cascata coagulativa, portando alla formazione di monomeri di fibrina stabilizzati dalla presenza del FXIII e di alcune glicoproteine (fibronectina, FvW, vitronectina e collagene); questo legame consente l'adesione di fibroblasti, la ricpitelizzazione e la migrazione cellulare nelle aree in cui viene applicata. La colla di fibrina viene utilizzata come agente adesivo, emostatico e cicatrizzante: le più comuni applicazioni cliniche avvengono nel campo della chirurgia vascolare, toracica, addominale e maxillo-facciale.
- **il gel piastrinico:** si ottiene per attivazione in gel del concentrato piastrinico autologo con trombina e ioni calcio; il composto applicato sulla regione interessata rilascia numerosi fattori di crescita tissutali che contribuiscono alla guarigione delle ferite, alla neovascolarizzazione e alla proliferazione dei fibroblasti. Pertanto, viene utilizzato nell'ambito della fissazione di innesti cutanei e della ricostruzione di tessuti ossei e tendinei. I campi di applicazione sono la chirurgia ortopedica, maxillo-facciale, odontostomatologica, oculistica e la terapia delle ulcere cutanee croniche. Attualmente, nella nostra Azienda Ospedaliera il gel piastrinico viene prodotto e utilizzato in pazienti selezionati, nell'ambito di protocolli terapeutici concordati e condivisi tra clinico e specialista in Medicina Trasfusionale.

- **Il plasma ricco di piastrine (PRP):** deve avere concentrazione piastrinica pari a $1 \times 10^6/\mu\text{L} \pm 20\%$ e volume variabile secondo la tipologia di utilizzo. Può essere usato fresco o dopo congelamento (conservazione come plasma fresco congelato). In concomitanza alla produzione di concentrato piastrinico, può essere prodotta trombina quale componente accessorio del concentrato piastrinico.

B) GLI EMODERIVATI

1. INDICAZIONI ALL'USO DI ALBUMINA

Il limite di albuminemia accettato dalla letteratura per porre indicazione alla sua somministrazione è di 2.0-2.5 g/dL.

Indicazioni appropriate:

1. Ripristino volêmico in caso di inefficacia dell'uso di soluzioni colloidali e cristalloidi
2. Shock settico in fase iniziale
3. Ustioni estese, escluse le prime 24 ore
4. Preparazione circolazione extracorporea
5. Fase perioperatoria del trapianto d'organo
6. Ipoproteinemia dopo chirurgia maggiore
7. Paziente oncologico in chemioterapia con ipoalbuminemia
8. Plasmaferesi terapeutica

Indicazioni non appropriate:

1. A scopo nutritivo
2. Ipoalbuminemie croniche da perdita o da ridotta produzione, in assenza di edemi e/o ipotensione
3. Nelle prime 24 ore dopo un'ustione
4. Per accelerare la guarigione delle ferite
5. Per mobilizzare l'ascite

Situazioni cliniche particolari:

- Albumina nella cirrosi epatica: solo se il paziente è allergico a colloidali sintetici trova indicazione l'albumina, altrimenti vanno usati i colloidali sintetici nella quantità di 150 mL per ogni litro di ascite rimossa. Se il volume rimosso è maggiore di 5 litri, la somministrazione di albumina è indicata per prevenire complicanze circolatorie. Nella sindrome epato-renale è dimostrata l'efficacia della somministrazione di albumina se associata a terapia con octreotide e mitrodina o analoghi.

- Albumina in cardiocirurgia è utilizzata per correggere le seguenti situazioni:
 - l'emodiluzione legata al priming e al volume plasmatico del paziente
 - la denaturazione proteica dovuta ai costituenti della CEC
- Albumina in pediatria:
 - come liquido di mantenimento in soluzione elettrolitica nei neonati e lattanti
 - come rimpiazzo per perdite ematiche fino al 20% del volume ematico
 - come priming di ECMO o CEC pre-intervento di cardiocirurgia

2. INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON ANTITROMBINA

Indicazioni approvate:

Difetto congenito e acquisito di AT associato alle seguenti situazioni:

- 1) tromboembolia acuta
- 2) trombosi refrattaria a terapia standard
- 3) CID
- 4) gravidanza, parto, aborto
- 5) resistenza alla terapia eparinica
- 6) neonati con difetto congenito
- 7) profilassi perioperatoria

Indicazioni non approvate:

- 1) neonati figli di madri con difetto di AT
- 2) prevenzione trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto di fegato
- 3) insufficienza epatica con CID
- 4) profilassi durante terapia con L-asparaginasi

Dose 30-50 UI/Kg

3. TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE UMANE

Sono disponibili due tipi di preparati:

a) **Ig umane standard per uso generico**, a somministrazione im o ev., sono utilizzate nella terapia dei difetti immunologici anticorpali alla dose di 100 mg/kg/mese.

Effetti collaterali: in sede di iniezione (flogosi locale, irritazione del nervo sciatico); sono state descritte rare reazioni anafilattiche.

b) **Ig specifiche ad alto titolo** (im o ev), con titolo anticorpale noto contro agenti infettivi/antigeni specifici. Sono disponibili preparati a somministrazione im per la profilassi di epatite da HBV, varicella, rabbia, tetano, oltre che preparati anti-Rh(D) per soggetti D- negativi, soprattutto nel caso di donne gravide, esposti a sensibilizzazione con eritrociti D- positivi.

CMV-IVIG è utilizzato nel post-trapianto come profilassi delle infezioni da CMV; VRS-IVIG è utilizzato nei bambini ad alto rischio infettivo per virus respiratorio sinciziale, di età inferiore ai 2 anni, con cardiopneumopatie croniche; Rh(D)-IVIG è utilizzato nella trombocitopenia immunologica in soggetti D-positivi.

Uso delle IVIG ad alte dosi come terapia immunomodulante

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

Efficacia comprovata (dimostrata da studi controllati)

- S. di Kawasaki
- Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI)
- S. di Guillain-Barré
- Dermatomiosite
- Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante

Efficacia probabile (sostenuta da alcuni "case reports" o da studi non controllati)

- Porpora trombocitopenica neonatale
- Porpora trombocitopenica post-infettiva
- Neutropenia immunologica
- Anemia emolitica autoimmune
- Miastenia gravis
- Neuropatia motoria multifocale

Per altre patologie non sono ancora disponibili risultati definitivi.

Caratteristiche: le immunoglobuline sono preparate da pool di oltre 15.000 donatori negativi per esami di legge e contengono oltre il 95% di IgG monomeriche, IgA e IgM; hanno bassissimo rischio di anafilassi grave.

Si segnala, comunque, tra gli effetti collaterali delle immunoglobuline la possibilità di reazione anafilattica soprattutto se somministrate a soggetti con deficit congenito di IgA. Come per tutti i prodotti di origine umana, è necessario il consenso informato del paziente (D.M. 25.01.2001 art. 12) e la registrazione dei lotti somministrati.

4. ERITROPOIETINA

L'impiego di eritropoietina umana ricombinante (r-HuEPO) può ottimizzare l'efficacia del predeposito di sangue autologo per la sua proprietà di accelerare e incrementare la produzione di nuovi eritrociti. La somministrazione di 100-150 U/kg di EPO due volte la settimana per via sottocutanea, in presenza di valori normali di sideremia, e la contemporanea somministrazione di terapia marziale 100 mg ev due volte la settimana, può consentire di recuperare 10 g/L di Hb la settimana.

Con l'uso combinato di questi farmaci anche bassi valori di Hb (< 110g/L) non rappresentano più una controindicazione assoluta al predeposito, se si ha il tempo di correggere l'anemia. Tuttavia, dato il costo attuale dell'EPO e l'impegno organizzativo, i pazienti da trattare devono essere accuratamente selezionati.

Altre indicazioni all'uso dell'eritropoietina sono:

- il trattamento dell'anemia associata a insufficienza renale cronica in pazienti adulti in dialisi
- il trattamento dell'anemia grave in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora in dialisi
- il trattamento dell'anemia in pazienti oncologici adulti in chemioterapia

5. FATTORE VII ATTIVATO RICOMBINANTE

Il fattore VII attivato ricombinante (r-FVIIa) è un agente emostatico somministrabile per via endovenosa che agisce nel sito di sanguinamento inducendo la formazione del coagulo.

È utilizzato nei pazienti emofilici che hanno sviluppato anticorpi con attività inibitoria.

Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia di tale prodotto anche in pazienti privi di difetti congeniti della coagulazione nell'arrestare le gravi emorragie e riducendo il consumo di emocomponenti.

6. CONCENTRATO DI PROTEINA C

È ottenuto da plasma umano purificato. È indicato nella porpora fulminante e nella necrosi cutanea indotta dai cumarinici in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. È inoltre indicato per la profilassi a breve termine in pazienti con grave deficit congenito di proteina C, in presenza di una o più delle seguenti condizioni:

- imminente intervento chirurgico o manovra invasiva
- all'inizio di terapia a base di cumarinici
- nei casi in cui la terapia a base di cumarinici non sia sufficiente o non sia possibile. Il dosaggio iniziale deve essere tale da raggiungere un'attività della proteina C del 100%, pertanto si raccomanda di iniziare con una dose di 60-80 UI/kg e poi aggiustato secondo il singolo caso in base alla misurazione dell'attività

Si segnalano rari casi di reazioni allergiche al prodotto e di sviluppo di anticorpi inibenti la proteina C.

7. CONCENTRATO DI PROTEINA C ATTIVATA

Si tratta della versione ricombinante della proteina endogena prodotta da una linea cellulare umana stabilizzata.

Il farmaco è indicato per pazienti adulti con sepsi grave associata a due o più insufficienze d'organo in aggiunta alla terapia standard.

Il dosaggio consigliato è di 24 µg/kg/h in infusione endovenosa continua per una durata complessiva di 96 ore. Potenzialmente aumenta il rischio di sanguinamento pertanto è controindicato nelle seguenti situazioni:

- sanguinamento attivo
- paziente con patologie intracraniche
- concomitante terapia eparinica
- accertata diatesi emorragica (ad eccezione della coagulopatia acuta correlata alla sepsi)
- malattia epatica cronica grave
- conta piastrinica < 30.000

**8. INDICAZIONI E DOSAGGIO DI IMMUNOGLOBULINE
ASPECIFICHE e.v. - PAZIENTE IN ETÀ ADULTA**

Indicazione	Dose indicata	Frequenza indicata	Dose assegnata	Frequenza
Terapia sostitutiva nella immunodeficienza primaria	-iniziale: 0,4-0,8 g/Kg -successive: 0,2-0,8	Ogni 2-4 settimane	iniziale 0,4 g/Kg, poi 0,2	Ogni 4 settimane
Terapia sostitutiva nella immunodeficienza secondaria	0,2 - 0,4 g/Kg	Ogni 3-4 settimane	0,2 g/Kg	Ogni 4 settimane
Porpora trombocitopenica idiopatica-Piastrinopenia autoimmune	0,8 - 1 g/Kg	Il 1° giorno, possibilmente ripetuto entro 3° giorno	0,8 g/Kg Totale: 1,6 g/Kg	Il 1° e 2° giorno, <u>se nessuna risposta allo steroide</u>
Sindrome di Guillain-Barré	0,4 g/Kg/die	Per 3-7 giorni	0,4 g/Kg/die	Per 5 giorni
Mantenimento: <u>Non previsto</u>				
Neuropatia motoria multifocale	0,4 g/Kg/die x 5 gg o 2 g/Kg	Per 5 giorni consecutivi o 2-4 giorni	2 g/Kg Totali	
Mantenimento:			0,4 g/Kg	Ogni 30 gg
Polineuropatia infiammatoria cronica	0,4 g/Kg/die x 5 gg o 2 g/Kg	Per 5 giorni consecutivi o 2-4 giorni	2 g/Kg Totali	
Mantenimento:			0,4 g/Kg	Ogni 30 gg
Miastenia Gravis	0,4 g/Kg/die	Per 5 giorni consecutivi	2 g/Kg Totali	In 5 giorni, solo se in crisi miastenica
Mantenimento: <u>Non previsto</u>				
Trapianto di midollo:				Previo dosaggio Ig (solo se IgG <0,4g/L)
- infezioni e/o profilassi malattia da rigetto	0,3-0,4 g/Kg	Ogni settimana	0,3 g/Kg	
- deficit di Ig post-TMO	0,3-0,4 g/Kg	Ogni mese	0,3 g/Kg	

C) RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA TRASFUSIONALE NEONATALE

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Il neonato "critico" e il neonato di peso estremamente basso alla nascita (vedi Appendice 1) rappresentano una delle categorie di pazienti con fabbisogno trasfusionale più elevato. Per questo motivo, è di fondamentale importanza stabilire criteri trasfusionali appropriati. I contributi scientifici riguardanti la medicina trasfusionale in epoca neonatale derivano soprattutto da un consenso di opinioni più che da studi clinici controllati e la mancanza di una chiara evidenza scientifica rende difficile, pertanto, formulare delle raccomandazioni precise. Tale difficoltà è aumentata, inoltre, dal fatto che la medicina trasfusionale neonatale è una disciplina in continua evoluzione. Queste Raccomandazioni, che rappresentano l'opinione degli Autori e che includono dati basati sull'evidenza, quando esistenti, sono state formulate per facilitare una pratica trasfusionale uniforme. La loro elaborazione non vuole fornire indicazioni assolute, ma vuole essere una "guida" che garantisca comunque ai singoli operatori una libertà decisionale nelle diverse situazioni cliniche. In questo documento vengono presi in considerazione i test pretrasfusionali, le indicazioni alle trasfusioni, le caratteristiche degli emocomponenti e le modalità di somministrazione (per i dettagli sul livello di evidenza e sul grado di raccomandazione, vedi l'Appendice 2).

1 Criteri generali

1.1 Donatore

La scelta del donatore può contribuire a ridurre il rischio di trasmissione di malattie infettive; è raccomandato, pertanto, di utilizzare emocomponenti ottenuti da donatori periodici, come peraltro definito dalle disposizioni di legge vigenti in Italia.

1.2 Leucodeplezione

L'utilizzo di emocomponenti leucodepleti offre i seguenti vantaggi:

- prevenzione di reazioni febbrili non-emolitiche,
- riduzione del rischio di allo-immunizzazione nei confronti di antigeni HLA,
- riduzione del rischio di trasmissione di infezione da citomegalovirus (CMV).

Pertanto, tutti gli emocomponenti cellulari utilizzati in epoca neonatale, tranne i granulociti, devono essere leucodepleti ($<1 \times 10^6$ /unità) preferibilmente alla raccolta (prestorage) o, comunque, entro le 72 ore dalla stessa

(Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

1.3 Profilassi dell'infezione da Citomegalovirus

I soggetti a maggior rischio di infezione tramite trasfusione sono: il feto, il neonato con peso alla nascita ≤ 1.500 g e/o con età gestazionale (EG) ≤ 30 settimane (indipendentemente dalla sierologia materna), neonati con immunodeficienza congenita o acquisita oppure che ricevono cellule staminali. È raccomandato, pertanto, utilizzare emocomponenti CMV-safe nelle situazioni specificate di seguito:

- Trasfusione intrauterina (TIU) di globuli rossi (GR) e piastrine (PLT).
- Neonati con peso alla nascita ≤ 1.500 g e/o EG ≤ 30 settimane.
- Neonati con immunodeficienza congenita o acquisita.
- Riceventi o candidati sieronegativi di allo-trapianto.
- Donne in gravidanza.

Possono essere considerati CMV-safe gli emocomponenti ottenuti da donatori CMV negativi o con un residuo di leucociti $<5 \times 10^6$ /unità. Pertanto, gli emocomponenti leucodepleti ($<1 \times 10^6$ /unità) sono da considerarsi CMV-safe (Livello di evidenza IIb, grado di raccomandazione B).

Comunque, né la singola procedura né la combinazione delle due sono in grado di azzerare il rischio di trasmissione dell'infezione da CMV, per la possibilità di casi occasionali di viremia nello stadio iniziale dell'infezione. Al momento la legislazione non prevede la ricerca del CMV sui donatori di emocomponenti.

Il plasma fresco congelato (PFC) non trasmette l'infezione da CMV e può essere somministrato senza riguardo alla sierologia del donatore. L'acquisizione passiva

degli anticorpi può determinare risultati falsamente positivi, dando luogo a una pseudo-sieroconversione del paziente.

1.4 Profilassi della Graft-versus-Host Disease

Al fine di prevenire la Graft-versus-Host Disease (GvHD) è necessario irradiare GR e PLT (non necessita di irradiazione il PFC) nelle situazioni sottoelencate (Livello di evidenza III, grado di raccomandazione B).

- Trasfusione intrauterina (TIU) di GR e PLT.
- Trasfusione di GR e PLT (anche ET) dopo TIU.
- Trasfusione di GR e PLT in neonati con peso alla nascita $\leq 1.500\text{g}$ e/o EG ≤ 30 settimane.
- Donazione da parente di I e II grado, o HLA simile.
- Neonati con immunodeficienza congenita o acquisita.
- Riceventi di trapianto di midollo osseo o di cellule staminali periferiche.

(*Il ricorso a donazione da parente, non essendo prevista dalla legge, deve essere un'evenienza eccezionale.).

Gli emocomponenti devono essere irradiati con una dose che varia da 25 a 50 Gray (2.500-5.000 rad). L'irradiazione delle emazie deve avvenire entro 14 giorni dalla raccolta; una volta irradiati, i GR vanno trasfusi entro 14 giorni dalla irradiazione.

L'irradiazione non modifica la scadenza dei concentrati piastrinici. In caso di TIU o trasfusione di grandi volumi (ET), gli emocomponenti devono essere irradiati entro 5 giorni dalla raccolta e utilizzati entro 24 ore dal momento dell'irradiazione.

In caso di trasfusione di piccoli volumi, può essere opportuno irradiare la sola frazione destinata alla trasfusione (al bisogno) piuttosto che l'intera unità (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

Per garantire un supporto trasfusionale ottimale, conviene attuare un rapido turn-over delle unità irradiate, riservando ai neonati, per quanto possibile, le unità più fresche e irradiate da minor tempo (meglio se nello stesso giorno dell'utilizzo). I concentrati granulocitari devono essere sempre irradiati e trasfusi il prima possibile (Livello di evidenza III, grado di raccomandazione B).

2 Test pre-trasfusionali

2.1 Test pre-trasfusionali per neonati e lattanti con meno di quattro mesi di età I test iniziali devono comprendere quanto precisato di seguito.

Per quanto riguarda la madre:

- Determinazione di gruppo ABO/Rh;
- ricerca di anticorpi irregolari antieritrocitari con test indiretto all'antiglobulina (TIA).

Per quanto riguarda il neonato/lattante:

- determinazione di gruppo ABO/Rh (quando possibile, da confermare su un secondo campione);
- test diretto all'antiglobulina (TDA) e, se positivo, eluizione ed identificazione dell'anticorpo eluito;
- ricerca nel siero neonatale di anticorpi irregolari antieritrocitari, quando non è disponibile il campione di sangue materno.

Quando il neonato/lattante deve essere sottoposto a ripetute trasfusioni di piccoli volumi di emazie concentrate (EC) e gli esiti del TDA e della ricerca di anticorpi irregolari sono negativi, la ripetizione dei test suddetti può essere omessa fino al compimento dei quattro mesi di vita del bambino e l'assegnazione delle unità può avvenire senza ulteriori indagini. Infatti, raramente i neonati e i bambini di età <4 mesi di vita sono in grado di produrre anticorpi irregolari anti-emazie: ciò può avvenire quando siano sottoposti a ripetute trasfusioni di considerevoli quantità di sangue (Livello di evidenza IIb, grado di raccomandazione B).

2.2 Prove crociate

Le prove crociate (con test indiretto all'antiglobulina) utilizzando siero/plasma della madre e/o del neonato/lattante, sono necessarie, per ogni unità di emocomponente assegnata a partire dalla prima, precedentemente a una trasfusione di EC o di sangue intero in tutti i casi in cui il TDA o la ricerca degli anticorpi irregolari siano positivi (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

È raccomandato l'uso del siero/plasma materno. Esclusivamente in sua mancanza, la prova crociata può essere condotta con il solo siero/plasma del neonato/lattante ed, eventualmente, con l'eluato ottenuto dalle sue emazie.

La prova crociata è, comunque, consigliabile in caso di trasfusioni multiple e/o di considerevoli quantità di sangue per ogni richiesta successiva alla prima, anche quando il TDA o la ricerca degli anticorpi irregolari erano inizialmente negativi. In questo caso, deve essere utilizzato il siero/plasma del neonato/lattante.

2.3 Particolari precauzioni e considerazioni

La trasfusione nel neonato e nel lattante non prescinde dal far uso di tutte le possibili precauzioni atte ad evitare, come per l'adulto, errori grossolani (scambi di campioni, errori di etichettatura, errori di identificazione delle unità o del ricevente e simili), che comportano gravi e inevitabili conseguenze. D'altra parte, errori di tipizzazione gruppo ematica possono derivare dalla scarsa espressività degli antigeni eritrocitari sulle emazie del neonato o dalla presenza di anticorpi di origine materna in grado di mascherare gli antigeni corrispondenti. In particolare, i campioni ottenuti dal cordone possono essere inquinati da sangue materno.

3 Trasfusione intrauterina

3.1 Indicazioni

La Trasfusione Intrauterina TIU viene praticata soltanto in Centri di Medicina Materno-Fetale specializzati.

La TIU con globuli rossi è indicata per correggere l'anemia fetale secondaria ad alloimmunizzazione nei confronti di antigeni gruppo ematici presenti sugli eritrociti fetali (gli antigeni più frequentemente coinvolti sono Rh-D, seguito da Rh-c e da K); meno comunemente viene impiegata in corso di infezione fetale da Parvovirus B19.

La TIU con concentrato di piastrine è indicata per correggere la trombocitopenia fetale, secondaria ad alloimmunizzazione verso antigeni specifici delle piastrine o HPA (Human Platelet Antigens)

Gli obiettivi della TIU con EC sono due:

- (a) prevenire o trattare l'idrope fetale prima della nascita,
- (b) permettere alla gravidanza di raggiungere un'epoca gestazionale che consenta al neonato la maggiore probabilità di sopravvivenza. La TIU può essere effettuata attraverso due tecniche: la trasfusione intravascolare o la trasfusione intraperitoneale.

Trasfusione intravascolare (TIV): le emazie concentrate vengono infuse attraverso la vena ombelicale; per i limiti tecnici della funicolocentesi, la prima trasfusione non potrà avvenire prima di 20-22 settimane di gestazione.

Trasfusione Intraperitoneale (TIP). Le emazie vengono infuse nella cavità peritoneale del feto e riassorbite lentamente in circolo; pertanto, la correzione dell'anemia è più graduale e tardiva (utilizzata attualmente in caso di insuccesso della tecnica precedente o in epoche gestazionali precoci).

Il rischio di interruzione di gravidanza è significativo (5%). L'obiettivo finale della TIU è quello di correggere l'anemia, raggiungendo un ematocrito finale tra 40% e 50%, in modo tale da prolungare al massimo gli intervalli tra le trasfusioni successive e rendere il programma trasfusionale intrauterino meno invasivo. Questo è possibile per i feti con anemia severa ma in assenza di ascite, in cui la trasfusione di EC rende attuabile la correzione dell'anemia senza determinare un eccessivo sovraccarico di volume.

Considerando che ci si attende approssimativamente una riduzione di ematocrito giornaliera di un punto percentuale, la procedura andrà ripetuta a intervalli di circa 2-3 settimane.

Nel caso di anemie fetali estreme, generalmente associate alla presenza di idrope fetale, l'ematocrito post-trasfusione non deve superare lo 25% e, comunque, non deve superare di 4 volte l'ematocrito iniziale, per permettere al sistema cardiovascolare fetale di compensare il cambiamento acuto della viscosità ematica. Solo con una seconda trasfusione ripetuta, a distanza di qualche giorno, si potrà eseguire una correzione completa dell'anemia fetale.

3.2 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure per la

TIU 3.2.1 Emazie concentrate

Debbono essere:

- gruppo O e Rh (D) negativo in caso di Malattia Emolitica Feto-Neonatale (MEFN) anti-D; è comunque, possibile utilizzare emazie omogruppo quando è noto il gruppo sanguigno del feto e non vi è incompatibilità ABO/Rh col la madre;

- compatibili con il siero materno e, quindi, prive dell'antigene verso cui la madre ha prodotto alloanticorpi;
- possibilmente lavate con fisiologica;
- preparate entro 5 giorni dalla raccolta;
- leucodeplete;
- CMV-safe;
- irradiate;
- ematocrito compreso fra 75% e 85%.

Il volume da trasfondere è 10-20 ml /Kg oppure può essere calcolato con le seguenti formule:

$$1) \frac{\text{ml di GRC} = \text{Peso (Kg)} \times \text{VOLUME EMATICO (preferire 100-150 ml/Kg)} \times (\text{Hct desiderato} - \text{Hct attuale})}{\text{Hct della sacca}}$$

(Hct desiderato, Hct fetale)

$$2) \frac{\text{ml di GRC}}{\text{Hct unità EC} - \text{Hct desiderato}} \times \text{volume ematico fetoplacentare}$$

(Hct unità EC, Hct desiderato)

La trasfusione va eseguita in 3-4 ore (non più di 4 ore) e comunque non deve superare la velocità di 5 ml/Kg/h.

3.2.2 Concentrato di Piastrine

Nel caso di trombocitopenia allo immune devono essere ricercate, nel più breve tempo possibile, piastrine compatibili.

Il prodotto dovrà avere le seguenti caratteristiche:

- piastrine prive dell'antigene HPA verso cui la madre ha prodotto specifici anticorpi: in mancanza di donatori tipizzati per i principali antigeni HPA, possono essere impiegate le piastrine materne, ottenute per aferesi, lavate e irradiate;
- rispettare, se possibile, la compatibilità ABO ed Rh (in caso contrario, assicurarsi che vi sia un basso titolo di agglutinine naturali o lavare il concentrato);

- preferibilmente ottenute per aferesi;
- leucodeplete;
- CMV-safe;
- irradiate;
- concentrate fino ad una resa di almeno $2 \times 10^{12}/L$.

Il volume da trasfondere è 10-20 ml /Kg in 1 ora.

4 Trasfusioni in epoca neonatale

4.1 Exsanguino-trasfusione e trasfusione di grandi volumi

4.1.1 Indicazioni e scopo

L'exsanguino-trasfusione (ET) con EC può essere utilizzata per trattare l'anemia grave alla nascita, particolarmente se associata a scompenso cardiaco congestizio (anemia da MEFN; anemia post-emorragica fetto-materna cronica o fetto-fetale). Questi casi sono contraddistinti dall'aumento della Pressione Venosa Centrale (PVC).

L'ET con sangue intero "ricostituito" è indicata per il trattamento dell'iperbilirubinemia grave.

In caso di MEFN, lo scopo è di rimuovere sia gli anticorpi adesi ai globuli rossi sia l'eccesso di bilirubina.

Altre indicazioni controverse, quali malattie metaboliche, setticemia e coagulopatia intravasale disseminata (CID), rimangono indicazioni secondarie, in quanto non sono state ancora sottoposte a valutazione clinica adeguata. L'ET è una procedura particolare, gravata dal rischio di effetti collaterali gravi; deve essere, pertanto, effettuata solamente da personale esperto.

- Nel trattamento dell'anemia severa ($Hb < 8g/dL$), già presente alla nascita, associata a scompenso cardiaco congestizio viene impiegata la tecnica dell'"ET parziale", utilizzando EC con $Hct \approx 0,80$ (volume di EC = $25-80 mL/kg$ fino ad ottenere un'Hb "centrale" di circa $12g/dL$). Se la PVC è elevata, effettuare uno "scambio-deficit"

(sottrarre 15-20mL e trasfondere 10mL), fino a normalizzazione della PVC; poi procedere 10mL vs 10mL.

- Nella MEFN grave non associata a scompenso cardiaco può essere impiegata l'ET con sangue "ricostituito" (Hct \approx 50%) a doppio volume, per correggere contemporaneamente l'anemia e rimuovere gli alloanticorpi.
- Nel trattamento dell'iperbilirubinemia è indicato uno scambio doppio volume (160-200mL/kg) con "sangue intero ricostituito".

4.1.2 Principi

Il componente più indicato per l'ET (non parziale) sembra essere il sangue intero ricostituito, composto da globuli rossi concentrati e filtrati, risospesi in plasma fresco congelato, preferibilmente "safe" (ovvero inattivato o quarantato) con un Hct compreso fra 0,50-0,60 (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

Il sangue in toto (non ricostituito) presenta numerosi inconvenienti (ematocrito basso, assenza dei fattori della coagulazione) e il suo uso è da proscrivere.

La procedura di scambio a mono-volume (80-90mL/kg) generalmente rimuove il 75% dei globuli rossi, mentre lo scambio a doppio-volume (160-200mL/kg) ne rimuove il 90%.

Lo scambio a doppio volume può rimuovere circa il 50% della bilirubina intravascolare pre-ET; a circa quattro ore dalla procedura, si può verificare un rebound del 60% circa.

Nel caso in cui si eseguano trasfusioni di grandi volumi (superiori a 20mL/kg) non sono trascurabili gli effetti della conservazione sul sangue: rilascio del potassio intracellulare, riduzione della concentrazione di 2,3-DPG e tossicità da additivi.

È raccomandato, pertanto, in queste situazioni, utilizzare sangue fresco, ovvero sangue con meno di 5 giorni dalla raccolta, e sottoposto ad opportune lavorazioni. In caso non sia possibile avere a disposizione sangue con meno di 5 giorni, si possono utilizzare prodotti più vecchi, previo lavaggio per allontanare i residui della conservazione.

È necessario controllare, a metà o alla fine della procedura, il numero delle piastrine per il possibile effetto wash-out. Inoltre, va somministrato calcio gluconato per neutralizzare l'anticoagulante (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

4.1.3 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure

4.1.3.1 Sangue intero ricostituito

Si ottiene per ricostituzione con EC e PFC. Tale procedura deve essere effettuata soltanto nei Servizi Trasfusionali, utilizzando formule predisposte per ottenere l'Hct desiderato. Le emazie utilizzate devono essere:

- a) omogruppo
- b) di gruppo ABO/Rh compatibile con il neonato e con il plasma materno.

In particolare:

- Rh (D) negativo nella MEN Rh(D);
- di gruppo O nella MEN ABO;
- prive degli antigeni verso cui sono diretti eventuali anticorpi irregolari (MEFN da anti-c, anti-K ecc) identificati nel siero/plasma materno o del neonato;
- fresche (meno di 5 giorni dalla raccolta);
- private dell'eventuale additivo aggiunto e del conservante, prima della ricostituzione;
- CMV-safe (se indicato);
- leucodeplete;
- riscaldate a 37°C.

Per quanto riguarda il plasma:

- quando è possibile utilizzare sangue omogruppo è preferibile utilizzare il plasma (conservato congelato) proveniente dall'unità di sangue intero da cui è stato ottenuto il concentrato eritrocitario;
- oppure plasma di gruppo AB proveniente da altro donatore. Il prodotto finale ottenuto deve essere:
 - con ematocrito compreso tra 0,40 e 0,60;

- irradiato (se indicato);
- trasfuso entro 24 ore dalla produzione, se prodotto in circuito aperto e, comunque, entro 48 ore dall'irradiazione.

Il prodotto ha le stesse caratteristiche metaboliche ed emostatiche del sangue intero fresco, con l'eccezione di un numero scarso (o nullo) di piastrine. Se il neonato è piastrinopenico, dovrà essere trasfuso con concentrati piastrinici.

4.1.3.2 Sangue intero fresco

L'uso di sangue intero fresco non può essere, attualmente, contemplato.

Tutte le strutture trasfusionali, cui viene deputata una ET, sono in grado di utilizzare sangue "ricostituito" con le caratteristiche segnalate nel paragrafo precedente.

4.2 Trasfusione di piccoli volumi

La maggior parte delle trasfusioni in epoca neonatale sono costituite da piccoli volumi (10-20mL/kg).

4.2.1 Emazie concentrate

4.2.1.1 Impiego di EC nei neonati di peso molto basso alla nascita (<1.500g).

È difficile produrre una chiara evidenza scientifica sui criteri da adottare per la somministrazione di EC in neonati pretermine di peso molto basso alla nascita (VLBW), che costituiscono la categoria a più elevato fabbisogno trasfusionale.

È stato dimostrato, tuttavia, che trasfondere secondo criteri concordati limita sia il numero di neonati sottoposti a trasfusione che il numero di donatori cui è esposto ciascun neonato. Viene raccomandata, pertanto, l'adozione di protocolli trasfusionali "locali" nelle varie Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) (Livello di evidenza Ib, grado di raccomandazione A). I meccanismi che regolano l'equilibrio dinamico fra il trasporto sistemico di O₂ e il suo consumo sono complessi e ancora non del tutto conosciuti.

I presupposti teorici farebbero ipotizzare che l'anemia isovolemica, come nel caso dell'anemia del pretermine, sia meglio tollerata rispetto all'anemia ipovolemica, come in caso di emorragia acuta, grazie ad una soglia critica sostanzialmente più bassa.

Le ragioni di tale fenomeno si spiegherebbero esaminando i diversi fattori che influenzano il trasporto sistemico di O_2 : regolazione della gittata cardiaca, grado di affinità dell'Hb per l' O_2 , concentrazione di Hb, tensione arteriosa dell' O_2 , frazione di estrazione dell' O_2 (FOE), consumo di O_2 .

Vista, quindi, la molteplicità dei fattori che regolano quest'equilibrio, sembra poco razionale assegnare all'Hb il ruolo di marcatore esclusivo per misurare la soglia critica del metabolismo ossidativo. Tuttavia, ad eccezione dei valori di Hb (o Hct), nessuno dei parametri finora proposti come markers specifici di anemia "funzionale" si presta a una rapida e semplice esecuzione nella pratica clinica quotidiana. Le attuali raccomandazioni relative alla trasfusione di EC in epoca neonatale rimangono, quindi, tradizionalmente legate ai valori di Hb (o Hct), in relazione allo stato clinico del neonato e alla eventuale presenza di compenso eritropoietico midollare.

Sulla base dei protocolli trasfusionali, adottati nei vari studi clinici effettuati per valutare l'efficacia del trattamento con eritropoietina ricombinante (rHuEPO) nei nati VLBW e, in particolare, di quello riportato nello studio di Shannon et al., sono state elaborate da parte di Esperti di Medicina Neonatale e Trasfusionale delle Lince Guida, con lo scopo di uniformare i criteri trasfusionali impiegati nelle varie UTIN.

Tali raccomandazioni, che derivano in gran parte da un consenso di opinioni più che da risultati scientifici basati sull'evidenza, hanno lo scopo di indicare dei valori "soglia", lasciando ampio margine decisionale al singolo operatore sull'appropriatezza della scelta, in relazione alle diverse e specifiche situazioni cliniche.

4.2.1.2 Impiego di EC nelle anemie neonatali post-emorragiche, emolitiche e da ridotta o alterata produzione di GR.

Il trattamento trasfusionale è in relazione all'epoca di comparsa e all'entità dell'anemia.

Anemie gravi a insorgenza prenatale:

Le forme gravi a insorgenza prenatale, caratterizzate da valori di Hb < 8g/dL alla nascita, richiedono un tempestivo trattamento trasfusionale, secondo quanto specificato di seguito.

- Nell'anemia grave associata a scompenso cardiaco congestizio (da immuno-emolisi, emorragia feto-materna cronica o fetto-fetale) il trattamento più idoneo è l'ET "parziale" con EC allo scopo di correggere l'anemia evitando il sovraccarico di volume.
- Nell'anemia grave con shock ipovolemico (placenta previa, abruption placenta, rottura di cordone ecc.), occorre ripristinare il volume intravascolare e correggere l'anemia.

Anemie neonatali precoci:

Per le anemie che si manifestano dopo la nascita o nel corso della prima settimana di vita, in cui i valori di Hb sono moderatamente ridotti, il trattamento trasfusionale si impone in presenza di gravi affezioni cardio-polmonari, per mantenere l'Ht > 0,35-0,40.

Anemie neonatali tardive:

Anemie a insorgenza dopo la prima settimana di vita.

Nella valutazione di queste forme è essenziale tener presente gli intervalli di riferimento dei valori di Hb (o Hct) in relazione all'età post-natale e all'eventuale presenza di sintomi suggestivi di inadeguata ossigenazione tissutale, quali apatia, difficoltà nella suzione, scarso accrescimento, tachicardia ecc. Particolarmente importante è, inoltre, la valutazione dell'entità della risposta reticolocitaria, in quanto il riscontro di una conta di reticolociti > 100.000/ mL è indice di un efficace compenso midollare. Neonati sottoposti a ET nel corso della prima settimana di vita, possono tollerare, a causa dell'elevata quota di HbA, livelli di Hb anche molto bassi (≈ 6-7g/dL).

4.2.2 Plasma fresco congelato

Le indicazioni accettate del PFC, nei neonati sono estremamente limitate. Il suo uso nelle sepsi o come plasma expander, ammesso in passato, non è più considerato appropriato.

Inoltre, la somministrazione come strategia di prevenzione dell'emorragia intracranica non ha dimostrato avere benefici e, pertanto, non è indicata (Livello di evidenza Ib, grado di raccomandazione A). Il PFC non deve essere utilizzato nel trattamento della policitemia a meno che non sia presente una concomitante coagulopatia.

Il PFC trova alcune indicazioni nei disturbi della coagulazione. Sottolineiamo che i tempi di coagulazione nel neonato, mediamente più lunghi rispetto all'adulto, non sono necessariamente correlati ad un rischio di sanguinamento. Questo è vero a maggior ragione nel neonato pretermine; pertanto, le sole alterazioni dei test di coagulazione, a meno che non siano particolarmente significative, in assenza di sintomatologia o di rischio emorragico, non costituiscono un'indicazione alla trasfusione di PFC. Il PFC è indicato nel sanguinamento indotto da deficit di vitamina K e nel sanguinamento (o nel grave rischio di sanguinamento) da coagulazione intravascolare disseminata. Inoltre, il PFC può essere utilizzato nel trattamento delle deficienze congenite di un singolo fattore della coagulazione per il quale non sia disponibile il relativo emoderivato. Comunque, in letteratura sono disponibili pochi dati sul PFC trasfuso ai neonati e ancora meno sugli effetti clinici.

Il PFC dovrebbe preferenzialmente essere safe, ovvero inattivato o quarantato. In letteratura è ben documentata l'efficacia emostatica del plasma sottoposto a inattivazione virale. Nei casi in cui è consigliato il PFC deve essere trasfuso alla dose di circa 15 mL/kg (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

4.2.3 Crioprecipitato

Il crioprecipitato è la frazione crioglobulinica del plasma. Si ottiene scongelando una singola frazione di PFC a $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ e risospendendo il precipitato in 20-40 mL di PFC. A parità di volume rispetto al PFC, il crioprecipitato ha una concentrazione maggiore di

fattori VIII, XIII, vW e di fibrinogeno ed è particolarmente utile alla dose di 5-10mL/Kg in caso di deficit di fibrinogeno ($< 0,8-1,0g/L$).

4.2.4 Concentrati di piastrine

La trombocitopenia è un'evenienza comune nel neonato pretermine critico ed è associata a rischio di grave emorragia intraventricolare (IVH).

La somministrazione di piastrine in caso di piastrinopenia moderata ($50-100 \times 10^9/L$) non sembra, comunque, ridurre la gravità del sanguinamento.

In assenza di studi clinici controllati e randomizzati, le indicazioni alla trasfusione di piastrine in questa categoria di bambini si basano sull'esperienza clinica.

Nel neonato sano a termine, il rischio di sanguinamento è basso, se i livelli di piastrine vengono mantenuti al disopra di $20-30 \times 10^9/L$.

Nei neonati pretermine, è raccomandato un livello più alto, particolarmente nei primi giorni di vita, periodo in cui il rischio di IVH è elevato, o quando sia presente una concomitante coagulopatia.

È consigliato, pertanto, mantenere un livello di piastrine non inferiore a $50 \times 10^9/L$ nei pretermine nel corso della prima settimana di vita (peso $< 1.000g$; EG < 28 settimane), in neonati critici (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante), o in caso di procedure invasive. Nei neonati con sanguinamento in atto, è consigliato mantenere un livello non inferiore a $100 \times 10^9/L$ (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

4.2.5 Concentrati granulocitari

Indicazioni: neonati con sepsi e neutropenia grave che non rispondono alla terapia antibiotica.

I dati fino ad oggi disponibili sembrerebbero indicare un miglioramento della prognosi nella sepsi neonatale con la trasfusione di concentrati granulocitari. Tuttavia, viste le difficoltà nella modalità di raccolta, preparazione e somministrazione e considerato il rischio di effetti collaterali (trasmissione di infezioni), occorrerebbero studi più ampi per definire meglio le indicazioni all'utilizzo di questo emocomponente.

In corso di sepsi neonatale e neutropenia è possibile utilizzare anche i fattori di crescita ricombinanti granulocitari: rG-CSF, rGM-CSF. Non è però ancora definito

quale sia l'approccio più efficace; comunque, visto il minor rischio di effetti collaterali, quest'ultimo sembrerebbe preferibile. Per il dosaggio e le modalità di somministrazione dei fattori di crescita ricombinanti granulocitari si rimanda ai testi specifici.

4.2.6 Caratteristiche degli emocomponenti e procedure

4.2.6.1 Emazie concentrate (10-20 mL/Kg)

Nel neonato viene considerata una buona pratica quella di dedicare aliquote da una singola donazione di EC per consentire trasfusioni sequenziali dallo stesso donatore.

Le EC devono essere:

- omogruppo o di gruppo ABO/Rh compatibile con il neonato/lattante e con il siero/plasma materno;
- anche prive degli antigeni verso cui siano diretti eventuali anticorpi irregolari identificati nel siero/plasma materno o del neonato/lattante; pertanto, devono risultare negative alle prove di compatibilità con il siero/plasma materno;
- di ematocrito finale compreso tra 50% e 70%;
- leucodeplete;
- irradiate;
- raccolte il più recentemente possibile, e comunque utilizzate entro i 35 giorni dalla raccolta se conservate in SAG-Mo additivi simili, oppure entro i 28 giorni se conservate in CPD-A (Livello di evidenza Ia, grado di raccomandazione A).

4.2.6.2 Concentrati di piastrine (10-20 mL/Kg) Le piastrine devono essere:

- gruppo ABO/Rh identico o compatibile;
- HPA-compatibili in caso di trombocitopenia alloimmune;
- leucodeplete;
- irradiate;

4.2.6.3 Plasma fresco congelato (10-20 mL/Kg)

È raccomandabile suddividere una singola unità in più frazioni di adeguato volume da dedicare ad un unico neonato. Il PFC deve essere:

- gruppo ABO compatibile o AB;
- standard oppure inattivato per i patogeni;
- preferibilmente da aferesi.

4.2.6.4 Concentrati granulocitari

I concentrati granulocitari devono essere:

- gruppo ABO/Rh compatibile;
- irradiati (se indicato);
- provenienti da donatore CMV sieronegativo (se indicato).

Vanno infusi alla dose di $1-2 \times 10^9$ granulociti/kg (Livello di evidenza IIa, grado di raccomandazione B).

5 Condizioni cliniche particolari

5.1 ET parziale per policitemia

La sindrome da iperviscosità è associata ad un maggior rischio di trombosi e scompenso cardiaco.

La riduzione dell'ematocrito con l'ET parziale non sembra sia direttamente correlata a una diminuzione della morbosità;

comunque, in caso di sindrome da iperviscosità sintomatica, tale procedura potrebbe essere indicata. (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C). Come liquido di scambio, le soluzioni cristalloidi sono efficaci, mentre l'utilizzo del PFC o dell'albumina non ha dimostrato benefici aggiuntivi (Livello di evidenza Ib, grado di raccomandazione A).

Solamente se il bambino risulta ipoalbuminemico è indicato utilizzare albumina al 5%.

La quantità di sangue da scambiare si ottiene dalla seguente formula:

$$\text{Volume in ml da scambiare} = \text{VE} \times \frac{(\text{Hct del neonato} - \text{Hct desiderato})}{\text{Hct del neonato}}$$

(dove VE significa volume ematico).

Il VE del neonato oscilla fra 80-100 mL/kg in base all'età gestazionale; il neonato pretermine ha un VE maggiore rispetto al neonato a termine.

5.2 Impiego di albumina umana

Le soluzioni di albumina umana sono state generalmente utilizzate nel neonato critico per ripristinare un deficit di volume. Comunque, non esistono benefici aggiuntivi rispetto all'utilizzo di soluzioni cristalloidi.

Le soluzioni di albumina umana, in epoca neonatale, vengono talora utilizzate in presenza di ipoalbuminemia con edema periferico; l'efficacia di tale pratica però non è ancora supportata da studi clinici convincenti. Viste queste considerazioni e visto l'aumento di mortalità nei pazienti adulti critici trattati con albumina, se ne sconsiglia l'utilizzo nella pratica di routine.

5.3 Enterocolite Necrotizzante e Attivazione T

Le principali glicoproteine di membrana delle emazie, le glicoforine A, B e C, contengono molecole di oligosaccaridi (tetrasaccaridi) coniugati con acido sialico. Se le molecole di acido sialico vengono rimosse viene esposto un antigene denominato T. Questo fenomeno si chiama Attivazione T.

Le emazie che evidenziano questo antigene sono poliagglutinabili da parte degli anticorpi anti-T IgM, naturalmente e costantemente presenti nel plasma degli adulti. Questi anticorpi naturali sembrano essere il prodotto dell'esposizione alla flora intestinale batterica contenente strutture antigenicamente simili ai "cripto-Ag" eritrocitari.

L'attivazione dell'antigene T sulle emazie può verificarsi quando queste vengono a contatto con alcuni enzimi (neuroaminidasi) in grado di rimuovere i residui di acido sialico, prodotti da batteri aerobi ed anaerobi (*Clostridium species*). Tale fenomeno è stato descritto in corso di enterocolite necrotizzante (NEC) o sepsi neonatale (da Gram negativi), con una frequenza variabile fra il 1-28% rispetto al 0,6% nei soggetti adulti normali.

La trasfusione passiva di anticorpi anti-T, sotto forma di PFC, EC non lavate o concentrati piastrinici (CP), in soggetti T-attivati può indurre una reazione trasfusionale.

Nel neonato questo fenomeno deve essere sospettato in presenza di:

- reazione emolitica trasfusionale con emolisi intravascolare ed emoglobinuria è/o,
- mancato raggiungimento post-trasfusionale dei valori di Hb attesi (aumentato fabbisogno trasfusionale inatteso).

Con NEC e/o infezione sistemica che sviluppano emolisi devono essere indagati sulla causa di questa (considerare l'attivazione T).

Il trattamento prevede l'utilizzo di emocomponenti derivati da donatori con basso titolo di anti-T e/o utilizzo di emocomponenti lavati.

Nota Bene: evitare di trasfondere emocomponenti in bambini con attivazione T; potrebbe determinare un inadeguato trattamento trasfusionale, soprattutto nei pazienti che richiedono supporto emostatico (Livello di evidenza II o III, grado di raccomandazione B).

5.4 Insufficienza epatica

Neonati e/o bambini con insufficienza epatica grave possono sviluppare deficit emocoagulativi (per esempio, ipofibrinogenemia). Fino al momento del recupero della necessaria terapia con PFC o con crioprecipitato (se il fibrinogeno è a valori inferiori a 0,8-1,0g/L).

La biopsia epatica generalmente è considerata una procedura sicura quando il PT espresso in INR è inferiore a 1,4 (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

Una conta piastrinica di almeno $50 \times 10^9/L$ è raccomandata in caso di biopsia epatica; in particolare, è preferibile un valore superiore a $70 \times 10^9/L$, se esiste una coagulopatia.

5.5 Deficit congeniti dei fattori della coagulazione

Il trattamento del sanguinamento, in pazienti con documentato deficit congenito di un fattore della coagulazione, deve essere effettuato utilizzando i concentrati specifici dei fattori della coagulazione.

Quando disponibile, deve essere preferito l'utilizzo del fattore ricombinante (Livello di evidenza III, grado di raccomandazione B). Solamente in situazioni di emergenza, identificare il fattore carente, può essere utilizzato il plasma fresco congelato ai dosaggi abituali.

È buona norma vaccinare contro l'epatite B tutti i pazienti che richiedono il trattamento continuativo con concentrati di origine estrattiva (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

5.5.1 Indicazioni per la correzione di deficit coagulativi

5.5.1.1 Plasma Fresco Congelato

Le indicazioni per l'utilizzo del PFC sono riportate nel paragrafo 4.2.2

5.5.1.2 Crioprecipitato

Il crioprecipitato può essere impiegato per:

- deficit dei fattori coagulazione (F.VIII, F.IX, F.XIII e F. vonWillebrand), in corso di sanguinamento o di procedura invasiva, in assenza di fattori ricombinanti o estrattivi specifici;
- ipo o disfibrinogenemia, in presenza di emorragie o procedure invasive.

Comunque, il crioprecipitato può essere utilizzato in alternativa al plasma fresco congelato, quando si vuole ottenere un'emostasi efficace utilizzando un volume ridotto (5-10mL/Kg).

Quando il PFC o il Crioprecipitato vengono somministrati per la correzione di un deficit di un singolo fattore, specie in condizioni di sanguinamento, è preferibile valutare il recupero in vivo del fattore carente. Tale procedura potrà determinare una migliore correzione del deficit.

5.5.1.3 Fattori della coagulazione plasmaderivati e ricombinanti

Per l'emofilia A (deficit fattore VIII) e B (deficit fattore IX), le due patologie più importanti e più frequenti della coagulazione, abbiamo a disposizione plasma derivati virus inattivati e fattori ricombinanti.

Nei soggetti ancora non trattati è indicato esclusivamente l'utilizzo dei fattori ricombinanti, salvo situazioni di emergenza.

Indicazioni:

- prima di una procedura invasiva;
- trattamento di un sanguinamento in atto;
- profilassi della malattia articolare cronica.

Scarsamente reperibili in Italia, ma disponibili in Europa, esistono anche concentrati di fattore VII e fattore XI plasmaderivati.

5.5.1.4 Fattore VII attivato ricombinante

Nel prontuario farmaceutico è disponibile il Fattore VII attivato ricombinante, con l'indicazione per i deficit di fattore VII. Al momento, in letteratura non vi è documentazione del suo utilizzo in neonatologia.

5.5.1.5 Fattore VIII nella malattia di vonWillebrand

In caso di sintomi clinicamente significativi deve essere utilizzato un concentrato di fattore VIII plasma derivato contenente i multimeri ad alto peso molecolare del FvWa.

A causa del rischio di iponatriemia e intossicazione "idrica", l'uso della desmopressina nella Malattia di von Willebrand è controindicato in epoca neonatale (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

5.5.1.6 Concentrato di complesso protrombinico (CCP)

Il CCP ha scarse indicazioni. Può essere impiegato in caso di sanguinamento nei deficit di Fattore II o X. Visto il rischio di trombosi, l'utilizzo di CCP in epoca neonatale deve essere fatto con cautela; una alternativa più sicura è il PFC (Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione C).

5.6 Deficit congeniti e acquisiti degli inibitori fisiologici della coagulazione

Le patologie trombotiche sono di difficile identificazione e inquadramento nel neonato, perché il più delle volte polifattoriali. Tuttavia, in caso di accertato deficit

grave di uno degli inibitori fisiologici della coagulazione, esistono in commercio concentrati specifici di antitrombina III, proteina C e proteina S.

Le annotazioni riportate sono da intendersi come indicazioni di massima: per il dosaggio e le modalità di somministrazione dei fattori descritti si rimanda a testi e linee guida specifiche.

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

**1. INDICAZIONI E DOSAGGIO DI IMMUNOGLOBULINE
ASPECIFICHE e.v.-PAZIENTE IN ETÀ PEDIATRICA**

Indicazione	Dose indicata	Frequenza indicata	Dose assegnata	Frequenza
Immunodeficienza congenita (Agammaglobulinemia o M. di Bruton, IDCM, S. da IperIgM X-linked, ecc.)	0.3-0.4 g/Kg in unica somministrazione	Ogni 3-4 settimane	0.3 g/Kg	Ogni 4 settimane
Terapia sostitutiva nella immunodeficienza secondaria	0.3 - 0.4 g/Kg	Ogni 3-4 settimane	0.3 g/Kg	Ogni 4 settimane
Ipogammaglobulinemia in HIV	0.3 - 0.4 g/Kg	Ogni 3-4 settimane	0.3 g/Kg	Ogni 4 settimane
Porpora trombocitopenica idiopatica-Piastripenia autoimmune	0.8 - 1 g/Kg	Unica somministrazione	0.8 g/Kg	<u>Unica somministrazione se nessuna risposta allo steroide</u>
Sindrome di Guillain-Barré	0.4 g/Kg/die oppure 2 g/Kg in 2 gg		Totale: 2 g/Kg	
Malattia di Kawasaki	2 g/Kg	Unica somministrazione	2 g/Kg Unica dose	
Trapianto di midollo: - infezioni e/o profilassi malattia da rigetto - deficit di Ig post-TMO	0.3-0.4 g/Kg 0.3-0.4 g/Kg	Ogni settimana Ogni mese	0.3 g/Kg 0.3 g/Kg	Previo dosaggio Ig (solo se IgG <0.4g/L)
Leucoencefalite Acuta Disseminata (LEAD)	0.4 g/Kg/die oppure 2 g/Kg in 2 gg		Totale: 2 g/Kg	In caso di <u>non risposta/controindicazione allo steroide</u>
Encefalopatie epilettogene	0.4 g/Kg/die oppure 2 g/Kg in 2 gg		Totale: 2 g/Kg	In caso di <u>non risposta/controindicazione allo steroide</u>

Appendice 1 - Definizioni Neonato: bambino di età ≤ 28 giorni di vita

LBW: neonato di basso peso alla nascita, $< 2.500g$ VLBW: neonato di peso molto basso alla nascita, $< 1.500g$ ELBW: neonato di peso estremamente basso alla nascita, $< 1.000g$

Appendice 2 - La definizione del livello di evidenza e del grado di raccomandazione utilizzate in questa linea guida sono quelle generate dalla US Agency for Health Care Policy and Research.

Livello di evidenza:

- Ia Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT). Ib Evidenza ottenuta da almeno un RCT.
- Ila Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato ben disegnato senza randomizzazione.
- Ilb Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato.
- III Evidenza ottenuta da studi descrittivi non-sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi.
- IV Evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli.

Forza delle raccomandazioni:

- A (Livelli di Evidenza Ia, Ib) Richiede: almeno un RCT come parte dell'insieme di letteratura, di complessiva buona qualità e consistenza, che suggerisce specifiche raccomandazioni.
- B (Livelli di Evidenza Ila, Ilb, III) Richiede: disponibilità di studi clinici ben condotti ma non RCT sui temi della raccomandazione.
- C (Livello di Evidenza IV) Richiede: evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli. Indica assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.

BIBLIOGRAFIA

- *Raccomandazioni per la terapia trasfusionale neonatale. SIMTI-SIN*
- *Romagnoli C. "Percorsi Assistenziali Neonatologici" Biomedica Edizione 2016*
- *Decreto Ministero della Salute del 2/11/2015*
- *Decreto 19 agosto 2005, n.191: Attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. GU 22/09/2005 N. 221.*
- *Legge 21 ottobre 2005, n.219: Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. GU 27/10/2005 N. 251*
- *British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. Transfusion Med 1998; 8: 59-71.*
- *Council of Europe Recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. 11th edition. 2004. Council of Europe Publishing, Strasbourg.*
- *Strauss RG. Transfusion approach to neonatal anemia. Neo Reviews 2000; 1: 74-80.*
- *British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004;124: 433-53.*
- *Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M. Transfusion-acquired cytomegalovirus infection in neonates. A prospective study. Transfusion 1988; 28: 205-9.*
- *Ronghe MD, Foot AB, Cornish JM, et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol 2002;118: 124-7.*
- *Mussi-Pinhato MM, Pinto PC, Yamamoto AY, et al. Placental transfer of naturally acquired, maternal cytomegalovirus antibodies in term and preterm neonates. J Med Virol 2003; 69: 232-9*
- *American Association of Blood Banks. Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 20th Edition. 2002 AABB, Bethesda.*
- *Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-safe, blood product is leukoreduction equivalent to antibody screening? Transfus Med Rev 2000; 14: 112-36*
- *Laupacis A, Brown J, Costello B et al. Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal leukoreduction: a consensus statement. Transfusion 2001; 41: 560-96.*
- *International Forum. Prevention of post-transfusion cytomegalovirus: leukoreduction or screening? Vox Sang 2002; 83: 72-8.*
- *American Association of Blood Banks Technical Manual 14th Edition 2001 AABB, Bethesda.*
- *British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma-irradiation of blood components for the prevention of transfusion associated graft-versus-host disease. Transfusion Med 1996, 6: 261-71.*
- *Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion 2002; 42: 1398-413.*

- *British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Transfusion Med* 1996; 6: 273-83.
- *Floss AM, Strauss RG, Goeken N, Knox L. Multiple transfusions fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. Transfusion* 1986; 26: 419-22.
- *Ludvigsen CW Jr, Swanson JL, Thompson TR, McCullough J. The failure of neonates to form red blood cell alloantibodies in response to multiple transfusions. Am J Clin Pathol* 1987; 87: 250-1.
- *Strauss RG, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Alloimmunization in preterm infants after repeated transfusions of WBC-reduced RBCs from the same donor. Transfusion* 2000; 40: 1463-8.
- *Rodeck CH, Deans A. Red cell allo-immunisation. In: Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice. Rodeck CH, Whittle MJ (editors). Churchill Livingstone, New York, 1999. p. 785-804.*
- *Strauss RG. Controversies in the management of the anemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusions and/or recombinant human erythropoietin. Transfus Med Rev* 2006; 20: 34-44.
- *Ross MP, Christensen RD, Rothstein G et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. J Perinatol* 1989; 9: 246-53.
- *Pupella S, Girelli G, Casadei AM, et al. Protocollo operativo per la terapia trasfusionale del neonato: risultati preliminari. La Trasf del Sangue* 1999; 44: 298-303.
- *Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. Vox Sang* 2005; 88: 107-13.
- *Andersen C. Critical haemoglobin thresholds in premature infants. Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F146-8.
- *Wardle SP, Crawley E, Yoxall CW et al. Peripheral oxygenation and anaemia in preterm babies. Pediatr Res* 1998; 44: 125, 31.
- *Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
- *Murray N A, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F101.7. Gruppo di Studio SIMTI-SLN Blood Transfus 2006; 4: 158-80
- *Maier RF, Obladen M, Kattner E, et al. High- versus lowdose erythropoietin in extremely low birth weight infants. J Pediatr* 1998; 132: 866-70.
- *Dallman PR. In: Pediatrics, 16th ed. Rudolph A (editor). New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p.1111.*
- *Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. Randomised trial of prophylactic early fresh frozen plasma, gelatin or glucose in pre-term babies: outcome at 2 years. Lancet* 1996; 348: 229-32.
- *Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AKC. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns [review]. (ASH) Hematology* 2001; 358-74.
- *British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematol* 2002; 119: 295-309.

- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation [review]. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-92.
- Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126: 139-52
- Santagostino E, Mancuso M E, Morfini M, et al. Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders: dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Haematologica* 2006; 91: 634-9
- Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987; 110: 457-64.
- Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. Randomised controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993; 123: 285-91
- Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001; 41: 803-8
- Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88: F359-64
- Cairo MS. Immunotherapy in the prophylaxis and treatment of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 155-60.
- Mohan P, Brocklehurst P, 51) Hambleton J, Leung LL, Levi L. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003956.
- So KW, Fok IF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: F43-6.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human Albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998; 317: 235-40.
- Duguid JK, Minards J, Bolton-Maggs PH. Lesson of the week: incompatible plasma transfusions and haemolysis in children. *Br Med J* 1999; 318: 176-7.
- Eder AF, Manno CS. Does red cell T activation matter? *Br J Haematol* 2001; 114: 25-30.
- Ramasethu J, Luban NLC. T activation. *Br J Haematol* 2001; 112: 259-63
- Hambleton J, Leung LL, Levi L. Coagulation: consultative hemostasis. (ASH) *Hematology* 2002; 335-52
- Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 165-72

D) IL PATIENT BLOOD MANAGEMENT



Nazionale SANGUE



ANMDO



IFPO



GAZZETTA  UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 2 novembre 2015

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

Sicurezza della trasfusione

5. Al fine della prevenzione della trasfusione evitabile, sono definiti e implementati, sul territorio nazionale, specifici programmi (Patient Blood Management), con particolare riferimento alla preparazione del paziente a trattamenti chirurgici programmati, sulla base di linee guida da emanare a cura del Centro nazionale sangue entro sei mesi dall'entrata in vigore del presente decreto.

“Il Patient Blood Management (PBM) è un approccio olistico alla gestione della risorsa sangue di ogni singolo paziente e, come tale, è una strategia multimodale che si applica mediante l'adozione dell'insieme di tecniche utilizzabili nel singolo caso. Si tratta dunque di un approccio multiprofessionale, multidisciplinare, multimodale e paziente-centrico per l'ottimale gestione dell'anemia, dell'emostasi (anche chirurgica), per il contenimento del fabbisogno trasfusionale allogenico nel peri-operatorio, per l'impiego appropriato degli emocomponenti e, ove applicabile, dei medicinali plasmaderivati. Il concetto di PBM non è focalizzato su una specifica patologia o procedura né su una disciplina o settore specifico della medicina ma mira a gestire la risorsa “sangue del paziente” spostando l'attenzione dall'emocomponente al paziente stesso che, quindi, acquista un ruolo centrale e prioritario.

Esso coniuga l'obiettivo di migliorare gli outcome dei pazienti e di ridurre i costi basandosi non sulla risorsa sangue allogenica ma su quella del paziente stesso. Pertanto, il PBM va oltre il concetto di uso appropriato degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati, poiché si prefigge l'obiettivo di prevenirne o ridurre in modo significativo l'utilizzo, gestendo in tempo utile tutti i fattori di rischio modificabili che possono comportare la trasfusione. Gli obiettivi sopra citati possono essere raggiunti mediante i cosiddetti “tre pilastri del PBM”, determinanti per la realizzazione del cambio di paradigma che ne caratterizza l'approccio innovativo incentrato sul paziente:

- ottimizzare l'eritropoiesi del paziente;
- ridurre al minimo il sanguinamento;
- sfruttare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia.

Ognuno di questi tre punti cardine rappresenta, rispettivamente, la risposta strategica a quadri clinici che possono causare outcome avversi e il ricorso alla terapia trasfusionale allogenica, e cioè: a) anemia; b) perdita ematica; c) ipossia.

Il PBM intende dunque garantire a tutti i pazienti una serie di programmi, personalizzati in base alle esigenze chirurgiche ed alle caratteristiche dei pazienti stessi, finalizzati alla riduzione e all'utilizzo appropriato del supporto trasfusionale allogenico.

Pertanto, l'implementazione del PBM richiede una strategia multidisciplinare e multimodale per identificare, valutare e gestire sistematicamente l'anemia (potenziando, se necessario, la riserva fisiologica individuale) e per evitare e controllare le perdite ematiche.²³

<p>1. Identificazione dell'anemia</p> <p>1.1. Anemia sintomatica</p> <p>1.2. Anemia asintomatica</p> <p>1.3. Anemia da carenza di ferro</p> <p>1.4. Anemia da carenza di vitamina B12</p> <p>1.5. Anemia da carenza di acido folico</p> <p>1.6. Anemia da malattia renale cronica</p> <p>1.7. Anemia da malattia epatica</p> <p>1.8. Anemia da malattia mielodisplastica</p> <p>1.9. Anemia da mieloma multiplo</p> <p>1.10. Anemia da ipotiroidismo</p> <p>1.11. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>1.12. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>1.13. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>1.14. Anemia da ipogonadismo</p> <p>1.15. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>1.16. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>1.17. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>1.18. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>2. Valutazione dell'anemia</p> <p>2.1. Anemia sintomatica</p> <p>2.2. Anemia asintomatica</p> <p>2.3. Anemia da carenza di ferro</p> <p>2.4. Anemia da carenza di vitamina B12</p> <p>2.5. Anemia da carenza di acido folico</p> <p>2.6. Anemia da malattia renale cronica</p> <p>2.7. Anemia da malattia epatica</p> <p>2.8. Anemia da malattia mielodisplastica</p> <p>2.9. Anemia da mieloma multiplo</p> <p>2.10. Anemia da ipotiroidismo</p> <p>2.11. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>2.12. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>2.13. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>2.14. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>3. Gestione dell'anemia</p> <p>3.1. Anemia sintomatica</p> <p>3.2. Anemia asintomatica</p> <p>3.3. Anemia da carenza di ferro</p> <p>3.4. Anemia da carenza di vitamina B12</p> <p>3.5. Anemia da carenza di acido folico</p> <p>3.6. Anemia da malattia renale cronica</p> <p>3.7. Anemia da malattia epatica</p> <p>3.8. Anemia da malattia mielodisplastica</p> <p>3.9. Anemia da mieloma multiplo</p> <p>3.10. Anemia da ipotiroidismo</p> <p>3.11. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>3.12. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>3.13. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>3.14. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>4. Prevenzione dell'anemia</p> <p>4.1. Anemia sintomatica</p> <p>4.2. Anemia asintomatica</p> <p>4.3. Anemia da carenza di ferro</p> <p>4.4. Anemia da carenza di vitamina B12</p> <p>4.5. Anemia da carenza di acido folico</p> <p>4.6. Anemia da malattia renale cronica</p> <p>4.7. Anemia da malattia epatica</p> <p>4.8. Anemia da malattia mielodisplastica</p> <p>4.9. Anemia da mieloma multiplo</p> <p>4.10. Anemia da ipotiroidismo</p> <p>4.11. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>4.12. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>4.13. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>4.14. Anemia da ipogonadismo</p>
<p>1.1. Anemia sintomatica</p> <p>1.2. Anemia asintomatica</p> <p>1.3. Anemia da carenza di ferro</p> <p>1.4. Anemia da carenza di vitamina B12</p> <p>1.5. Anemia da carenza di acido folico</p> <p>1.6. Anemia da malattia renale cronica</p> <p>1.7. Anemia da malattia epatica</p> <p>1.8. Anemia da malattia mielodisplastica</p> <p>1.9. Anemia da mieloma multiplo</p> <p>1.10. Anemia da ipotiroidismo</p> <p>1.11. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>1.12. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>1.13. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>1.14. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>2.1. Anemia sintomatica</p> <p>2.2. Anemia asintomatica</p> <p>2.3. Anemia da carenza di ferro</p> <p>2.4. Anemia da carenza di vitamina B12</p> <p>2.5. Anemia da carenza di acido folico</p> <p>2.6. Anemia da malattia renale cronica</p> <p>2.7. Anemia da malattia epatica</p> <p>2.8. Anemia da malattia mielodisplastica</p> <p>2.9. Anemia da mieloma multiplo</p> <p>2.10. Anemia da ipotiroidismo</p> <p>2.11. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>2.12. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>2.13. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>2.14. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>3.1. Anemia sintomatica</p> <p>3.2. Anemia asintomatica</p> <p>3.3. Anemia da carenza di ferro</p> <p>3.4. Anemia da carenza di vitamina B12</p> <p>3.5. Anemia da carenza di acido folico</p> <p>3.6. Anemia da malattia renale cronica</p> <p>3.7. Anemia da malattia epatica</p> <p>3.8. Anemia da malattia mielodisplastica</p> <p>3.9. Anemia da mieloma multiplo</p> <p>3.10. Anemia da ipotiroidismo</p> <p>3.11. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>3.12. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>3.13. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>3.14. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>4.1. Anemia sintomatica</p> <p>4.2. Anemia asintomatica</p> <p>4.3. Anemia da carenza di ferro</p> <p>4.4. Anemia da carenza di vitamina B12</p> <p>4.5. Anemia da carenza di acido folico</p> <p>4.6. Anemia da malattia renale cronica</p> <p>4.7. Anemia da malattia epatica</p> <p>4.8. Anemia da malattia mielodisplastica</p> <p>4.9. Anemia da mieloma multiplo</p> <p>4.10. Anemia da ipotiroidismo</p> <p>4.11. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>4.12. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>4.13. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>4.14. Anemia da ipogonadismo</p>
<p>1.15. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>1.16. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>1.17. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>1.18. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>2.15. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>2.16. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>2.17. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>2.18. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>3.15. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>3.16. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>3.17. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>3.18. Anemia da ipogonadismo</p>	<p>4.15. Anemia da ipoparatiroidismo</p> <p>4.16. Anemia da ipoadrenocorticismo</p> <p>4.17. Anemia da ipopituitarismo</p> <p>4.18. Anemia da ipogonadismo</p>

PERIODO	PILASTRO 1	PILASTRO 2	PILASTRO 3
	Ottimizzazione dell'eritropoiesi	Contenimento delle perdite ematiche	Ottimizzazione della tolleranza all'anemia
Pre-operatorio	<ol style="list-style-type: none"> 1. rilevare l'anemia 2. identificare e trattare la patologia di base che causa l'anemia 3. rivalutare il paziente se necessario 4. trattare le carenze marziali e le anemie sideropeniche, le anemie delle malattie croniche e le carenze funzionali di ferro (la cosiddetta "<i>iron-restricted erythropoiesis</i>") 5. trattare le carenze di altri ematini 	<ol style="list-style-type: none"> 1. identificare e gestire il rischio emorragico 2. contenimento del sanguinamento iatrogeno 3. attenta pianificazione e preparazione della procedura 4. predeposito, <u>in casi molto selezionati</u> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. valutare e ottimizzare la fisiologica riserva individuale per la tolleranza all'anemia e i fattori di rischio 2. confrontare la perdita di sangue stimata con quella tollerabile dal singolo paziente 3. realizzare programmi di <i>blood management</i> individualizzati che includano le tecniche di risparmio del sangue adeguate al singolo caso 4. adozione di soglie trasfusionali restrittive
Intra-operatorio	<ol style="list-style-type: none"> 1. adeguata programmazione dell'intervento chirurgico dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. emostasi meticolosa e tecniche chirurgiche 2. tecniche chirurgiche di risparmio del sangue 3. tecniche anestesiologiche di risparmio del sangue 4. tecniche di autotrasfusione 5. tecniche farmacologiche e agenti emostatici 6. diagnostica <i>point-of-care</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ottimizzare la gittata cardiaca 2. ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione 3. adozione di soglie trasfusionali restrittive
Post-operatorio	<ol style="list-style-type: none"> 1. stimolare l'eritropoiesi, se necessario 2. rilevare le interazioni farmacologiche che possono favorire e accentuare l'anemia post-operatoria 	<ol style="list-style-type: none"> 1. attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio 2. riscaldamento rapido/mantenimento della normotermia (a meno che non esista una specifica indicazione per l'ipotermia) 3. tecniche di autotrasfusione, se appropriate 4. contenimento del sanguinamento iatrogeno 5. gestione dell'emostasi e dell'anticoagulante 6. profilassi delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore 7. profilassi/trattamento delle infezioni 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ottimizzare la tolleranza all'anemia 2. massimizzare l'apporto di ossigeno 3. minimizzare il consumo di ossigeno 4. adozione di soglie trasfusionali restrittive

Il 23 ottobre 2016 il Centro Nazionale Sangue ha adottato la Linea Guida N° 05 che traccia le linee guida sulla corretta implementazione del programma di PBM

IL PERCORSO CLINICO-ORGANIZZATIVO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A INTERVENTO DI CHIRURGIA MAGGIORE ELETTIVA:

- **PERIODO PRE-OPERATORIO E RUOLO DELLA VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA**

Si raccomanda che la valutazione pre-operatoria del paziente, finalizzata a rilevare un'eventuale anemia e a ottimizzare l'eritropoiesi, a identificare e gestire il rischio emorragico nonché a valutare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia e i fattori di rischio, sia eseguita almeno 30 giorni prima della data programmata dell'intervento, in modo da consentire un approfondimento diagnostico e/o la pianificazione di adeguate misure terapeutiche.

Si raccomanda che l'anamnesi del paziente adulto candidato a chirurgia elettiva (ortopedica) includa anche la somministrazione di un questionario strutturato finalizzato alla rilevazione di fattori di rischio emorragico.

Si raccomanda che tutti i pazienti adulti candidati a interventi di chirurgia ortopedica maggiore elettiva per i quali sia stato impostato un programma multidisciplinare di interventi coordinati che preveda l'adozione delle tecniche farmacologiche o non farmacologiche finalizzate a ottimizzare l'eritropoiesi, a contenere le perdite ematiche o a ottimizzare la tolleranza all'anemia, prima di rilasciare il consenso a uno o più dei suddetti trattamenti, ricevano un'informazione esaustiva sulla loro situazione clinica e sulle strategie di contenimento del fabbisogno trasfusionale allogenico incluse nel programma di PBM locale, anche mediante l'uso di materiale illustrativo redatto ad hoc dalla struttura ospedaliera.

• RACCOMANDAZIONI NEL PERIODO PRE-OPERATORIO

1. Accurata valutazione clinico-laboratoristica
2. Informativa e acquisizione del consenso
3. Valutazione dell'Hb secondo criteri OMS
4. Valutazione delle cause di anemia
5. Eventuale trattamento con ematinici
6. Valutazione modalità di somministrazione del Fe⁺⁺
7. Evitare la carenza funzionale di Fe⁺⁺ in caso di Epo
8. Formulazioni ev con dosaggi singoli elevati

• RACCOMANDAZIONI NEL PERIODO INTRA-OPERATORIO

1. Se ipovolemia, cristalloidi o colloidi non proteici, in seconda scelta albumina 5%
2. Uso di tecniche e strumentazioni atte a ridurre al minimo il sanguinamento
3. Per la fluidoterapia, preferire monitoraggio emodinamico continuo o semi-continuo
4. In assenza di fattori per ipercoagulabilità e previsione di consistente perdita ematica, acido tranexamico
5. Se perdite >1000 ml o >20% volemia, ricorso integrato a tecniche di risparmio del sangue
6. Strumenti POC per misurazione di Hb e Hct
7. Strumenti POC per monitoraggio globale dell'emostasi
8. Se sanguinamento massivo, uso di fibrinogeno o crioprecipitato se ipofibrinogenemia grave (<1 g/L) oltre al PFC
9. Preferire fibrinogeno al PFC se controindicazioni al sovraccarico di volume

• RACCOMANDAZIONI NEL PERIODO POST-OPERATORIO

1. Strumenti POC per misurazione di Hb e Hct
2. Se terapia Fe⁺⁺, formulazione ev a dosaggi singoli elevati
3. Recupero post-operatorio se perdita >10% della volemia nonostante tecniche integrate di risparmio sangue
4. Se recupero post-operatorio, tecniche con lavaggio sangue
5. Se sistemi «non wash», valutare Hb libera prima di reinfusione di sangue non lavato per verificare emolisi <0.8%

E) IL CONSENSO INFORMATO ALLA TRASFUSIONE

RIFERIMENTI NORMATIVI

Articolo 32 della Costituzione della Repubblica Italiana:

- *La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.*

Articolo 50 (consenso dell'avente diritto) del Codice Penale:

- *Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto, col consenso della persona che può validamente disporre.*

Articolo 54 (stato di necessità) del Codice Penale:

- *Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare se ed altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo.*

Articolo 5 della legge 145 del 28 marzo 2001 "Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina. Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina (Oviedo, 4 aprile 1997) nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168 sul divieto di clonazione di esseri umani":

- *Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto un'informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualunque momento, liberamente ritirare il proprio consenso*

Articolo 33 (informazione) del Nuovo Codice di Deontologia Medica (dicembre 2006):

- *Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate.*
- *Il medico dovrà comunicare con il soggetto tenendo conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima partecipazione alle scelte decisionali e l'adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche.*
- *Ogni ulteriore richiesta di notizie da parte del paziente, anche in tema di prevenzione, deve essere soddisfatta.*
- *La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata.*

Articolo 35 (consenso informato) del Nuovo Codice di Deontologia Medica (dicembre 2006):

- *Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente.*
- *Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sull'integrità fisica si renda opportuna una manifestazione inequivoca della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo di cui all'art. 33 del Nuovo Codice di Deontologia Medica.*
- *In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona.*

Articolo 36 (assistenza d'urgenza) del Nuovo Codice di Deontologia Medica (dicembre 2006):

- *Allorché sussistano condizioni di urgenza, tenendo conto delle volontà della persona se espresse, il medico deve attivarsi per assicurare l'assistenza indispensabile.*

Articolo 37 (consenso del legale rappresentante) del Nuovo Codice di Deontologia Medica (dicembre 2006):

- *Allorché si tratti di minore, di interdetto o di inabilitato, il consenso agli interventi diagnostici e terapeutici, nonché al trattamento dei dati sensibili, deve essere espresso dal rappresentante legale.*
- *In caso di opposizione da parte del rappresentante legale al trattamento necessario e indifferibile a favore di minori o di incapaci, il medico è tenuto ad informare l'autorità giudiziaria; se vi è pericolo per la vita o grave rischio per la salute del*

minore, il medico deve comunque procedere senza ritardo e secondo necessità alle cure indispensabili.

- *Il medico, nel caso in cui sia stato nominato dal giudice tutelare un amministratore di sostegno, qualora quest'ultimo ne abbia la competenza, deve debitamente informarlo e tenere nel massimo conto le sue istanze.*

Articolo 38 (Autonomia del cittadino e direttive anticipate) del Nuovo Codice di Deontologia Medica (dicembre 2006):

Il medico deve attenersi, nell'ambito dell'autonomia e indipendenza che caratterizza la professione, alla volontà liberamente espressa della persona di curarsi e deve agire nel rispetto della dignità, della libertà e autonomia della stessa.

Il medico, compatibilmente con l'età, con la capacità di comprensione e con la maturità del soggetto, ha l'obbligo di dare adeguate informazioni al minore e di tenere conto della sua volontà.

In caso di divergenze insanabili rispetto alle richieste del legale rappresentante deve segnalare il caso all'autorità giudiziaria; analogamente deve comportarsi di fronte ad un maggiorenne infermo di mente.

Il medico, se il paziente non è in grado di esprimere la propria volontà, deve tenere conto nelle proprie scelte di quanto in precedenza manifestato dallo stesso in modo certo e documentato.

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI

Articolo 19 (criteri di protezione del ricevente) del Decreto Ministeriale del 15 gennaio 1991:

La trasfusione di sangue, di emocomponenti e di emoderivati costituisce una pratica terapeutica non esente da rischi; necessita pertanto del consenso informato del ricevente.

Articolo 4, comma 1-2-3-4, e articolo 5, comma 1 e 2 (Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri) del Decreto Ministeriale del 15 settembre 1995:

- *Deve essere comunicata ai pazienti la possibilità di effettuare, quando indicata, l'autotrasfusione e deve essere richiesto il consenso informato alla trasfusione di sangue ed emocomponenti ed alla somministrazione di emoderivati. Il consenso è espresso mediante sottoscrizione di apposita dichiarazione conforme al testo allegato al presente decreto, da unire alla cartella clinica.*
- *Se il paziente è un minore, il consenso deve essere rilasciato da entrambi i genitori o dall'eventuale tutore. In caso di disaccordo tra i genitori, il consenso va richiesto al giudice tutelare.*
- *Quando vi sia un pericolo imminente di vita, il medico può procedere a trasfusione di sangue anche senza consenso del paziente. Devono essere indicate nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che determinano tale stato di necessità.*
- *Nei casi che comportano trattamenti trasfusionali ripetuti, il consenso si presume formulato per tutta la durata della terapia, salvo esplicita revoca da parte del paziente.*
- *Al Comitato per il buon uso del sangue è trasmessa mensilmente, a cura dei singoli reparti ospedalieri, una scheda informativa sul numero di pazienti che hanno prestato il consenso alla trasfusione e che hanno rifiutato la trasfusione e sui casi di trasfusione senza consenso, determinata da stato di necessità.*
- *I dati riassuntivi annuali sono comunicati alla Regione e al Centro Regionale di Coordinamento e Compensazione.*

Documento "Il buon uso del sangue" emanato dalla Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale:

- *Se procede alla trasfusione senza richiedere il consenso informato, "il medico può incorrere in responsabilità civili e penali, anche in assenza di danni provocati dalla trasfusione".*

In conformità a quanto sopra ricordato, ed in particolare per quanto riguarda la trasfusione di sangue, emocomponenti ed emoderivati, si ribadisce dunque:

1. la necessità di acquisire il consenso del paziente all'effettuazione della terapia trasfusionale (con sangue autologo, con sangue omologo e con emoderivati) che, nei casi che comportano trattamenti trasfusionali ripetuti, si presume formulato per tutta la durata della terapia, salvo esplicita revoca da parte del paziente;
2. la necessità di fornire al paziente un'informazione chiara e comprensibile che dovrà comprendere, oltre alla segnalazione dei rischi e dei benefici che la terapia può comportare, anche le eventuali alternative possibili (per es. l'eventuale possibilità di eseguire l'autotrasfusione), nonché i rischi connessi alla mancata effettuazione della terapia trasfusionale;
3. la necessità che il consenso informato risulti adeguatamente documentato, sia per la terapia con emocomponenti, sia per quella con emoderivati, attraverso un modulo (vedi allegato) conforme ai modelli consigliati dal Decreto Ministeriale del 1 settembre 1995;
4. la necessità, nel caso in cui il soggetto destinatario della trasfusione non sia legalmente capace (minore, interdetto o inabilitato), di raccogliere il consenso da entrambi i genitori, dal tutore o dall'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza; in caso di assenza di uno dei genitori, il modulo di raccolta del consenso potrà essere sottoscritto dal genitore presente, che attesterà l'avvenuta informazione dell'altro genitore, ed il relativo consenso; in difetto di consenso oppure in caso di disaccordo tra i genitori occorre avvisare il giudice tutelare;
5. la possibilità di non dover acquisire previamente il consenso dell'avente diritto nel caso ricorrano gli estremi dello stato di necessità, estremi che dovranno comunque essere dettagliatamente descritti nella cartella clinica (art. 4, comma 3, Decreto Ministeriale del 1 settembre 1995).

COMPORAMENTO IN CASO DI RIFIUTO DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

Va premesso che non esiste univoca posizione nella dottrina giuridica, nella dottrina medico - legale e, di riflesso, nelle sentenze di merito e della Cassazione, circa il comportamento che il medico deve tenere di fronte al rifiuto consapevole ad una terapia trasfusionale, anche quando questa derivi da un'indicazione terapeutica tassativa. Ne deriva che il Comitato per il buon uso del sangue non può imporre comportamenti univoci o scelte che dovranno invece discendere da una meditata e

critica valutazione del singolo caso da parte del medico chiamato a prendere la decisione.

Ciò premesso, il Comitato per il buon uso del sangue ritiene comunque di poter suggerire le seguenti linee di comportamento:

Paziente maggiorenne

1. 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.

2. 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.

- a) 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 sostitativi del sangue), ad allertare il Magistrato, a documentare in modo puntuale e, se possibile, alla presenza di testimoni, tutte le tappe del percorso decisionale.
- b) 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 del punto 2. è bene avvertire tempestivamente il magistrato di turno e, per quanto possibile, attendere il parere soprattutto nel caso a).

Le condizioni che determinano tale stato di necessità devono essere indicate nella cartella clinica in modo particolareggiato.

Questo Comitato ritiene che, a garantire da ogni possibile censura il medico che decidesse di procedere alla trasfusione, verrebbe in ogni caso in soccorso la norma prevista al citato art. 54 del Codice Penale riportato nelle "premesse normative".

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) o del Tribunale Ordinario (in caso di adulto).

Le condizioni che determinano lo stato di necessità devono essere indicate nella cartella clinica in modo particolareggiato.

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 curante).
- 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 curante).
- 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 curante). Se il paziente firma il consenso, si può procedere alla terapia trasfusionale.

Se il paziente rifiuta il consenso alla terapia trasfusionale:

- 1) Finché il paziente è nella facoltà di intendere e di volere, sia che corra o no un attuale pericolo di vita o di danno grave alla salute: il medico rispetta la volontà del paziente, anche se sussistono le indicazioni cliniche alla terapia trasfusionale.

Inoltre, 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 a:

- mettere in atto tutte le misure alternative salvavita possibili (es. trasfusione con sostitutivi del sangue);

2) Se il paziente è in stato di incoscienza o comunque non in grado di esprimere validamente il consenso o il dissenso alla trasfusione e corre un attuale pericolo di vita o di danno grave alla salute, il medico deve:

- 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;
- avvertire tempestivamente il magistrato di turno e, per quanto possibile, attendere il suo parere.

3) Si indicano in cartella clinica in modo particolareggiato e, se possibile, alla presenza di testimoni, tutte le tappe del percorso decisionale relative ai punti 1) e 2) (medico curante);

- Quando vi sia un pericolo imminente di vita e impossibilità di chiedere preventivamente il consenso, procedere con la terapia trasfusionale, anche senza consenso del paziente, indicando nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che hanno determinato tale stato di necessità (medico curante).
- Segnalare alla Direzione Sanitaria ogni caso di eventuale rifiuto.

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.
- 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 curante).
- 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 curante).

- 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.
- Se i genitori, il tutore o l'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, rifiutano il consenso alla trasfusione oppure se c'è un contrasto tra i genitori (uno favorevole, l'altro contrario alla trasfusione):
 - 1) se la trasfusione non è urgente, si informa il P.M. presso il Tribunale per i minorenni (per pazienti minorenni) o presso il Tribunale civile (per pazienti maggiorenni) e si attende la decisione del magistrato;
 - 2) se la trasfusione è urgente, procedere alla trasfusione e informare il più tempestivamente possibile il Tribunale per i minorenni (per pazienti minorenni) o presso il Tribunale civile (per pazienti maggiorenni);
- Indicare in modo particolareggiato in cartella clinica le condizioni relative ai punti 1) e 2).
- Segnalare alla Direzione Sanitaria ogni caso di eventuale rifiuto.
- Quando vi sia un pericolo imminente di vita e impossibilità di chiedere preventivamente il consenso, procedere anche in assenza del consenso dei genitori o del tutore o dell'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza (che deve comunque essere ottenuto il più presto possibile), indicando nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che hanno determinato tale stato di necessità.

COMUNICATO INFORMATIVO SULLA TRASFUSIONE DI SANGUE

Caro/Cara Paziente!

La trasfusione di sangue e di emocomponenti, come globuli rossi, piastrine, plasma o derivati del plasma, globuli bianchi, viene eseguita per:

_ curare malattie del sangue;

_ superare situazioni di pericolo per gravi perdite di sangue (per es. dopo incidenti, in occasione di interventi chirurgici, emorragie interne).

I derivati del sangue raccolti in sacche o flaconi vengono trasfusi per via venosa

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 l'epatite (itterizia), la malaria, infezioni sessuali, l'AIDS ed altre.

Malgrado il controllo di compatibilità fra donatore e ricevente non si possono evitare, talvolta, reazioni lievi come prurito, arrossamento della pelle, formazione di bolle cutanee o brividi e febbre.

Raramente possono avverarsi 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 preparare 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, complicazioni 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. La trasfusione di grandi quantità di sangue (trasfusione massiva) può essere causa di alterazioni della coagulazione con pericolo di emorragia.

La trasfusione, infine, può, in rari casi, produrre un'irritazione delle vene (flebite).

Possibili alternative alla trasfusione di sangue di donatori:

Per alcune situazioni cliniche (per es. interventi chirurgici programmabili come l'impianto di protesi dell'anca, interventi di chirurgia vascolare e toracica ed altri), quando non esistono controindicazioni, si possono adottare tecniche alternative che evitano o limitano il ricorso alla trasfusione di sangue di donatore, come l'EMODILUIZIONE e l'AUTOTRASFUSIONE (trasfusione di sangue del paziente stesso) con sangue depositato prima dell'intervento o recuperato durante l'intervento oppure recuperato dopo l'intervento.

Con tali metodiche possono essere evitate le possibili complicanze della terapia trasfusionale con sangue di donatore.

I medici curanti 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 anche disponibili per ogni ulteriore informazione riguardo alla terapia trasfusionale.

Il Medico curante _____

U.O.C. Medicina Trasfusionale
Presidio Riuniti 0965397414
Presidio Morelli 0965393820

Direttore Dr. Alfonso Trimarchi

Io sottoscritto

Nato a

 il

Sono stat

informat

dal Dr./Dr.ssa

Che per le mie condizioni potrebbe essere necessario ricevere una o più trasfusioni di EMOCOMPONENTI OMOLOGHI

Globuli Rossi Concentrati

Plastrine

Plasma

che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di malattie

infettive trasmissibili, quali AIDS, epatite B, epatite C). Ho letto l'informativa e ho ben compreso quanto mi è stato

spiegato dal Dr./Dr.ssa

sia in ordine alle mie condizioni cliniche, sia ai rischi connessi alla trasfusione come a quelli che potrebbero derivarmi se non mi sottoponesi alla trasfusione. Ho richiesto le seguenti ulteriori informazioni:

1. _____
2. _____
3. _____

Ritengo le risposte chiare ed esaurienti.

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

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

Data: _____ Ora: _____ Firma: _____

Firma e timbro del medico che acquisisce il consenso: _____

BIBLIOGRAFIA

- *Costituzione della Repubblica Italiana.*
- *Codice Penale*
- *Legge 28 marzo 2001, n.145 - Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997.*
- *Codice di Deontologia Medica - 16 dicembre 2006: Decreto Ministeriale del 15 gennaio 1991.*
- *Decreto Ministeriale del 15 settembre 1995.*
- *Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale "Il buon uso del sangue" - 1992.*

F) RICHIESTA DI TEST IMMUNOEMATOLOGICI E DI EMOCOMPONENTI

Le richieste di test immunoematologici e la richiesta di emocomponenti vanno redatte utilizzando il portale EMODATAWEB

La richiesta di emocomponenti, insieme al consenso informato alla trasfusione, va compilata indicando l'anagrafica del paziente previa verifica dei dati anagrafici direttamente al paziente e/o attraverso attenta consultazione della cartella clinica i cui dati devono coincidere con quanto detto dal paziente o in sua incapacità, dai parenti.

Sulla stessa richiesta vanno trascritti i campi obbligatori richiesti dal sistema e normati dal vigente decreto legislativo - D.M. 2 novembre 2015 – All. VII

Sulla modalità di utilizzo del portale EMODATAWEB sono state già distribuite a tutte le U.O. le flow chart di utilizzo del sistema.

NB: in caso di malfunzionamento del sistema EMODATAWEB o eventi critici urgenti, le UOC possono utilizzare i form cartacei distribuiti dal SIT.

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.

VERIFICA E SOTTOSCRIZIONE DELLA CORRETTA COMPILAZIONE DEI DATI ANAGRAFICI DEL PAZIENTE SULLA RICHIESTA E SUI CAMPIONI DI SANGUE:

"La firma da apporre sui campioni biologici (provetta) necessari ai test immunematologici è del "responsabile del prelievo", mentre la richiesta di sangue ed emocomponenti deve essere firmata da un medico"

OGNI RICHIESTA DI SANGUE DEVE ESSERE ACCOMPAGNATA DAL GIUSTO NUMERO DI PROVETTE CHE IL SISTEMA EMODATAWEB INDICA PER LA CORRETTA GESTIONE.

IN PARTICOLARE, PER EVITARE ANEMIE IATROGENE DA ECCESSIVI PRELIEVI EMATICI È INUTILE RICHIEDERE PER LO STESSO PAZIENTE POLITRASFUSO LA RICHIESTA DI GRUPPO SANGUE.

Se si tratta di un paziente trasfuso per la prima volta è indispensabile che il reparto richiedente, invii sempre un unico campione associato alla richiesta di emocomponenti su cui il SIT effettuerà il primo controllo gruppo. Contestualmente il SIT consegnerà una provetta pre-etichettata per il gruppo di controllo che sarà richiesto quindi utilizzando il portale Emodataweb.

G) LA TRASFUSIONE

IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE E DELLE UNITÀ CONSEGNATE

È necessario prevedere un doppio controllo da parte dell'infermiere responsabile e del medico trasfusore dell'identità tra ricevente e nominativo al quale l'unità è stata assegnata - All. VII del D.M. 2 novembre 2015

"All'atto del prelievo dei campioni di sangue necessari per stabilire la compatibilità immunologica fra unità di sangue e ricevente, il paziente deve essere identificato in modo univoco mediante i propri dati anagrafici (nome, cognome e data di nascita), con particolare attenzione alle omonimie. Deve essere garantito il corretto abbinamento fra i campioni di sangue prelevati, la richiesta di trasfusione e il paziente"

e l'utilizzo di sistemi barriera (braccialetti) per la prevenzione dell'errore ABO

"Al fine di garantire un elevato livello di sicurezza della trasfusione, con particolare riferimento alla prevenzione delle reazioni da incompatibilità ABO, è introdotto l'utilizzo di braccialetti identificativi per tutti i pazienti candidati a terapia trasfusionale in regime di ricovero ed ambulatoriale.

I dati obbligatori minimi da riportare sugli appositi braccialetti identificativi sono: cognome, nome, data di nascita, sesso. 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). Per il paziente non collaborante l'identificazione attiva può essere effettuata attraverso un parente o tutore se presenti.

Prima della trasfusione le unità di emocomponenti devono essere ispezionate per evidenziare l'eventuale presenza di anomalie e, in caso di riscontro di anomalie, le unità devono essere restituite al servizio trasfusionale per i provvedimenti del caso.

Il paziente candidato alla trasfusione di emocomponenti, preventivamente informato che tale procedura può non essere completamente esente da rischio, è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso o dissenso, attraverso il modulo di cui al paragrafo G. Il medico responsabile della trasfusione deve verificare la presenza in cartella del consenso informato sottoscritto dal paziente.

Un medico e un infermiere devono procedere ai controlli di identità, corrispondenza e compatibilità immunologica teorica confrontando i dati presenti su ogni singola unità

di emocomponenti con quelli della richiesta e della documentazione resa disponibile dal servizio trasfusionale, quali il referto di gruppo sanguigno e le attestazioni di compatibilità delle unità con il paziente.
Tali controlli devono essere documentati."

L'identificazione attiva del paziente deve avvenire attraverso un doppio controllo medico infermiere

"L'identificazione del ricevente deve essere effettuata al letto del paziente individualmente da due operatori sanitari immediatamente prima dell'inizio della trasfusione. I controlli devono essere documentati e registrati su una scheda, secondo lo schema riportato compilata e sottoscritta da entrambi gli operatori."

"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) e deve sempre includere la verifica dei dati identificativi riportati sul braccialetto, confrontati con quelli riportati su ogni singola unità da trasfondere e sulla documentazione di assegnazione delle unità di emocomponente."

**SCHEDA DI REGISTRAZIONE DEI CONTROLLI PRE-TRASFUSIONALI
MODELLO H (DM 2/11/2015)**

NOME E COGNOME PAZIENTE:.....

DATA DI NASCITA:

BRACCIALETTO N°:

FIRME OPERATORI LEGGIBILI

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

Check	Check
1° op.	2° op.

Firma Medico.....Firma Infermiere

--	--

A LETTO DEL PAZIENTE

Ispezione unità di emocomponenti per la presenza di anomalie

Codice unità:..... GRC PLT PLASMA

--	--

Codice unità:..... GRC PLT PLASMA

--	--

Codice unità:..... GRC PLT PLASMA

--	--

Codice unità:..... GRC PLT PLASMA

--	--

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-Medico..... Firma 2° Operatore-Infermiere.....

OSSERVAZIONE CLINICA DELLA TRASFUSIONE

La trasfusione deve essere eseguita sotto la responsabilità del medico e il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per i primi 10/15 min in quanto le più importanti reazioni trasfusionali (emolitica) si verifica in questo lasso di tempo.

"11. La trasfusione è eseguita sotto la responsabilità del medico, che deve essere tempestivamente disponibile in caso di reazioni avverse. Il paziente è tenuto sotto osservazione, in particolare nei primi 15-20 minuti dall'inizio della trasfusione, al fine di rilevare tempestivamente eventuali reazioni avverse. Immediatamente prima e non oltre 60 minuti dopo la trasfusione sono rilevati e registrati in cartella i segni vitali (temperatura, frequenza cardiaca, pressione arteriosa). 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."

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.

FLUSSO OPERATIVO PER RICHIEDERE E TRASFONDERE SANGUE

Un modello di flusso operativo volto a garantire la sicurezza della trasfusione può essere il seguente:

RICHIESTA

1. identificazione del paziente (attribuzione del codice -braccialetto) all'ingresso in ospedale (accettazione);
2. accertamento dell'identità del paziente (infermiere/a);
3. accertamento dell'indicazione alla trasfusione (medico);
4. valutazione delle possibilità di autotrasfusione (medico);
5. richiesta di consenso alla trasfusione (medico) con compilazione dell'apposito modulo;
6. compilazione della parte anagrafica del modulo di richiesta di sangue e prelievo dei campioni di sangue nelle apposite provette (infermiera);
7. compilazione dei dati clinici e di laboratorio e firma della richiesta e dei campioni di sangue (medico) con verifica della correttezza dei dati e accertamento dell'identità del paziente;
8. invio al SIT della richiesta e dei prelievi (infermiere/a).

TRASFUSIONE

1. ritiro delle unità richieste (infermiere/a) nei tempi previsti, a seconda dell'urgenza, dalle linee guida riportate sul retro dei moduli di richiesta; per pazienti sconosciuti al SIT è necessario effettuare un secondo prelievo da consegnare al SIT al momento del ritiro delle unità richieste per la prima trasfusione; il ritiro deve avvenire presentando al SIT copia della richiesta cartacea
2. verifica dell'identità tra il paziente che deve ricevere la trasfusione e il nominativo del ricevente riportato sull'unità (infermiere/a); (data di nascita)
3. seconda verifica dell'identità tra ricevente e nominativo del paziente a cui è stata assegnata l'unità (medico); (data di nascita)
4. inizio immediato della trasfusione (entro 30 min. dal ritiro) (medico) o riportare immediatamente al SIT il sangue non trasfuso;
5. registrazione sulla cartella clinica (diario trasfusionale) di data, ora di inizio della trasfusione, numero di carico dell'unità trasfusa e firma del medico che ha effettuato la trasfusione;
6. monitoraggio della trasfusione (medico);
7. se si sospetta reazione, interrompere immediatamente la trasfusione mantenendo l'accesso venoso pervio, segnalare telefonicamente e per iscritto sull'apposito modulo il

SIT (medico) inviare l'unità e i relativi campioni biologici (sangue e urine) al SIT (infermiere/a);

8. registrazione sul modulo di assegnazione e trasfusione dell'ora di termine e suo invio al SIT (infermiere/a);
9. prescrizione delle indagini atte a valutare l'efficacia della trasfusione (medico);
10. esecuzione delle indagini e conservazione dei risultati in cartella (infermiere/a);
11. segnalazione al SIT di eventuali complicanze tardive (medico).

COMPILAZIONE DEL MODULO DI ACCOMPAGNAMENTO DELLE UNITÀ DI EMOCOMPONENTI

Il reparto, una volta eseguita la trasfusione, deve restituire al SIT il modello riguardante le note post-trasfusionali, dove il medico trasfusore segnala se l'unità è stata interamente trasfusa e se vi sono state reazioni trasfusionali. In questi casi deve essere dettagliata la tipologia di insorgenza, la durata ed eventualmente la terapia farmacologia. La trasfusione verrà immediatamente sospesa e l'unità inviata al più presto insieme ad un nuovo campione ematico del paziente per i controlli mirati.

Il modulo deve essere rinviato al SIT entro 48 ore dalla trasfusione, firmato dal medico trasfusore, il quale deve segnalare la data e l'ora in cui la stessa è avvenuta.

In caso di reazione avversa, provvedere ad avvisare immediatamente un responsabile del SIT.

Sulla cartella clinica, a cura del medico trasfusore, si dovrà riportare la data della trasfusione, il numero delle unità e le eventuali reazioni trasfusionali.

Se l'unità non è stata trasfusa va restituita immediatamente al SIT utilizzando l'apposito modulo di restituzione debitamente compilato. In ogni caso, l'unità non trasfusa deve essere restituita entro 72 ore dall'assegnazione.

La mancata restituzione entro le 72 ore dall'assegnazione o la restituzione avvenuta senza il rispetto delle indicazioni di conservazione e tracciabilità comporta l'eliminazione della sacca e la segnalazione alla Direzione Sanitaria di avvenuta non conformità grave.

LA DOCUMENTAZIONE

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 cartella clinica debbano essere riportati data, ora di inizio della trasfusione, numero di carico dell'unità, firma di chi ha eseguito la trasfusione ed eventuali complicazioni.

Una "cartellina trasfusionale" può risultare utile per contenere tutti i moduli che riguardano gli eventi trasfusionali del paziente. Vi possono utilmente trovare sistemazione il documento di gruppo sanguigno ed il modulo di consenso. Per il paziente che deve essere sottoposto ad intervento chirurgico, può qui trovare la sua collocazione anche il foglio informativo compilato riguardante la raccolta di sangue autologo. Può contenere anche una copia delle linee guida alla trasfusione.

Una copia di tutti i moduli di richiesta rimane anche a disposizione del Servizio Immunotrasfusionale. Gran parte dei dati qui riportati, vengono caricati in computer e utilizzati per la preparazione di periodici consuntivi.

LE COMPLICANZE

TRATTAMENTO DELLE REAZIONI TRASFUSIONALI ACUTE

Provvedimenti immediati in caso di reazione trasfusionale:

- Interrompere la trasfusione
- Mantenere l'accesso venoso aperto con una flebo di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%)
- Verificare che l'unità di sangue trasfusa al paziente sia quella a lui assegnata
- Avvertire il medico e il SIT

Dopo l'interruzione della trasfusione (tranne per la reazione allergica lieve, v. sotto):

- Registrare in cartella e inviare rapporto della reazione, 2 campioni di sangue in provette da gruppo prelevati al momento (da vena diversa da quella della trasfusione) e la sacca utilizzata, con set da trasfusione collegato, al SIT. Eventualmente campioni di sangue e di urina anche al Laboratorio di Patologia Clinica, a seconda dei casi.

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 al Servizio Immunotrasfusionale.

Nel caso di reazioni trasfusionali gravi (emolitiche, febbrili, ecc.) il Servizio Immunotrasfusionale dovrà ricevere, oltre alla segnalazione, l'unità di sangue e un campione di sangue del paziente prelevato da differente vena, il Laboratorio Centrale dovrà ricevere il primo campione di urine post-trasfusione ed un campione di sangue prelevato da differente vena.

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 al Servizio Immunotrasfusionale, accompagnata dai relativi campioni di sangue, per gli accertamenti del caso.

Modificato da G. Sirchia: "Il buon uso del sangue" 1992

In base al momento d'insorgenza e al meccanismo implicato, le reazioni trasfusionali si dividono in quattro grandi gruppi, immediate e ritardate, immunologiche e non immunologiche.

Complicanze immediate (insorgenza entro minuti o ore)

- 1) **Emolisi intravascolare acuta.** È un evento raro, ma potenzialmente letale, dovuto alla reazione antigene-anticorpo (quasi sempre nell'ambito del sistema AB0) fra antigeni presenti sui globuli rossi trasfusi e anticorpi del paziente. Le reazioni emolitiche ad esito mortale sono quasi esclusivamente dovute a somministrazione di sangue AB0 incompatibile. All'origine di questa reazione c'è spesso un errore umano: il campione di sangue utilizzato per il test non proviene dal paziente sottoposto a trasfusione oppure il sangue viene trasfuso al

paziente sbagliato. La distruzione delle emazie ABO incompatibili si accompagna all'attivazione dei sistemi del complemento e della coagulazione cui conseguono shock, CID e danno renale. Dopo l'infusione di una piccola quantità di sangue incompatibile possono comparire dolori lombari, ipotensione, sudorazione profusa, senso di grave malessere e febbre. Segni fondamentali sono l'emoglobinemia e l'emoglobinuria. Peraltro, si deve tener presente che molti dei sintomi descritti possono essere non valutabili in pazienti anestetizzati, nei quali l'unico segno di reazione può essere costituito da emorragia persistente dalle ferite e dai punti di sutura (emorragia a nappo), da calo pressorio e/o alterazioni della frequenza cardiaca.

- 2) **Reazione febbrile non emolitica.** È la complicanza trasfusionale più frequente (circa il 90% delle reazioni), che si manifesta con brividi e febbre dovuti a una reazione da anticorpi del paziente diretti contro leucociti e/o piastrine HLA-incompatibili presenti nel sangue trasfuso. In genere avviene in pazienti politrasfusi; la sintomatologia è di norma modesta e può essere risolta con la somministrazione di cortisonici e antipiretici. Se la reazione si ripeterà, sarà opportuno richiedere emocomponenti leucodepleti o utilizzare appositi filtri al letto del paziente. Si tenga presente che brividi e febbre possono anche essere il primo segnale di una reazione emolitica intravascolare.
- 3) **Reazione allergica orticarioide.** I sintomi più frequenti sono rush cutaneo, orticaria e prurito che compaiono anche dopo pochi minuti dall'inizio della trasfusione e si risolvono normalmente con la somministrazione di antistaminici. Gli antistaminici possono essere usati come premedicazione nel caso del ripetersi di tali manifestazioni.
- 4) **Reazioni anafilattiche.** Molto rare, ma gravi, possono comparire dopo l'infusione anche solo di una piccola quantità di emocomponente. Sono caratterizzate da tosse, broncospasmo, distress respiratorio, nausea, crampi addominali, vomito, diarrea, shock e perdita di coscienza. Di norma si verificano in pazienti con deficit di IgA e con anticorpi anti-IgA. Il trattamento prevede l'infusione di adrenalina e steroidi ed eventuale intervento del rianimatore.
- 5) **Contaminazione batterica.** La reazione febbrile può essere provocata anche da contaminazione batterica dell'emocomponente. Si tratta di una complicanza molto rara, ma spesso fatale dovuta per lo più a endotossine prodotte da batteri psicrofili Gram negativi. La prevenzione si basa sull'accurata disinfezione della cute del donatore, sul mantenimento di condizioni di sterilità durante la preparazione di emocomponenti, sulla conservazione dell'unità a temperatura idonea e controllata, sull'ispezione degli emocomponenti al momento della distribuzione e della trasfusione.
- 6) **Edema polmonare acuto.** Il rischio di sovraccarico circolatorio è particolarmente elevato nei pazienti con compromissione del sistema cardiocircolatorio. È dovuto alla somministrazione rapida e/o in quantità

ccessiva di emocomponenti o emoderivati (come soluzioni di albumina al 20%) e si manifesta con tachicardia, dispnea, ipertensione, segni d'insufficienza ventricolare sinistra acuta. Il sovraccarico circolatorio si previene limitando il ricorso alla trasfusione, con una infusione molto lenta (non meno di 2 ore per unità) e con il contemporaneo uso di diuretici nei pazienti a rischio.

- 7) **TRALI** (Transfusion Related Acute Lung Injury). È una reazione rara, spesso assai grave, consistente in insufficienza respiratoria senza sofferenza cardiaca. Caratterizzata da febbre, brividi, cianosi, tosse, dispnea e ipotensione, può comparire anche dopo somministrazione di volumi molto ridotti. Questa complicanza è dovuta alla presenza nel sangue trasfuso di anticorpi in grado di reagire con i leucociti del ricevente, oppure alla presenza nel ricevente di anticorpi anti-leucocitari che reagiscono con i granulociti contenuti negli emocomponenti trasfusi. In entrambi i casi si ha la formazione di aggregati leucocitari che vengono intrappolati nel microcircolo polmonare.

Complicanze ritardate (insorgenti a distanza di tempo dalla trasfusione da pochi giorni ad alcuni anni).

- 1) **Emolisi extravascolare.** Avviene in pazienti già immunizzati, in seguito a trasfusioni o gravidanze, verso antigeni del sistema Rh, Kidd, Duffy e Kell ma con titolo anticorpale troppo basso per poter essere rilevati dalle prove di compatibilità. La trasfusione di emazie positive per i corrispondenti antigeni può dar luogo ad una risposta anticorpale anamnestiche che porta all'emolisi extravascolare delle emazie trasfuse, di norma entro 3-7 giorni dalla trasfusione. La diagnosi di reazione emolitica ritardata può essere sospettata sulla base di una diminuzione del livello di emoglobina, altrimenti inspiegabile, e dell'aumento della bilirubina.
- 2) **Alloimmunizzazione post-trasfusionale.** Le trasfusioni possono determinare immunizzazione verso gli antigeni eritrocitari o leucopiastrinici o verso gli antigeni delle proteine plasmatiche.
- 3) **GVHD (Graft Versus Host Disease).** È provocata dall'attecchimento dei linfociti trasfusi che reagiscono contro i tessuti del ricevente. È una complicanza rara, ma molto grave che si manifesta con febbre, rash cutaneo, epatite, diarrea, ipoplasia midollare e infezioni di progressiva intensità in pazienti gravemente immunodepressi. Sono stati descritti casi di GVHD anche in pazienti immunocompetenti trasfusi con sangue di donatori omozigoti per un alplotipo HLA presente nel ricevente. Per prevenire la GVHD è necessario ricorrere all'irradiazione degli emocomponenti cellulari destinati a pazienti a rischio.
- 4) **Immunomodulazione.** Numerosi studi clinici indicano che la trasfusione di sangue allogeneico comporta una significativa depressione della risposta immunitaria. L'immunosoppressione determinata dalla trasfusione risulta vantaggiosa in alcuni casi (aumento della sopravvivenza degli organi trapiantati, diminuzione delle recidive nel morbo di Crohn), ma potrebbe anche provocare

un aumento di recidive di tumore e di infezioni virali e batteriche. Anche se tali dati richiedono ulteriori conferme, essi stanno a indicare la complessità della relazione tra trasfusione allogenica e risposta immune, oltre a costituire un buon motivo per limitare quanto più possibile il ricorso alla terapia trasfusionale.

- 5) **Sovraccarico di ferro.** Ogni unità di emazie contiene circa 250 mg di ferro. I pazienti sottoposti a regimi trasfusionali molto protratti possono presentare un accumulo di ferro (emosiderosi) a carico di cuore, fegato e ghiandole endocrine. In tali pazienti è necessario instaurare precocemente un'adeguata terapia chelante.
- 6) **Trasmissione di agenti infettivi.** Nonostante l'avvento dei test molecolari per la ricerca di HIV, HBV e HCV e controlli sierologici per *Treponema pallidum* (TPHA), non è del tutto esclusa la possibilità di contrarre uno dei suddetti microrganismi in seguito a trasfusione. Inoltre, vi sono patogeni emergenti (TTV, WNV, HGV, CJD) e patogeni non noti, per i quali non esistono test specifici, che possono essere trasmessi attraverso gli emocomponenti. Questi rischi costituiscono la principale controindicazione alla trasfusione di emocomponenti allogenici, imponendo grande cautela nel loro uso terapeutico.

LA TRASFUSIONE MASSIVA

Si definisce come la trasfusione nell'arco di 24 ore di una quantità di sangue equivalente o superiore al volume ematico del paziente, ricordando che la volemia è pari a

- 70 mL/Kg di peso corporeo nell'adulto
- 85 mL/Kg di peso corporeo nel bambino

In un soggetto adulto si può parlare di trasfusione massiva quando sia stato trasfuso un numero di unità di emazie concentrate equivalente o superiore a 12-14.

Questo evento trasfusionale può accompagnarsi alle complicanze di ordine coagulativo e metabolico di seguito descritte:

1- Coagulopatia da diluizione

La cinetica dell'exsanguinotrasfusione prevede che, con la perdita di un volume ematico, permanga nell'organismo il 37% del volume ematico di partenza, quindi il 37% di tutti gli elementi circolanti, fra i quali principalmente i fattori procoagulanti e le piastrine. Con due o tre volumi sostituiti (24-50 unità di emazie concentrate trasfuse), i fattori della coagulazione e le piastrine si riducono al 15% e al 5% dei valori iniziali, rispettivamente.

Essendo, di regola, somministrati cristalloidi, soprattutto nelle fasi iniziali di compenso, qualora le perdite ematiche siano elevate (> 1 volemia), è necessario il controllo dei fattori della coagulazione e della conta piastrinica per avviare l'eventuale richiesta di plasma fresco congelato e/o concentrati piastrinici. Non è mai indicata la somministrazione profilattica di questi emocomponenti.

Il sintomo caratteristico di una coagulopatia da diluizione piastrinica è il sanguinamento microvascolare, con conta piastrinica < 50000/mL e attività procoagulante

< 30% è indicato il supporto trasfusionale.

2 - Coagulazione intravascolare disseminata (CID)

La sede e l'estensione del trauma e la durata dello shock sono fattori rilevanti per lo sviluppo di una CID.

In caso di trasfusione massiva la CID è riportata nel 5-30% dei casi associata ad elevata morbilità e mortalità. In realtà più che alla trasfusione massiva di per sé, la CID è riconducibile alle cause che hanno richiesto la terapia trasfusionale: danno tissutale, ipoperfusione e stasi circolatoria indotta dall'emorragia esitano nella CID; la trombosi microvascolare che

ne consegue può giocare un ruolo importante nello sviluppo di una insufficienza multiorgano (MOF), con insufficienza renale e distress respiratorio. La concomitante attivazione della cascata fibrinolitica può determinare la contemporanea presenza del sanguinamento e della trombosi del microcircolo.

3- Ipotermia

La somministrazione rapida di elevati quantitativi di sangue/liquidi prelevati direttamente dalla frigoemoteca o da armadi refrigerati può determinare un abbassamento della temperatura corporea del ricevente. Segni di ipotermia sono l'acidosi metabolica, la coagulopatia fino alla CID, l'aritmia cardiaca; se la temperatura corporea scende al di sotto di 32°C vi è un sostanziale rischio di disfunzione cardiaca e morte. Si previene utilizzando appositi riscaldatori specificamente idonei al riscaldamento del sangue al fine di prevenire l'emolisi.

4 - Tossicità da citrato

Il plasma e i concentrati piastrinici, in misura minore le emazie concentrate, contengono elevate quantità di Na-citrato utilizzato come anticoagulante, che agisce come tale sottraendo il calcio dalla cascata coagulativa. Nei soggetti normali il citrato viene escreto con le urine e metabolizzato rapidamente dal fegato; nei pazienti con shock, ipotermia, danno epatico o preesistente patologia epatica la tossicità da citrato può causare bradicardia con riduzione della gittata.

5 - Iperpotassiemia

Il potassio si libera dai globuli rossi durante la conservazione in sacca. L'aumento del potassio extracellulare può acquisire significato clinico nei pazienti con shock e/o insufficienza renale, e in caso di rapida somministrazione di elevati volumi di emazie conservate. All'aumento della potassiemia può conseguire un'alterazione del ritmo con ridotta funzionalità cardiaca.

6 - Acidosi metabolica

In condizioni normali l'organismo è in grado di neutralizzare facilmente il carico di acidi indotto dalla trasfusione. L'acidosi che si sviluppa in un paziente che ha ricevuto grandi quantità di sangue è spesso il risultato dello shock e dell'ipossia dei tessuti, più che della trasfusione stessa.

Modificato da G. Sirchia: "Il buon uso del sangue" 1992

<i>TIPO DI REAZIONE</i>	<i>SEGNI E SINTOMI</i>	<i>EZIOLOGIA</i>	<i>PROVVEDIMENTI NECESSARI</i>
Allergia lieve	Prurito, orticaria	Anticorpi diretti contro le proteine plasmatiche	Applicare i provvedimenti da 1 a 3; somministrare antistaminici (PO, IM o EV); riprendere la trasfusione dopo l'attenuazione dei sintomi; se non subentra un miglioramento entro 30' passare al trattamento previsto per l'allergia più severa (v. sotto)
Allergia moderata o severa	Orticaria, dispnea, dolore addominale, ipotensione, nausea, reazione anafilattica	Anticorpi contro proteine plasmatiche IgA	Applicare i provvedimenti da 1 a 5; somministrare antistaminici e corticosteroidi ev e, al bisogno, epinefrina, vasopressori, broncodilatatori, farmaci inotropi; altre reazioni possono essere evitate con una premedicazione (ad es.: Clorfenamina: Trimeton® 1 f=10 mg in/ev e Metilprednisolone: Urbason® 1 f=20 mg in/ev), e con la somministrazione di eritrociti (dopo una seconda reazione allergica)
Febbre	Febbre, brividi, ansietà, lieve dispnea	Anticorpi contro gli antigeni leucocitari (generalmente HLA); citochine	Applicare i provvedimenti da 1 a 5; somministrare antipiretici; altre reazioni possono essere evitate con una premedicazione e con la somministrazione di concentrati eritrocitari e piastrinici filtrati
Insufficienza respiratoria acuta	Febbre, brividi, dispnea, insufficienza respiratoria	TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury): Anticorpi del donatore diretti contro leucociti del ricevente; più raramente anticorpi del ricevente diretti contro i leucociti trasfusi	Applicare i provvedimenti da 1 a 5; terapia di supporto dell'insufficienza respiratoria con ossigeno e ventilazione meccanica; trasfusione con concentrati eritrocitari e piastrinici filtrati e lavati fino a che non sia chiara l'eziologia (anticorpi del ricevente contro leucociti del donatore o viceversa?)
Emolisi acuta	Ansietà, dolore toracico,	Reazione trasfusionale	Applicare i

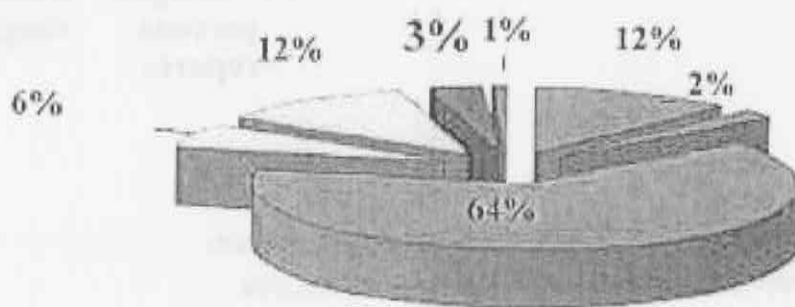
	dispnea, brividi, febbre, shock, emorragie, emoglobinuria, arresto cardiaco	emolitica; generalmente dovuta a incompatibilità ABO	provvedimenti da I a 5; trattare lo shock con vasopressori, fluidi ev, inotropi e corticosteroidi al bisogno; mantenere pervie le vie aeree; incrementare il flusso ematico renale con fluidi ev e furosemide; mantenere una diuresi forzata; monitorare la funzione renale contro una possibile insufficienza renale acuta. Monitorare la coagulazione contro una possibile comparsa di coagulazione intravascolare disseminata CID; somministrare emocomponenti al bisogno dopo aver chiarito l'eziologia.
Sepsi/tossicosi	Brividi, febbre, ipotensione	Contaminazione batterica degli emocomponenti trasfusi	Applicare i provvedimenti da I a 5; trattare lo shock con vasopressori, fluidi ev e inotropi. Fare emocultura su sangue del paziente e sul sangue contenuto nella sacca. Terapia antibiotica.

H) L'ERRORE TRASFUSIONALE

A) Shot:analisi 1996/2002

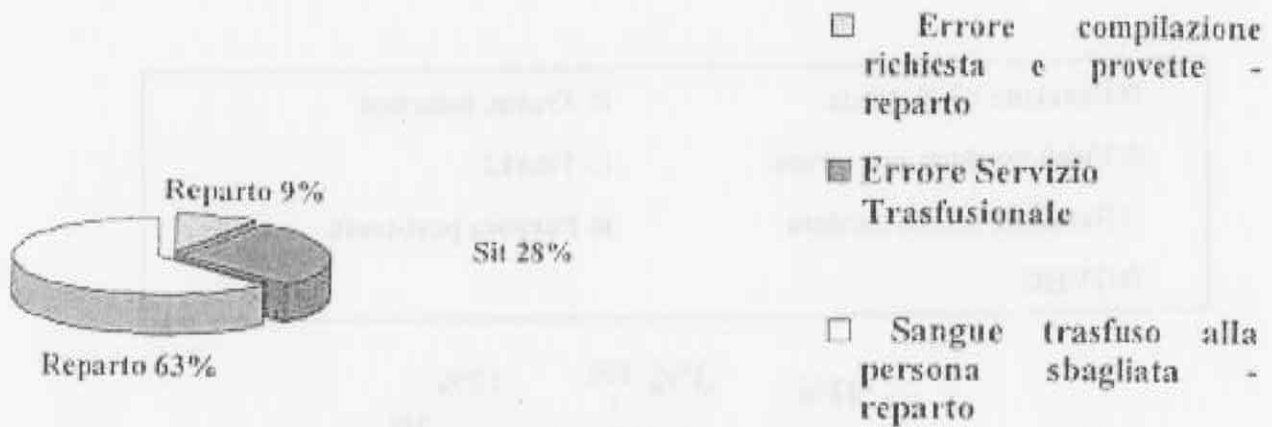
1630 reports

■ Reazione trasf. Acuta	■ Trasm. infezioni
■ Unità trasfuse. per errore	□ TRALI
□ Reazione trasf. ritardata	■ Porpora post-trasf.
■ GVHD	



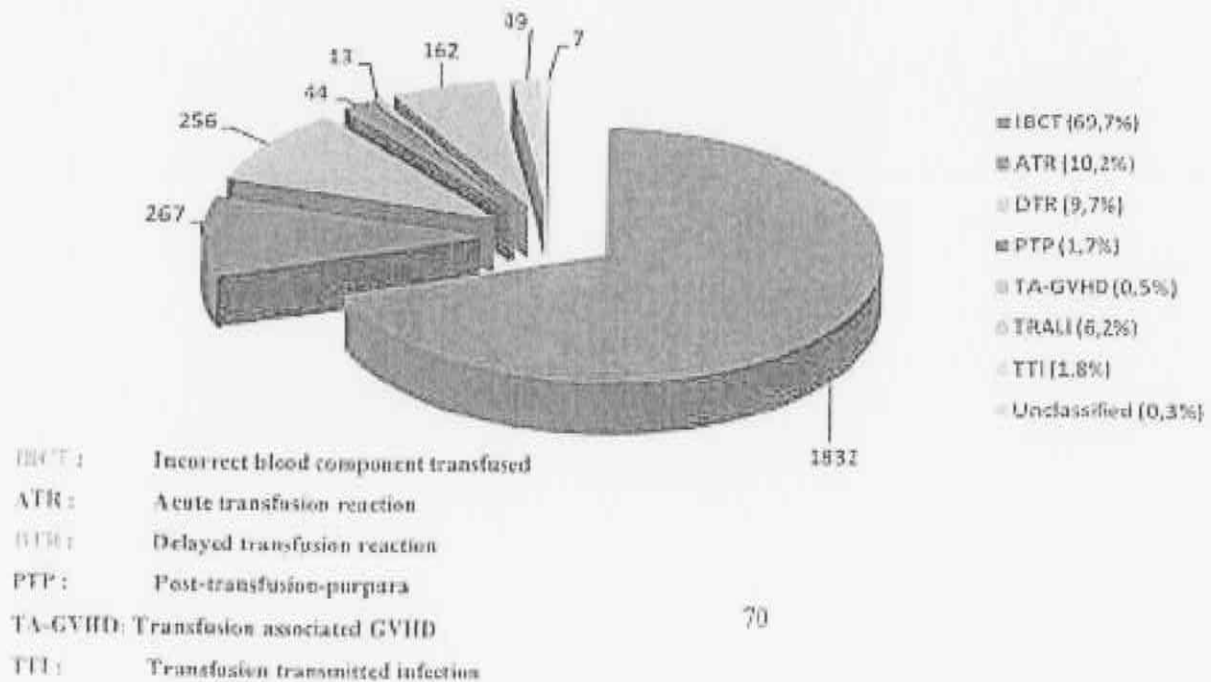
B) Tipi di errore nei casi di reazione emolitica acuta (da Szazama, modificato):

USA 1976-1985 n°256 decessi trasfusionali avvenuti in reparto correlati di cui 131 da incompatibilità AB0 (51%) Fonte: FDA



C) 2630 events reported to SHOT UK Hemovigilance system

From Transfusion Medicine Reviews October 2006



Errore negli stadi del processo trasfusionale in reparto

PREANALITICA

- Errore di identificazione o scambio di persona
- Errore di trascrizione della anagrafica o di etichettatura dei campioni
- Errore di trascrizione della anagrafica sulla richiesta

POSTANALITICA (TRASFUSIONE)

- Sangue trasfuso alla persona sbagliata per errore di identificazione del paziente o delle unità (in sala operatoria o in altri reparti)
- Trasfusione di sangue omologo a paziente con unità autologhe a disposizione

