

RACCOMANDAZIONI PER L' IMPLEMENTAZIONE DEL PROGRAMMA DI PATIENT BLOOD MANAGEMENT

APPLICAZIONE IN CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE ELETTIVA DELL' ADULTO

a cura di

Stefania Vaglio, Domenico Prisco, Gianni Biancofiore, Daniela Rafanelli, Paola Antonioli, Michele Lisanti,
Lorenzo Andreani, Leonardo Basso, Claudio Velati, Giuliano Grazzini, Giancarlo Maria Liumbruno

Raccomandazioni per l'implementazione del programma di

Patient Blood Management

Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto

Gruppo di redazione

Stefania Vaglio¹, Domenico Prisco², Gianni Biancofiore³, Daniela Rafanelli⁴, Paola Antonioli⁵, Michele Lisanti⁶, Lorenzo Andreani⁷, Leonardo Basso⁸, Claudio Velati⁹, Giuliano Grazzini¹⁰, Giancarlo Maria Liumbruno¹¹

¹: Direttore U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera S. Andrea. Ricercatore confermato e professore aggregato di Patologia Clinica, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma. Referente Settore Ricerca e Formazione, Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ²: Direttore A.O.U.C. Medicina Interna Interdisciplinare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ³: Direttore U.O. Anestesia e Rianimazione Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ⁴: Direttore ff. U.O. Immunoematologia e Trasfusionale, Azienda USL 3 Pistoia; ⁵: Presidente A.N.M.D.O. Sezione Emilia-Romagna; ⁶: Direttore 1^a Ortopedia e Traumatologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ⁷: 1^a Ortopedia e Traumatologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ⁸: Responsabile Reparto di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Cottolengo, Torino; ⁹: Presidente della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia; ¹⁰: Direttore Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ¹¹: Consigliere nazionale della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia. Responsabile Programmazione e monitoraggio Sistema trasfusionale, Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

APPROVATO DALLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE:



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER



INDICE	Pagina
PREFAZIONE	5
INTRODUZIONE	9
METODOLOGIA PER LA PRODUZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE DEL PROGRAMMA DI PATIENT BLOOD MANAGEMENT	11
IL PERCORSO CLINICO-ORGANIZZATIVO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A INTERVENTO DI CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE ELETTIVA	12
PERIODO PRE-OPERATORIO E RUOLO DELLA VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA	12
PERIODO INTRA-OPERATORIO	15
PERIODO POST-OPERATORIO	16
I TRE PILASTRI DEL PATIENT BLOOD MANAGEMENT	18
OTTIMIZZAZIONE DELL'ERITROPOIESI	18
PERIODO PRE-OPERATORIO	18
Rilevazione dell'anemia.....	18
Stimolazione dell'eritropoiesi	19
<i>Terapia marziale per via orale.....</i>	<i>19</i>
<i>Terapia marziale per via endovenosa.....</i>	<i>20</i>
PERIODO POST-OPERATORIO	20
Rilevazione dell'anemia.....	20
Stimolazione dell'eritropoiesi	21
<i>Terapia marziale per via orale.....</i>	<i>21</i>
<i>Terapia marziale per via endovenosa.....</i>	<i>21</i>
GESTIONE A BREVE TERMINE DEL PERIODO PERI-OPERATORIO.....	21
Stimolazione dell'eritropoiesi	21
<i>Terapia marziale</i>	<i>21</i>
DOSAGGIO DELLA TERAPIA MARZIALE	22
<i>Ferro per via orale</i>	<i>22</i>
<i>Ferro per via endovenosa</i>	<i>22</i>
SICUREZZA DELLA TERAPIA MARZIALE PER VIA ENDOVENOSA	22
IMPIEGO DELL'ERITROPOIETINA NEL PERI-OPERATORIO.....	23
CONTENIMENTO DELLE PERDITE EMATICHE.....	25
PERIODO PRE-OPERATORIO	25
Predeposito	25
Identificare e gestire il rischio emorragico	26
Contenimento del sanguinamento iatrogeno e pianificazione della procedura.....	27
<i>Gestione della terapia antiaggregante piastrinica</i>	<i>27</i>
<i>Gestione della terapia anticoagulante.....</i>	<i>29</i>
I nuovi anticoagulanti orali.....	30
Nuovi anticoagulanti orali e test di laboratorio	31
<i>Gestione del paziente con comorbidità associate ad alterazioni dell'emostasi.....</i>	<i>33</i>
<i>Gestione del paziente con disordini emorragici congeniti.....</i>	<i>34</i>
Difetti dell'emostasi primaria	34

<i>Gestione del paziente con piastrinopenia acquisita</i>	39
PERIODO INTRA-OPERATORIO	39
Tecniche di autotrasfusione	39
Emodiluizione acuta normovolemica	39
Recupero intra-operatorio	40
Tecniche chirurgiche di risparmio del sangue	41
Liquidi di infusione	42
Pazienti con sanguinamento modesto	44
Pazienti con sanguinamento grave	44
Pazienti con sanguinamento critico	44
Dosaggio dei liquidi di infusione	45
Agenti emostatici per uso topico	45
Tecniche anestesilogiche di risparmio del sangue	46
Tecniche farmacologiche e agenti emostatici	48
Diagnostica point-of-care	51
PERIODO POST-OPERATORIO	53
Tecniche di autotrasfusione	53
Recupero post-operatorio	53
CONTROLLO DELLA TEMPERATURA CORPOREA E PREVENZIONE DELLE ULCERE DA	
STRESS	54
ATTENTO MONITORAGGIO DEL PAZIENTE E GESTIONE DEL SANGUINAMENTO POST-	
OPERATORIO	55
Terapia anticoagulante e interazioni farmacologiche	55
Monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio	56
Gestione del paziente con piastrinopenia acquisita	61
OTTIMIZZAZIONE DELLA TOLLERANZA ALL'ANEMIA	63
PERIODO PRE-OPERATORIO	63
Valutazione e ottimizzazione della riserva fisiologica individuale per la tolleranza	
all'anemia e dei fattori di rischio	63
Adozione di soglie trasfusionali restrittive	64
PERIODO INTRA-OPERATORIO	65
Ottimizzare la gittata cardiaca. Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione	65
PERIODO POST-OPERATORIO	67
Ottimizzare la tolleranza all'anemia. Massimizzare l'apporto di ossigeno.	
Minimizzare il consumo di ossigeno	67
BIBLIOGRAFIA	69
APPENDICE	89
SINOSSI DELLE RACCOMANDAZIONI	97

Prefazione

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) ha promosso – in linea con la Risoluzione WHA63.12 del 21/05/2010 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità¹ – un'iniziativa finalizzata a sistematizzare metodi e strumenti innovativi e più efficaci per garantire l'appropriatezza della gestione organizzativa e clinica della risorsa sangue. Tale iniziativa si identifica in un'innovativa progettualità multiprofessionale, multidisciplinare e multimodale che si riassume nella definizione anglosassone di *Patient Blood Management* (PBM). Questa strategia era stata prevista già nel Programma per l'autosufficienza regionale e nazionale del sangue e dei suoi prodotti del 2012², nel quale si promuovevano la definizione e l'implementazione di “metodi e strumenti innovativi e più efficaci per garantire l'appropriatezza della gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue”.

Il PBM coniuga diversi obiettivi: il miglioramento degli *outcome* dei pazienti e la riduzione dei costi, basandosi non già sulla risorsa sangue allogenica ma su quella del paziente stesso.

Nel corso del 2013 il CNS, con riferimento ai percorsi diagnostico-terapeutici medici e chirurgici a maggiore impatto trasfusionale, attivando un partenariato tecnico-scientifico con la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), ha dato avvio a un progetto a valenza nazionale finalizzato a promuovere, nel corso del 2014-2015, le prime applicazioni pilota del PBM in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto.

Il progetto ha preso l'avvio con la costituzione di un gruppo di lavoro multidisciplinare, coordinato dal CNS, con il mandato di individuare, nell'ambito dei tre "pilastri" del PBM³, le strategie e le tecniche farmacologiche e non farmacologiche in grado di ridurre il ricorso alla terapia trasfusionale allogenica e le evidenze scientifiche disponibili che le supportano per applicarle, inizialmente, ai pazienti candidati a interventi di chirurgia ortopedica maggiore elettiva e, in una fase successiva, ai pazienti afferenti alle altre aree assistenziali chirurgiche e mediche. Le raccomandazioni prodotte dal gruppo di lavoro (“Raccomandazioni per l'implementazione del programma di *Patient Blood Management* - Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto”) affrontano tutte le strategie incluse nei tre pilastri del PBM³ e sono il prodotto del lavoro condiviso di tecnici del CNS e di cinque Società Scientifiche [SIMTI, Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI), Associazione Nazionale dei Medici delle Direzioni Ospedaliere (ANMDO), Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) e Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)].

Nel 20-40% dei pazienti candidati a interventi di chirurgia protesica maggiore (anca o ginocchio) è presente anemia pre-operatoria⁴. Il mancato trattamento di questi pazienti, volto

ad evitare la trasfusione evitabile, equivale all'erogazione di prestazioni sanitarie sub-ottimali poiché è noto che l'anemia pre-operatoria rappresenta un potente moltiplicatore di morbosità e mortalità e costituisce pertanto una controindicazione all'effettuazione di interventi chirurgici in elezione che prevedano un consistente rischio di sanguinamento⁵.

La chirurgia protesica elettiva dell'adulto è, inoltre, molto frequente nella popolazione generale. Negli USA, ogni anno oltre 300.000 pazienti sono sottoposti a interventi di artroprotesi di anca e, nel decennio 2000-2010, le protesi totali di anca, nei pazienti di età superiore a 45 anni, sono aumentate complessivamente da 138.700 a 310.800, cioè da 142,2 a 257 per 100.000 unità di popolazione residente⁶. Nel 2009, sempre negli USA, sono state effettuate 619.000 protesi di ginocchio; dal 2009 al 2010 il numero di tali procedure ha fatto registrare un aumento del 6,1%, con paralleli incrementi della spesa sanitaria associata⁷. In Svezia, nel 2020, l'incidenza stimata delle artroprotesi di anca raggiungerà il valore di 341 per 100.000 unità di popolazione residente di età superiore a 40 anni e, nel 2030, arriverà a 358⁸. In Francia, ogni anno, vengono effettuati oltre 250.000 interventi per protesi di anca e di ginocchio⁹. Analogamente, in Italia, si eseguono ogni anno oltre 160.000 interventi di artroprotesi in 750 strutture, con un incremento medio annuo di circa il 5% e un costo totale stimato in circa 1 miliardo di Euro per il solo DRG chirurgico. Gli interventi di sostituzione protesica del ginocchio (oltre 60.000 nel 2010), sebbene inferiori a quelli dell'anca in termini assoluti (oltre 90.000 nel 2010), mostrano, rispetto a questi ultimi, un gradiente di crescita superiore (incremento medio annuo pari all'8,9% per il ginocchio, contro il 2,6% misurato per l'anca)¹⁰⁻¹².

L'implementazione di specifici percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali multidisciplinari finalizzati all'applicazione delle strategie del PBM nell'ambito della chirurgia protesica elettiva, auspicabilmente anche mediante l'individuazione di personale infermieristico dedicato¹³, consentirà, pertanto, di evitare o ridurre le trasfusioni di sangue allogenico, garantendo a tutti i pazienti, mediante una serie di programmi diversi e personalizzati, un miglioramento dell'*outcome*.

In parallelo si prevede anche un significativo contenimento della spesa sanitaria. Il notevole interesse che attualmente la sanità, non solo nordamericana, mostra per il PBM ha anche, infatti, un solido razionale economico-finanziario. A questo proposito, secondo un recente rapporto di una società di consulenza sanitaria di Chicago, la "Huron Healthcare Consulting Group", il PBM è una delle 10 "opportunità trascurate" che potrebbero consentire ai sistemi sanitari un rilevante miglioramento qualitativo delle prestazioni erogate e una riduzione del 10-20% dei costi della risorsa "sangue", proprio per la migliore gestione della stessa¹⁴.

La terapia trasfusionale è uno dei trattamenti a più elevata prevalenza di abuso e con un impatto finanziario che, negli USA, ha un ordine di grandezza misurabile in miliardi di dollari¹⁵; questa terapia ha, infatti, un costo complessivo che supera 400 Euro per singola unità effettivamente trasfusa¹⁶, come concordemente dimostrato da diversi studi, condotti sia negli USA sia in Europa, che hanno analizzato, seppure con metodologie diverse, i costi dell'intero processo di erogazione della terapia trasfusionale¹⁷.

In questo contesto, le raccomandazioni multidisciplinari per l'implementazione del PBM in chirurgia ortopedica elettiva rappresentano un utile strumento che viene messo a disposizione dei professionisti e delle strutture sanitarie, pubbliche e private, a supporto della erogazione di prestazioni terapeutiche complessivamente costo-efficaci, conformi a standard assistenziali elevati, orientate a prevenire la trasfusione evitabile e a garantire *outcome* migliori per i cittadini assistiti.

Il Direttore Generale

Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria

Ministero della Salute

Dott. Ranieri Guerra

Bibliografia

1. Sixty-third World Health Assembly. WHA63.12. Availability, safety and quality of blood products. 21 May 2010. Disponibile all'indirizzo web: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf. Ultimo accesso: 15/06/2015.
2. Decreto del Ministro della salute 4 settembre 2012. Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2012. GU n. 241 del 15 ottobre 2012.
3. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011; **16(Suppl 3)**: 3-11.
4. Liunbruno GM, Vaglio S, Grazzini G, et al. Patient blood management: a fresh look at a new approach to blood transfusion. *Minerva Anestesiol* 2014; in stampa.
5. Spahn DR, Zacharowski K. Non-treatment of preoperative anaemia is substandard clinical practice. *Br J Anaesth* 2015; doi: 10.1093/bja/aev099.
6. Wolford ML, Palso K, Anita Bercovitz A. Hospitalization for total hip replacement among inpatients aged 45 and over: United States, 200-2010. *NCHS Data Brief* 2015; **186**: 1-8.
7. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ. Impact of the economic downturn on total joint replacement demand in the United States: updated projections to 2021. *J Bone Joint Surg Am* 2014; **96**: 624-30.
8. Nemes S, Gordon M, Rogmark C, Rolfson O. Projections of total hip replacement in Sweden from 2013 to 2030. *Acta Orthop* 2014; **85**: 238-43.
9. Delaunay C. Registries in orthopaedics. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015; **101(1 Suppl)**: S69-75.
10. Torre M, Luzi I, Romanini E, et al. Il Registro Italiano Artroprotesi (RIAP): stato dell'arte. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2013; **39**: 90-95.
11. Torre M, Manno V, Masciocchi M, Romanini E, Zagra L. Ed. *Registro nazionale degli interventi di protesi d'anca: basi operative per l'implementazione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/22). Disponibile all'indirizzo web: http://www.iss.it/binary/pros/cont/Rapporto_ISTISAN_0922.pdf. Ultimo accesso: 15/06/2015.
12. Torre M, Luzi I, Carrani E, Leone L, et al, Ed. *Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Primo Report*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014. Disponibile all'indirizzo web: http://www.iss.it/binary/riap2/cont/ExecutiveSummPrimoReport_rev.pdf. Ultimo accesso: 15/06/2015.
13. Gallagher T, Darby S, Vodanovich M, et al. Patient blood management nurse vs transfusion nurse: is it time to merge? *Br J Nurs* 2015; **24**: 492-5.
14. Huron Healthcare. Ten Overlooked Opportunities For Significant Performance Improvement and Cost Savings. Disponibile all'indirizzo web: http://www.huronconsultinggroup.com/Insights/Perspective/Healthcare/~/_media/Insights-Media-Content/Overlooked_Opportunities_CostMgmt.pdf. Ultimo accesso: 15/06/2015.
15. Anthes E. Evidence-based medicine: save blood, save lives. *Nature* 2015; **520**: 24-6.
16. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010; **50**: 753-65. - Abraham I, Sun D. The cost of blood transfusion in Western Europe as estimated from six studies. *Transfusion* 2012; **52**: 1983-8.
17. Kacker S, Frick KD, Tobian AA. The costs of transfusion: economic evaluations in transfusion medicine, Part 1. *Transfusion* 2013; **53**: 1383-5.

Introduzione

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; infatti, l'esito complessivo in termini di *outcome* che deriva dall'adozione del PBM non può essere pienamente giustificato e compreso analizzando la sommatoria degli esiti delle singole strategie e tecniche adottate; queste ultime, infatti, possono effettivamente raggiungere l'*outcome* ottimale atteso solo se utilizzate in modo combinato¹. 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 plasmaderivati². 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**^{3,4}.

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 ridurne in modo significativo l'utilizzo, gestendo in tempo utile tutti i fattori di rischio modificabili che possono comportare la trasfusione⁵. Gli obiettivi sopra citati possono essere raggiunti mediante i cosiddetti "tre pilastri del PBM" (tabella I in appendice)⁵, determinanti per la realizzazione del cambio di paradigma che ne caratterizza l'approccio innovativo incentrato sul paziente: I) ottimizzare l'eritropoiesi del paziente; II) ridurre al minimo il sanguinamento; III) sfruttare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia⁵. 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.

Appare inoltre necessaria la produzione di standard nazionali dedicati. Infatti, negli Stati Uniti il PBM è oggetto di attenzione da parte della “*Association for Advancing Transfusions and Cellular Therapies*” (già nota come “*American Association of Blood Banks*” - AABB) che ha recentemente pubblicato la prima edizione degli standard per il programma di PBM (*Standards for a Patient Blood Management Program*) proprio con l’obiettivo di fornire alle strutture sanitarie elementi solidi per la standardizzazione dei processi e delle attività per l’implementazione e/o l’ottimizzazione della strategia del PBM. Sempre negli USA la “*Society for the Advancement of Blood Management*” (SABM) ha pubblicato la seconda edizione degli standard amministrativi e clinici per i programmi di PBM (“*Administrative and Clinical Standards for Patient Blood Management Programs*”)⁶. La *Joint Commission* ha pubblicato invece sette parametri per la misura delle *performance* delle strutture sanitarie nell’ambito del PBM⁷.

Metodologia per la produzione delle raccomandazioni per l'implementazione del programma di *Patient Blood Management*

La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si è ispirata a quella utilizzata dal *GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group*⁸. Secondo il sistema *GRADE* le raccomandazioni sono classificate per gradi, espressi in numeri arabi (1, 2), in funzione della forza, e in lettere (A, B, C), in funzione della qualità e del tipo di evidenza degli studi.

In particolare:

- **Grado 1:** gli autori sono certi che i benefici per la salute superano chiaramente gli effetti indesiderati, sia in termini di rischio, sia di costo economico. Si tratta quindi di una **raccomandazione forte**.

- **Grado 2:** gli autori sono meno certi, il compromesso tra effetti desiderabili e indesiderati è meno chiaro. Si tratta pertanto di una **raccomandazione debole**.

Per quanto riguarda la qualità e il tipo di evidenza ricavati dagli studi a supporto delle raccomandazioni, esse si classificano in tre livelli:

- **Grado A: evidenza alta.** Le evidenze derivano dall'analisi di numerosi e consistenti studi randomizzati senza importanti limitazioni. È poco probabile che successive ricerche possano, in futuro, modificare le conclusioni cui sono arrivati tali studi.

- **Grado B: evidenza moderata.** Le evidenze derivano da studi clinici randomizzati, ma con importanti limitazioni (ad esempio risultati non coerenti, ampi intervalli di confidenza, problemi metodologici). Il grado B viene anche attribuito a raccomandazioni che derivano da evidenze forti tratte da studi osservazionali o da serie di casi (ad esempio effetti del trattamento o la dimostrazione di un gradiente dose-risposta). Successive ricerche potranno in futuro modificare le conclusioni di tali studi.

- **Grado C: evidenza bassa o molto bassa.** Le evidenze derivano dall'analisi di studi clinici osservazionali con risultati meno consistenti, o da esperienze cliniche/opinioni di esperti. Successive ricerche saranno destinate a cambiare le conclusioni presentate.

In sintesi:

GRADE 1A: raccomandazione forte con elevata qualità di evidenza scientifica.

GRADE 1B: raccomandazione forte con moderata qualità di evidenza scientifica.

GRADE 1C: raccomandazione forte con bassa qualità di evidenza scientifica.

GRADE 2A: raccomandazione debole con elevata qualità di evidenza scientifica.

GRADE 2B: raccomandazione debole con moderata qualità di evidenza scientifica.

GRADE 2C: raccomandazione debole con bassa qualità di evidenza scientifica.

Il percorso clinico-organizzativo del paziente sottoposto a intervento di chirurgia ortopedica maggiore elettiva

Periodo pre-operatorio e ruolo della valutazione pre-operatoria

La valutazione pre-operatoria è funzionale a ottenere informazioni clinico-diagnostiche supplementari alla storia clinica con l'obiettivo di⁹:

- Confermare, o meno, l'iter diagnostico-terapeutico previsto (*management* clinico).
- Identificare patologie non evidenziate che debbano essere trattate prima dell'intervento chirurgico o che rendano necessaria la modifica delle tecniche chirurgiche o anestesiológicas.
- Ridurre i possibili *outcome* avversi o aumentare il beneficio per il paziente modificando, se necessario, il percorso clinico.
- Agevolare la valutazione dei potenziali rischi per il paziente (prevedere la possibilità di informare il paziente di un potenziale aumento del rischio).
- Prevedere le possibili complicanze post-operatorie.
- Stabilire dei parametri di riferimento di base, utilizzabili per una successiva valutazione post-operatoria.
- Valutare l'opportunità di effettuare *screening* non correlati con l'intervento chirurgico.

La valutazione pre-operatoria è ritenuta sempre necessaria quando sia prevista una prestazione anestesiológica.

Un uso selettivo dei test pre-operatori basato su anamnesi, esame clinico, tipo e invasività della procedura chirurgica e anestesiológica aiuta il *management* del paziente.

Allo scopo di ridurre i tempi di degenza e ottimizzare la programmazione delle procedure elettive, la valutazione pre-operatoria è eseguita in regime ambulatoriale (**pre-ospedalizzazione**), a un'adequata distanza di tempo dall'intervento (**30 giorni prima, mediamente**), e include l'esecuzione di eventuali indagini clinico-diagnostiche integrative¹⁰⁻¹².

In tutti i pazienti candidati a interventi di chirurgia elettiva è necessario utilizzare un approccio multidisciplinare e multimodale, basato su un programma condiviso di interventi coordinati, finalizzato alla gestione peri-operatoria della risorsa "sangue del paziente", che ha inizio con l'ottimizzazione pre-operatoria dell'eritropoiesi, dell'emostasi e della tolleranza all'anemia.

In base all'organizzazione presente nei differenti ospedali o aziende sanitarie, il programma di gestione pre-operatoria della risorsa "sangue del paziente" deve garantire un percorso diagnostico-terapeutico strutturato basato **almeno** su tre specialisti: chirurgo, anestesista e

specialista in medicina trasfusionale; gli stessi collaborano nell'ambito di una struttura ambulatoriale multidisciplinare (*Anemia Clinic*) che assume il ruolo di *case manager*. L'operatività delle *Anemia Clinic* deve prevedere, ove necessario, l'integrazione e la collaborazione di altre figure mediche quali l'esperto di emostasi e trombosi, l'ematologo clinico, il cardiologo, o altro specialista con competenze adeguate a identificare e trattare, in modalità multidisciplinare e multimodale, le patologie di base del paziente candidato a chirurgia elettiva. È necessario informare il medico di medicina generale e, ove possibile, ne deve essere previsto il coinvolgimento.

Il percorso pre-operatorio ha inizio nell'ambulatorio chirurgico (figura 1 in appendice). Durante la visita, il chirurgo, definisce l'indicazione chirurgica, il *grading* dell'intervento e il livello di priorità dello stesso, effettua l'anamnesi, finalizzandola anche alla rilevazione di fattori di rischio emorragico. A questo scopo può essere utile l'utilizzo di un questionario pre-operatorio per la valutazione iniziale dei disordini emorragici (figura 2 in appendice^{12,13}), al quale farà seguito la prescrizione delle indagini pre-operatorie necessarie.

Successivamente, il paziente viene indirizzato alla struttura con **funzione segretariale pre-operatoria** che, in conformità con le procedure adottate localmente, lo inserirà in un **percorso pre-operatorio dedicato** finalizzato alla pianificazione ed esecuzione delle indagini pre-operatorie e della visita anestesilogica, nonché all'inclusione del paziente stesso nella lista di attesa (registro operatorio).

Effettuate le indagini prescritte presso il **centro per gli accertamenti pre-operatori**, il paziente accede all'ambulatorio anestesilogico pre-operatorio dove l'anestesista prende visione dei referti delle indagini pre-operatorie ed esegue la valutazione clinica; se il paziente è ritenuto idoneo all'atto anestesilogico, il medesimo specialista definisce la "classe di rischio"¹⁴, raccoglie il consenso informato all'anestesia e prescrive la pre-medicazione anestesilogica.

Se le indagini pre-operatorie eseguite sono ritenute non sufficienti, l'anestesista prescrive ulteriori indagini che saranno effettuate, ove possibile, nell'arco temporale della giornata stessa della prescrizione o, comunque, nel più breve tempo possibile (**percorso pre-operatorio dedicato**). Inoltre, l'anestesista può ritenere il paziente non idoneo all'atto anestesilogico per la presenza di anemia o patologie, intercorrenti o croniche, che richiedano specifici accertamenti e/o trattamenti terapeutici. In questo caso, dopo consulto con il chirurgo e/o altro specialista dell'*Anemia Clinic*, l'anestesista può decidere di prescrivere quanto ritenuto utile, fissando una nuova data per la rivalutazione anestesilogica, tramite il **centro per gli accertamenti pre-operatori**.

Gli specialisti dell'*Anemia Clinic* (anestesista, chirurgo, specialista in medicina trasfusionale, esperto di emostasi e trombosi, ematologo clinico, cardiologo, o altro specialista con

competenze adeguate a identificare e trattare, in modalità multidisciplinare e multimodale, le patologie di base del paziente candidato a chirurgia elettiva), mediante l'adozione delle strategie e tecniche indicate nei tre pilastri del PBM (tabella I in appendice)⁵, hanno il **compito di impostare il programma multidisciplinare di interventi coordinati**, finalizzato alla gestione peri-operatoria della risorsa "sangue del paziente". Nel periodo pre-operatorio i tre pilastri del PBM prevedono quanto segue.

1. **Ottimizzare l'eritropoiesi:** rilevare l'anemia; identificare e trattare la patologia di base che causa l'anemia; rivalutare il paziente, se necessario; trattare le carenze marziali e le anemie sideropeniche, le anemie delle malattie croniche e le carenze funzionali di ferro - la cosiddetta *iron-restricted erythropoiesis*; trattare le carenze di altri ematinici.
2. **Contenere le perdite ematiche:** identificare e gestire il rischio emorragico; contenere il sanguinamento iatrogeno; effettuare un'attenta pianificazione e preparazione della procedura; prevedere il predeposito, in casi **molto** selezionati.
3. **Ottimizzare la tolleranza all'anemia:** valutare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia e i fattori di rischio; confrontare la perdita di sangue stimata con quella tollerabile dal singolo paziente; realizzare programmi di *blood management* individualizzati che includano le tecniche di risparmio del sangue adeguate al singolo caso; indicare l'adozione di soglie trasfusionali restrittive.

Le informazioni sulle strategie incluse nel programma di PBM locale dovrebbero essere fornite a tutti i pazienti, preferibilmente prima del ricovero, perché ne migliorano la *compliance* ai percorsi assistenziali diagnostico-terapeutici adottati dalla struttura sanitaria.

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 [1C].

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 [1C].

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 [1C].

Completato l'iter pre-operatorio con l'idoneità all'atto anestesilogico, il paziente effettua la **visita chirurgica pre-ricovero**, finalizzata a: a) rivalutare il *grading* dell'atto chirurgico da eseguire; b) rivalutare le condizioni generali e specifiche del paziente; c) pianificare la procedura; d) compilare la cartella clinica e il foglio unico di terapia (FUT) con le prescrizioni pre-intervento (ad esempio: terapie specifiche per ottimizzare l'eritropoiesi, antibiotico-profilassi, profilassi anti-tromboembolica); e) raccogliere il consenso informato all'intervento.

Giunto a questo punto del percorso assistenziale diagnostico-terapeutico, il paziente è pronto per essere ricoverato nel giorno programmato.

Periodo intra-operatorio

Completato l'iter pre-operatorio di preparazione all'anestesia e all'intervento, il giorno programmato, il paziente accede al reparto di degenza chirurgica, dove è accolto dall'infermiere. Il personale addetto compila la cartella infermieristica con le schede di valutazione previste (ad esempio: rilevazione del dolore, rilevazione di ulcere da pressione, o altro) e verifica l'adeguata preparazione del paziente rispetto alle indicazioni pre-operatorie fornite.

In seguito, il chirurgo (e l'anestesista, se necessario), verificata l'adeguata programmazione dell'intervento dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi e l'eventuale adozione delle altre strategie e tecniche indicate nel periodo pre-operatorio nei tre pilastri del PBM (tabella I in appendice)⁵, controlla, ed eventualmente aggiorna, la documentazione clinica, il FUT e il consenso informato alla procedura; il medesimo professionista, inoltre, esegue la marcatura del sito chirurgico.

Prima dell'ingresso in sala operatoria, l'infermiere di reparto, controllata la prescrizione anestesilogica, somministra e registra le terapie prescritte (generale, antibiotica, pre-anestesia), esegue i prelievi ematici eventualmente prescritti e informa il paziente sul suo iter chirurgico; il medesimo professionista verifica, inoltre, l'assenza di monili o protesi mobili, l'igiene personale del paziente (invitandolo, ove necessario a ripeterla prima dell'intervento), pratica, quando richiesto, la tricotomia ed effettua l'antisepsi cutanea dell'area interessata dall'intervento.

Il paziente è trasportato nella sala induzione-risveglio/*recovery room*, dove l'*equipe* chirurgica (anestesista e chirurgo) lo rivaluta, esegue le verifiche di "*sign in*" (*check-list* della

sala operatoria), lo informa, se collaborante, sulle procedure che verranno effettuate e applica uno o più dispositivi per l'accesso endovenoso. L'infermiere esegue il monitoraggio dei parametri vitali e somministra l'antibiotico-profilassi; tutte le attività sono registrate sulla scheda infermieristica e sul FUT.

In sala operatoria la medesima *equipe* effettua le verifiche di “*time out*” (*check-list* della sala operatoria), esegue l'intervento chirurgico e conduce l'anestesia, ottimizza il macrocircolo, mantiene l'omeostasi ed esegue i prelievi per eventuali esami ematochimici intra-operatori.

In questa fase, i tre pilastri del PBM prevedono quanto segue.

1. **Ottimizzare l'eritropoiesi:** verificare l'adeguata programmazione dell'intervento chirurgico dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi.
2. **Contenere le perdite ematiche:** effettuare un'emostasi meticolosa e impiegare tecniche chirurgiche appropriate; adottare tecniche chirurgiche di risparmio del sangue; impiegare tecniche anestesologiche di risparmio del sangue; utilizzare le tecniche di autotrasfusione, se previste dal piano di PBM individualizzato elaborato dai *case manager* dell'*Anemia Clinic*; usare tecniche farmacologiche e agenti emostatici; impiegare la diagnostica *point-of-care* (POC).
3. **Ottimizzare la tolleranza all'anemia:** ottimizzare la gittata cardiaca; ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione; adottare soglie trasfusionali restrittive.

Al termine dell'intervento, l'*equipe* chirurgica effettua le verifiche di “*sign out*” (*check-list* della sala operatoria) e, successivamente, il paziente viene trasferito nella sala induzione-risveglio/*recovery room* per l'osservazione post-chirurgica. In questa sede esso è rivalutato e monitorato fino al suo trasferimento nel reparto di degenza; la medesima *equipe*, inoltre, prescrive i controlli e i trattamenti post-operatori, finalizzati anche alla corretta adozione delle strategie di PBM previste dal programma multidisciplinare di interventi coordinati, che il reparto di degenza deve effettuare nelle prime 24 ore successive all'intervento.

Periodo post-operatorio

Dopo l'intervento chirurgico, il paziente può essere trasferito alla degenza chirurgica di appartenenza oppure, in base alle sue necessità e condizioni cliniche, può essere ricoverato in ambiente intensivo o sub-intensivo.

I controlli e i trattamenti post-operatori relativi alle prime 24 ore successive all'intervento vengono prescritti da anestesista e chirurgo nel periodo di risveglio.

Nel decorso clinico post-operatorio, oltre alla gestione di eventuali urgenze o emergenze cliniche, devono essere effettuati gli interventi coordinati previsti dal programma

multidisciplinare finalizzato all'adozione delle tecniche e strategie incluse nei tre pilastri del PBM e di seguito riportate.

1. **Ottimizzare l'eritropoiesi:** stimolare l'eritropoiesi, se necessario; rilevare le interazioni farmacologiche che possono favorire e accentuare l'anemia post-operatoria.
2. **Contenere le perdite ematiche:** garantire un attento monitoraggio del paziente e la gestione del sanguinamento post-operatorio; garantire il riscaldamento rapido/mantenimento della normotermia (ove non esista una specifica indicazione per l'ipotermia); utilizzare le tecniche di autotrasfusione, se previste dal piano di PBM individualizzato elaborato dai *case manager* dell'*Anemia Clinic*; contenere il sanguinamento iatrogeno; gestire l'emostasi e l'anticoagulazione; effettuare la profilassi delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore; effettuare la profilassi e il trattamento delle infezioni.
3. **Ottimizzare la tolleranza all'anemia:** ottimizzare la tolleranza all'anemia; massimizzare l'apporto di ossigeno; ridurre al minimo il consumo di ossigeno; adottare soglie trasfusionali restrittive.

L'adozione delle suddette strategie deve essere garantita per tutto il decorso post-operatorio e fino alla normalizzazione delle condizioni cliniche del paziente, momento in cui è valutata la sua dimissibilità. Alla dimissione, il personale medico del reparto di degenza redige e consegna al paziente la lettera di dimissione, che contiene la descrizione degli interventi diagnostico-terapeutici salienti effettuati, le informazioni sulla gestione al domicilio della ferita chirurgica e dell'eventuale drenaggio nonché la prescrizione del trattamento farmacologico (riconciliazione farmacologica).

Lo stato di guarigione della ferita chirurgica e la regolare assunzione del trattamento farmacologico domiciliare prescritto devono essere verificati a ogni *follow-up* ambulatoriale fino al completamento dell'iter post-dimissione (30 giorni se al paziente non è stato impiantato materiale protesico, un anno se, invece, è stato impiantato materiale protesico).

I tre pilastri del *Patient Blood Management*

Ottimizzazione dell'eritropoiesi

Periodo pre-operatorio

Rilevazione dell'anemia

La prevalenza dell'anemia pre-operatoria nei pazienti chirurgici varia in un *range* molto ampio e compreso tra il 5% (pazienti geriatriche con frattura di anca) e il 75,8% (pazienti con cancro del colon allo stadio D secondo la classificazione di Dukes)¹⁵; nei pazienti ortopedici candidati a interventi con sanguinamento peri-operatorio da moderato a consistente, quali la chirurgia protesica elettiva (di anca o di ginocchio) o quella in urgenza (di anca), essa ha un *range* compreso tra $24 \pm 9\%$ e $44 \pm 9\%$, rispettivamente¹⁶. Studi sull'epidemiologia dell'anemia in pazienti da sottoporre a interventi di chirurgia protesica elettiva di anca o di ginocchio, hanno chiaramente evidenziato che, in una percentuale di pazienti compresa tra 23 e 70%, essa è ipocromica e microcitica¹⁶. In figura 3 (appendice) si riporta un algoritmo semplificato per la diagnosi di anemia sideropenica¹⁷⁻¹⁹. In questi medesimi pazienti, la prevalenza della carenza di altri ematinici è pari a circa il 12% per la vitamina B₁₂ e a circa il 3% per i folati^{20,21}. Le altre forme di anemia sono attribuibili a malattie infiammatorie o renali croniche o a cause sconosciute^{22,23}.

Inoltre, l'anemia pre-operatoria, anche se lieve, nei pazienti candidati a interventi di chirurgia maggiore (non cardiaca) è associata indipendentemente a un aumentato rischio di morbidità e mortalità a 30 giorni²⁴.

Infine, un recente studio retrospettivo ha dimostrato che, nel peri-operatorio dei pazienti cardiocirurgici la somma di due fattori di rischio, cioè l'anemia (ematocrito < 25%) e la terapia trasfusionale con concentrati eritrocitari, ha un effetto potenziato e statisticamente significativo sulla morbidità e mortalità post-operatoria²⁵.

L'anemia, dunque, è una controindicazione all'esecuzione degli interventi di chirurgia elettiva.

Si raccomanda di non effettuare interventi di chirurgia maggiore elettiva in pazienti nei quali venga rilevata una condizione di anemia, prima che la stessa venga correttamente inquadrata e trattata [1B].

L'anemia è definita secondo i valori soglia di emoglobina (Hb) indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)²⁶: bambini fino a 5 anni: 110 g/L; bambini tra 5 e 12 anni: 115 g/L; bambini tra 12 e 15 anni: 120 g/L; donne in gravidanza: 110 g/L; donne non in gravidanza (età superiore o uguale a 15 anni): 120 g/L; uomini (età superiore o uguale a 15

anni): 130 g/L.

Si raccomanda che la valutazione pre-operatoria del paziente, finalizzata a rilevare un'eventuale anemia e a ottimizzare l'eritropoiesi, 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 **[1C]**^{6,11,12}.

Si raccomanda che, qualora sia rilevata una condizione di anemia, i successivi test diagnostici di laboratorio siano orientati all'identificazione di carenze marziali o altre carenze nutrizionali (acido folico e/o vitamina B₁₂), insufficienza renale cronica e/o patologie infiammatorie croniche **[1C]**.

Si raccomanda che la rilevazione e il trattamento dell'anemia, e gli ulteriori eventuali approfondimenti clinico-diagnostici correlati, siano inseriti nell'ambito di una strategia globale di PBM e divengano un **livello standard di assistenza** erogato a tutti i pazienti candidati a interventi di chirurgia elettiva, specialmente se il rischio di sanguinamento peri-operatorio è consistente **[1C]**.

Stimolazione dell'eritropoiesi

Vista la scarsità di studi sull'impiego degli altri ematinici nel *setting* peri-operatorio, le presenti raccomandazioni saranno orientate alla gestione della terapia marziale orale ed endovenosa²⁷.

Poiché il valore di Hb pre-operatorio è il principale fattore di rischio indipendente per ricevere supporto trasfusionale con concentrati eritrocitari, **si raccomanda** che tutte le carenze nutrizionali (ferro, vitamina B₁₂, folati), una volta rilevate, vengano trattate con ematinici **[1C]**¹¹.

Si suggerisce che il valore *target* dell'emoglobina prima degli interventi di chirurgia ortopedica maggiore in elezione rientri almeno nel *range* di normalità secondo i criteri OMS precedentemente riportati **[2C]**¹¹.

Terapia marziale per via orale

Nei pazienti adulti con anemia sideropenica e candidati a chirurgia protesica in elezione di anca o ginocchio, la terapia marziale per via orale, soprattutto se abbinata a protocolli trasfusionali restrittivi, si è rivelata efficace nel trattamento dell'anemia pre-operatoria, nel contenimento del fabbisogno trasfusionale e, in alcuni casi, anche nella riduzione della durata della degenza ospedaliera²⁸⁻³⁰.

Si suggerisce il ricorso alla terapia marziale per via orale per il trattamento dell'anemia sideropenica pre-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva **[2B]**.

Terapia marziale per via endovenosa

Nel pre-operatorio, il trattamento con ferro per via endovenosa dei pazienti adulti con anemia sideropenica candidati a interventi di chirurgia maggiore, anche ortopedica, si è rivelato efficace per la correzione dell'anemia e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale³¹⁻³³.

Un recente studio randomizzato multicentrico ha dimostrato la superiorità (e la sicurezza) dell'infusione di ferro carbossimaltosio rispetto alla terapia marziale per os nella correzione dell'anemia sideropenica nei pazienti con inadeguata risposta alla terapia orale³⁴.

Si suggerisce il ricorso alla terapia marziale per via endovenosa per il trattamento dell'anemia sideropenica pre-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva [2A].

Periodo post-operatorio

Rilevazione dell'anemia

L'anemia durante l'ospedalizzazione si sviluppa nel 74% dei pazienti (ivi inclusi quelli con normali valori di Hb al momento del ricovero) e, oltre a causare un cospicuo impiego di risorse, anche per il prolungamento dei tempi di degenza, è associata a un significativo aumento della mortalità³⁵ e della morbidità¹¹. Nel periodo post-operatorio la prevalenza dell'anemia nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, in elezione e in urgenza, è molto superiore ed è pari al 51% e all'87%, rispettivamente¹⁶. Essa, inoltre, può essere presente in una percentuale di pazienti chirurgici che arriva anche al 90%¹⁵ e, pur essendo principalmente causata dal sanguinamento peri-operatorio, può essere aggravata sia dai prelievi ripetuti per i test di laboratorio sia dall'eritropoiesi inefficace causata dalla risposta infiammatoria indotta dalla procedura chirurgica stessa^{36,37}. Questa infiammazione riduce la disponibilità del ferro per l'eritropoiesi tramite un'inibizione del suo assorbimento intestinale e una riduzione della sua mobilizzazione dai depositi che sono mediate dall'epcidina^{23,38-40}.

La migliore strategia per prevenire l'anemia e l'eventuale supporto trasfusionale nel post-operatorio è la rilevazione e la correzione della stessa nel periodo pre-operatorio, ove possibile¹¹.

Tuttavia, la maggior parte dei soggetti adulti in buone condizioni di salute e con valori basali di Hb normali in genere, dopo essere stati sottoposti a intervento chirurgico, non richiede terapia trasfusionale con concentrati eritrocitari se nel corso dell'intervento non si è verificata una perdita di sangue superiore a 1.000 mL e il volume intravascolare è stato mantenuto con soluzioni di cristalloidi o colloidi^{12,41}.

Stimolazione dell'eritropoiesi

Terapia marziale per via orale

Come già anticipato, l'eritropoiesi inefficace causata dalla risposta infiammatoria post-chirurgica^{36,37}, che inibisce l'assorbimento intestinale del ferro e ne riduce la mobilizzazione dai depositi, rende non praticabile la terapia orale con ferro nel post-operatorio^{23,38-40}.

Diversi studi randomizzati, infatti, hanno dimostrato che la terapia con ferro per os in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica, in elezione o in urgenza, non solo non è efficace nel correggere l'anemia post-operatoria e nel ridurre il fabbisogno trasfusionale, ma è anche frequentemente associata all'insorgenza di eventi avversi⁴²⁻⁴⁴.

Non si raccomanda la terapia marziale per via orale per il trattamento dell'anemia post-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore elettiva o in urgenza **[1B]**.

Terapia marziale per via endovenosa

La somministrazione di ferro per via endovenosa nel periodo post-operatorio, in pazienti sottoposti a chirurgia protesica degli arti inferiori^{45,46} o a interventi di correzione della scoliosi⁴⁷, è efficace per la correzione dell'anemia e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale.

Si suggerisce il ricorso alla terapia marziale per via endovenosa per il trattamento dell'anemia post-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore elettiva **[2C]**.

Gestione a breve termine del periodo peri-operatorio

Stimolazione dell'eritropoiesi

Terapia marziale

Nei pazienti ortopedici con frattura di anca l'uso a breve termine di ferro per via endovenosa e l'adozione di strategie trasfusionali restrittive si sono dimostrati efficaci nel contenere il fabbisogno trasfusionale, specialmente nei pazienti non anemici⁴⁸⁻⁵⁰; altri studi hanno evidenziato che, nei pazienti anemici, l'efficacia era maggiore se al ferro per via endovenosa veniva abbinato l'impiego di eritropoietina umana ricombinante^{51,52}.

Risultati analoghi sono stati ottenuti nei pazienti sottoposti a protesi di ginocchio⁵³. Recentemente, un ampio studio osservazionale in pazienti sottoposti a chirurgia protesica elettiva degli arti inferiori o chirurgia d'urgenza per frattura di anca, ha ulteriormente confermato i risultati sopra ricordati: le infusioni a breve termine di ferro sono risultate efficaci **con o senza trattamento concomitante con eritropoietina**⁵⁴.

Per contenere il fabbisogno trasfusionale dei pazienti adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore elettiva e a rischio di sviluppare grave anemia nel periodo post-operatorio, **si suggerisce** la somministrazione a breve termine di ferro per via endovenosa [2B].

Dosaggio della terapia marziale

Ferro per via orale

Recentemente, un *trial* clinico randomizzato in pazienti critici con anemia sideropenica ha dimostrato che 65 mg di ferro elementare/die per os sono efficaci nel ridurre il fabbisogno trasfusionale.

Per il trattamento dell'anemia pre-operatoria **si raccomanda** una dose di 100 mg di ferro elementare/die per 2-6 settimane prima della procedura chirurgica [1C]⁵⁵.

Ferro per via endovenosa

Si suggerisce di calcolare la dose di ferro per via endovenosa necessaria per ricostituire le scorte marziali con la formula di Ganzoni^{19,56}: “fabbisogno totale di ferro (mg) = [Hb desiderata – Hb attuale (mg/dL)] x peso (kg) x 0,24 + 500 mg (deposito di ferro per scorte)” [2C].

Il programma terapeutico da adottare varia in base alla formulazione di ferro impiegata.

Si suggerisce di somministrare 200 mg di ferro elementare per via endovenosa per ogni 500 mL di perdita ematica [2C]²⁷.

Sicurezza della terapia marziale per via endovenosa

La sicurezza della terapia con ferro per via endovenosa è stata dimostrata in numerosi studi condotti su migliaia di pazienti in diversi *setting* clinici^{57,58}. Recentemente, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha pubblicato le “Nuove raccomandazioni per gestire il rischio di reazioni allergiche con medicinali contenenti ferro per via endovenosa”⁵⁹. Una linea guida (LG) per la gestione delle reazioni da ipersensibilità al ferro per via endovenosa è stata pubblicata nel 2014 da Rampton e collaboratori⁶⁰.

Secondo il Comitato di EMA per i Medicinali per Uso Umano (CMUU - *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP): a) **i medicinali a base di ferro per via endovenosa vanno utilizzati quando il ferro orale non può essere utilizzato o non funziona, soprattutto** nei pazienti in dialisi, **nel periodo peri-operatorio**, o in presenza di disturbi dell'assorbimento gastrointestinale; b) i benefici del ferro per via endovenosa superano i suoi rischi, purché siano adottate misure adeguate per ridurre al minimo il rischio di reazioni allergiche; c) i dati sul rischio di ipersensibilità provengono principalmente da

segnalazioni spontanee *post-marketing* e il numero totale di eventi fatali o pericolosi per la vita riportati è basso; d) questi dati non possono essere utilizzati per rilevare eventuali differenze nel profilo di sicurezza dei diversi preparati contenenti ferro.

Il CMUU di EMA ha anche prodotto le seguenti raccomandazioni per gli operatori sanitari, con l'obiettivo di migliorare la sicurezza dei pazienti.

A) Il ferro per via endovenosa deve essere somministrato solo quando sono immediatamente disponibili sia “personale addestrato a valutare e gestire le reazioni anafilattiche ed anafilattoidi” sia “strutture di rianimazione”. B) La dose test non è più raccomandata. C) Se si verifica una reazione da ipersensibilità, “gli operatori sanitari devono interrompere immediatamente la somministrazione di ferro e adottare adeguate misure terapeutiche”. D) “I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di reazioni da ipersensibilità durante e almeno 30 minuti dopo ogni infusione di ferro per via endovenosa”. E) Il ferro per via endovenosa è controindicato nei pazienti con ipersensibilità a uno specifico principio attivo, a eccipienti o ad altri prodotti per via parenterale contenenti ferro. F) Il rischio di ipersensibilità è maggiore “nei pazienti con precedenti noti di allergie o di patologie del sistema immunitario o infiammatorie e nei pazienti con una storia di asma grave, eczema o altre allergie atopiche”. G) “I prodotti a base di ferro per via endovenosa non devono essere usati durante la gravidanza se non strettamente necessari” e “il loro impiego dovrebbe essere limitato al secondo o terzo trimestre di gravidanza, purché i benefici del trattamento superino chiaramente i potenziali gravi rischi per il feto come anossia e *distress*”.

Per quanto riguarda la sicurezza del ferro per via endovenosa, Auerbach e Macdougall affermano che, basandosi su tutti gli studi retrospettivi e prospettici, purché si eviti il ferro destrano ad alto peso molecolare, peraltro non più in commercio, tutti gli altri preparati sono sicuri e probabilmente molto più sicuri di quanto la maggior parte dei medici percepisca^{58,61}.

Per quanto riguarda, invece, il rischio di infezioni, i dati in questo momento disponibili in letteratura non consentono di trarre conclusioni definitive e, pertanto, **si suggerisce** di evitare il trattamento con ferro per via endovenosa nei pazienti con infezioni acute [2C]^{27,57}.

Si suggerisce di evitare la somministrazione di ferro per via endovenosa nei pazienti con valori di ferritina > 300-500 ng/mL e con saturazione della transferrina > 50% [2C]²⁷.

Impiego dell'eritropoietina nel peri-operatorio

Sono possibili due strategie nell'uso dell'eritropoietina nel periodo peri-operatorio¹²: essa può essere somministrata per ottimizzare la donazione autologa, **nei limitatissimi casi nei quali essa è indicata**, o può essere utilizzata in pazienti da sottoporre a chirurgia di elezione che non possano portare a termine un programma di predeposito, **nei limitatissimi casi nei quali esso è indicato**. Tuttavia, attualmente, la prescrizione di eritropoietina α , β e zeta è a carico

del Servizio Sanitario Nazionale se utilizzata come trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di predonazione, con le limitazioni previste in scheda tecnica. L'eritropoietina α può, inoltre, essere prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale per ridurre l'esposizione a trasfusioni allogene in pazienti adulti, candidati a interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti a elevato rischio di complicazioni da trasfusione, per i quali non sia disponibile un programma di predeposito.

L'eritropoietina si è rivelata efficace nel contenere il fabbisogno trasfusionale nei pazienti candidati a chirurgia protesica in elezione degli arti inferiori⁶²⁻⁶⁴, ma i costi sono inaccettabili⁶⁵.

Si suggerisce la somministrazione di eritropoietina nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva e sottoposti a un programma di predeposito che preveda la donazione di almeno tre unità di sangue intero o per i quali non sia disponibile un programma di predeposito e sia prevista una perdita ematica superiore a 1.000 mL **[2B]**.

Per evitare la "carenza funzionale" di ferro in corso di trattamento con eritropoietina, **si suggerisce** l'impiego di ferro per via endovenosa **[2B]**^{12,66-69}.

Contenimento delle perdite ematiche

Periodo pre-operatorio

Predeposito

L'autotrasfusione mediante predeposito consiste nella raccolta di unità di sangue da un paziente (predeposito), nella loro conservazione (senza frazionamento) e nell'utilizzo esclusivo per il paziente-donatore. È ampiamente dimostrato che il predeposito aumenta il rischio di ricevere supporto trasfusionale, anche allogenico⁷⁰.

Nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva, **si raccomanda** di limitare la pratica del predeposito ai soggetti con fenotipo eritrocitario raro o con alloimmunizzazioni complesse, per i quali è impossibile reperire emocomponenti compatibili **[1A]**^{12,69}.

Non vi è, comunque, indicazione al ricorso a un programma di raccolta autologa se l'emoglobina del paziente ha un valore basale tale che, considerate le perdite peri-operatorie attese, possa prevedersi un valore di Hb stabilizzato post-intervento pari o superiore a 100 g/L.

Costituiscono criteri di controindicazione alla raccolta autologa:

- valori di Hb inferiori ai valori soglia indicati dall'OMS per la definizione di anemia [bambini fino a 5 anni: 110 g/L; bambini tra 5 e 12 anni: 115 g/L; bambini tra 12 e 15 anni: 120 g/L; donne in gravidanza: 110 g/L; donne non in gravidanza (età superiore o uguale a 15 anni): 120 g/L; uomini (età superiore o uguale a 15 anni): 130 g/L]²⁶;
- cardiopatia grave;
- positività ad uno dei seguenti test, l'esito dei quali deve essere obbligatoriamente conosciuto prima di iniziare un programma di predeposito: HBsAg, anticorpi anti-HCV, anticorpi anti-HIV 1-2;
- epilessia;
- batteriemia in atto.

Tuttavia, anche in presenza di criteri di esclusione dalla raccolta autologa, il paziente può essere comunque accettato in deroga, se il caso ricade nell'ambito delle indicazioni appropriate e se sussistono specifiche e documentate situazioni cliniche che motivino il ricorso alla donazione autologa.

Si raccomanda che l'intervallo tra la raccolta di un'unità autologa e la successiva non sia inferiore a 7 giorni e che, in ogni caso, l'ultima unità sia prelevata almeno 7 giorni prima dell'intervento **[1C]**⁷¹⁻⁷⁶.

Identificare e gestire il rischio emorragico

Il secondo pilastro del PBM include tutte le strategie per ridurre il sanguinamento e preservare la riserva ematica individuale.

Tali strategie si applicano fin dalla fase pre-operatoria attraverso la definizione di parametri per la stratificazione del rischio emorragico, cioè l'anamnesi approfondita e l'esame obiettivo accurato. Molta attenzione deve essere prestata all'anamnesi farmacologica, poiché sempre più aumenta il numero di pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti, con farmaci antinfiammatori e antidepressivi, o con prodotti di erboristeria ad azione antiplastrinica.

Recenti LG (inglesi, australiane e italiane)^{12,77-79} raccomandano l'uso di questionari strutturati per ridurre il sanguinamento e preservare la riserva ematica individuale, per l'identificazione del paziente a rischio di emorragia e per una potenziale quantificazione del rischio emorragico nei pazienti con coagulopatia congenita⁸⁰.

Per lo *screening* pre-operatorio, infatti, un questionario standardizzato sull'anamnesi clinica e farmacologica del paziente sembra essere superiore alla valutazione basata solo sui risultati dei comuni test di laboratorio [tempo di protrombina parziale attivato (aPTT), tempo di protrombina/*International Normalized Ratio* (PT/INR), conta piastrinica]⁸¹.

Il secondo elemento importante è rappresentato dall'esame obiettivo del paziente volto a rilevare eventuali segni di emorragia cutanea (petecchie, ecchimosi, ematomi) che possano suggerire la presenza di patologia epatica, coagulopatia congenita o piastrinopatia⁸².

Sebbene diverse LG raccomandino l'uso dei test standard di laboratorio (aPTT, PT, conta piastrinica) per la definizione del rischio emorragico nella fase pre-operatoria^{77,79,83}, una revisione sistematica ha dimostrato che l'alterazione dei test coagulativi di *screening* nel periodo pre-operatorio non è predittiva di sanguinamento intra- o post-operatorio⁸⁴. Tuttavia, per il loro basso costo e per criteri prudenziali, le LG della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET) suggeriscono di eseguire tali test⁷⁹.

Bassi livelli plasmatici di fibrinogeno sembrano predittivi di un aumentato rischio emorragico intra-operatorio nella chirurgia cardiaca⁸⁵.

La determinazione, in fase pre-operatoria, dei test di coagulazione mediante strumentazione diagnostica POC non ha valore predittivo di sanguinamento durante o dopo la chirurgia^{86,87}, mentre il monitoraggio dell'emostasi mediante POC trova, nella fase intra-operatoria, le indicazioni più utili per la valutazione delle cause di emorragia.

Anche se esistono segnalazioni circa la possibile correlazione di alcuni polimorfismi o mutazioni geniche di fattori connessi con l'emostasi con un aumentato rischio emorragico nel

setting della chirurgia, al momento attuale non è possibile attribuire alcun valore predittivo certo ai test genetici⁸⁸.

La funzionalità piastrinica può essere valutata con l'impiego di vari analizzatori (PFA 100/200, CPA Impact-R, MEA Multiplate, PlateletWorks, VerifyNow), più o meno sensibili ai diversi farmaci antiplastrinici. Tuttavia, per la variabilità e la scarsa standardizzazione dei test per la determinazione della funzione piastrinica, le LG della Siset non ne raccomandano l'esecuzione routinaria prima degli interventi chirurgici⁷⁹. Invece, le LG della Società Europea di Anestesiologia suggeriscono di valutare la funzionalità piastrinica in presenza di anamnesi positiva per emorragie e in caso di alterazione nota della funzionalità piastrinica per patologia congenita o per assunzione di farmaci⁸⁸.

Una corretta gestione pre-operatoria del rischio emorragico nel paziente operando va attuata attraverso appropriati interventi su fattori acquisiti (farmaci, malattie) o congeniti predisponenti al sanguinamento.

Si raccomanda un'accurata anamnesi clinica personale e familiare orientata a rilevare un eventuale rischio emorragico, informazioni sulla terapia farmacologica in atto o sull'assunzione di prodotti da banco o di erboristeria, perché essa è ritenuta più indicativa del rischio di sanguinamento peri-operatorio rispetto alla valutazione isolata dei risultati dei test coagulativi dello *screening* pre-operatorio **[1C]**.

Si suggerisce l'esecuzione di conta piastrinica, PT e aPTT prima di ogni intervento chirurgico o manovra invasiva che comporti un rischio emorragico **[2C]**.

In presenza di anamnesi positiva per emorragia, **si suggerisce** di consultare un esperto di emostasi per l'eventuale esecuzione della diagnostica delle sindromi emorragiche **[2C]**.

Contenimento del sanguinamento iatrogeno e pianificazione della procedura

Gestione della terapia antiaggregante piastrinica

È noto che i farmaci antinfiammatori non steroidei ciclossigenasi 2 (COX-2) selettivi non sono responsabili di aumentato sanguinamento in interventi di protesi totale di ginocchio (PTG) e di anca⁸⁹⁻⁹¹ e, pertanto, non è richiesta la loro sospensione prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore. Al contrario, ibuprofene, diclofenac e indometacina aumentano significativamente la perdita ematica nell'intervento di PTG⁹², per cui la loro sospensione è necessaria.

L'aspirina (ASA) e il clopidogrel in monoterapia non richiedono la sospensione prima di un intervento ortopedico urgente né è necessario ritardare l'intervento stesso a causa dell'assunzione di questi farmaci^{93,94}.

Secondo il recente consenso italiano intersocietario⁹⁵ l'ASA, se assunta in prevenzione primaria, va sospesa 7 giorni prima degli interventi di artroplastica in elezione, mentre va sospesa al ricovero in caso di interventi per frattura di collo femorale. Se essa è assunta in prevenzione secondaria (in paziente con pregresso episodio cardiovascolare), va continuata anche nel periodo peri-operatorio a un dosaggio di 75-100 mg/die.

Si suggerisce di non sospendere i farmaci antinfiammatori non steroidei COX-2 selettivi prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore **[2B]**.

Si suggerisce di sospendere ibuprofene, diclofenac e indometacina prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore **[2B]**.

Si raccomanda di non sospendere la monoterapia con ASA, se assunta in prevenzione secondaria, prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore **[1B]**.

Ticlopidina e clopidogrel appartengono alla famiglia delle tienopiridine di prima e seconda generazione, rispettivamente; entrambe inibiscono l'attivazione piastrinica ADP-indotta, mediante il legame al recettore P2Y₁₂.

Prasugrel è una tienopiridina di terza generazione, che richiede la conversione a un metabolita attivo prima di legarsi al recettore piastrinico P2Y₁₂. Le tienopiridine hanno attività antiplastrinica molto più potente di quella dell'ASA.

Diversi studi hanno descritto complicanze emorragiche peri-operatorie associate all'uso di clopidogrel e il rischio di sanguinamento può aumentare quando il clopidogrel è combinato con l'ASA. Al momento, non ci sono dati disponibili relativi all'uso di prasugrel nel peri-operatorio; l'inibizione piastrinica indotta da questo farmaco perdura almeno 7 giorni⁸⁸.

Ticagrelor, altro agente antiplastrinico, al contrario delle tienopiridine, esercita un'azione diretta sul recettore P2Y₁₂, senza necessità di biotrasformazione da parte del citocromo P450; esso ha una rapida comparsa di azione e l'inibizione piastrinica si riduce al 10% dopo circa 4,5 giorni⁹⁶.

Poiché clopidogrel e prasugrel sono responsabili di sanguinamento peri-operatorio, in caso di aumentato rischio emorragico, nel pre-operatorio **si raccomanda** di sospenderli 5 e 7 giorni prima dell'intervento, rispettivamente **[1C]**.

Nel pre-operatorio **si suggerisce** di sospendere il ticagrelor 5 giorni prima dell'intervento **[2C]**.

I pazienti con sindrome coronarica acuta o sottoposti a intervento di angioplastica beneficiano dell'associazione di ASA con altro farmaco antiaggregante (tienopiridina o ticagrelor), anche se questo aumenta il rischio di complicanze emorragiche⁹⁷.

In caso di interventi chirurgici in urgenza o emergenza, **si raccomanda** che la decisione relativa alla prosecuzione del trattamento con agenti antiplastrinici nel periodo peri-operatorio sia frutto di una valutazione multidisciplinare **[1C]**.

Si suggerisce di procedere all'intervento in urgenza o emergenza mantenendo la doppia antiaggregazione (ASA/clopidogrel; ASA/prasugrel; ASA/ticagrelor) o almeno la sola ASA, qualora il rischio emorragico sia elevato [2C].

Una duplice terapia antiaggregante orale è necessaria per il paziente portatore di *stent*, nel quale la sospensione di uno o entrambi i farmaci antiaggreganti comporta, specie nei primi mesi dopo la procedura, un rischio significativo di trombosi di *stent*, evento potenzialmente mortale⁹⁸. Il crescente numero di procedure di rivascolarizzazione coronarica effettuate ogni anno comporta, inevitabilmente, un aumento del numero di pazienti portatori di *stent* coronarici che devono sottoporsi ad un intervento chirurgico. La conduzione della terapia antiaggregante in questi pazienti è spesso arbitraria, nonostante una sua corretta gestione sia un elemento cruciale nella prevenzione dell'insorgenza di complicanze ischemico-emorragiche.

Si raccomanda di non procedere a interventi di chirurgia ortopedica elettiva durante i primi tre mesi dall'impianto di *stent* metallico e durante i primi dodici mesi dall'impianto di *stent* medicato [1C].

Gestione della terapia anticoagulante

I farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) sono impiegati per la profilassi o il trattamento degli eventi tromboembolici, in particolare nei pazienti con sostituzione meccanica di valvola cardiaca, con fibrillazione atriale (FA) o con pregresso tromboembolismo venoso (TEV). La loro sospensione non è sempre indicata e dipende dal tipo e dalla sede di intervento o manovra invasiva da attuare^{88,99,100}.

Nei pazienti a basso/medio rischio tromboembolico, **si suggerisce** di sospendere la terapia con AVK 5 giorni prima di interventi di chirurgia protesica elettiva e di impostare la *bridging therapy* [somministrando eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggio profilattico] secondo il seguente schema: ultima dose del farmaco al giorno – 5; prima dose sottocutanea di EBPM per una volta al giorno, a partire dal giorno – 4, se in trattamento con acenocumarolo, a partire dal giorno – 3 se, invece, in trattamento con warfarin [2C].

Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico (con FA e CHADS₂ * score > 2; con TEV ricorrente trattati per meno di 3 mesi; con sostituzioni valvolari meccaniche) **si raccomanda** la *bridging therapy* (somministrando EBPM a dosaggio terapeutico) secondo il seguente schema: ultima dose del farmaco al giorno – 5; prima dose sottocutanea di EBPM per due volte al giorno a partire dal giorno – 4, se in trattamento con acenocumarolo, a partire dal giorno – 3, se in trattamento con warfarin [1C].

*: CHADS₂: Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack or thromboembolism.

Uno studio italiano ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'uso di dosi terapeutiche ridotte (65-70 UI/kg per due volte al giorno) in luogo della classica *bridging therapy* con 100 UI/kg per due volte al giorno¹⁰⁰.

Si suggerisce di somministrare l'ultima dose di EBPM 12 ore prima dell'intervento e/o della manovra invasiva, salvo quando sia utilizzato il dosaggio anticoagulante pieno, nel qual caso si **suggerisce** un intervallo di 24 ore [2C].

I nuovi anticoagulanti orali

Il dabigatran etexilate è un inibitore orale della trombina, ha un'emivita di 14-17 ore, viene eliminato per l'80% per via renale, non presenta interazioni con gli alimenti e non richiede prelievi ematici per il monitoraggio terapeutico. Trova indicazione nella prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica maggiore, nella prevenzione delle embolie in pazienti con FA e nella terapia e prevenzione secondaria della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

Rivaroxaban e apixaban sono inibitori orali del fattore X attivato (FXa). Hanno un'emivita di 9-12 ore e di 10-15 ore, rispettivamente; il rivaroxaban è eliminato prevalentemente per via renale (anche se solo per la metà in forma attiva), mentre l'apixaban è escreto in parte per via epatica e in parte per via renale. Entrambi hanno indicazione nella prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica maggiore, nella prevenzione delle embolie in pazienti con FA e nella terapia e prevenzione secondaria della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare¹⁰⁶⁻¹¹³.

Gli atteggiamenti da tenere in occasione di interventi chirurgici in pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono prevalentemente basati su consensi di esperti, che hanno, tuttavia, prodotto indicazioni contrastanti, soprattutto in relazione all'indicazione e alla durata della *bridging therapy* con anticoagulanti parenterali, che è stata proposta da alcuni anche per i pazienti in trattamento con NAO. Questa, infatti, è la strategia terapeutica suggerita dalle recenti LG della Società Europea di Anestesiologia⁸⁸. Alcune società scientifiche hanno suggerito indicazioni alla sospensione o meno dei NAO¹¹⁴. Tuttavia, sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei NAO sarebbe possibile la sospensione temporanea (a breve termine) di questi farmaci, senza la necessità di ricorrere alla *bridging therapy*, che esporrebbe invece il paziente ad un più elevato rischio emorragico, come dimostrato da recenti dati di registro¹¹⁵. Per questo motivo, le raccomandazioni e i suggerimenti che seguono si attengono a dati di letteratura e alle recenti LG dell'*European Heart Rhythm Association* (EHRA), che non contemplano il ricorso alla *bridging therapy*^{114,116-118}.

La tabella II in appendice presenta una stratificazione del rischio emorragico in rapporto a manovre invasive o interventi chirurgici e secondo un rischio emorragico definito come “ clinicamente non importante”, “basso” o “alto”¹¹⁴.

Si suggerisce di non sospendere i NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) e di procedere all'intervento chirurgico dopo 12-24 ore (a seconda che il farmaco sia somministrato, rispettivamente, due o una volta/die) dall'ultima assunzione in caso di: chirurgia dermatologica, procedure odontoiatriche, gastroscopia e colonscopia (senza biopsie), interventi di oculistica (specie della camera anteriore, come la cataratta) e interventi che comportino un rischio emorragico clinicamente non importante (tabella II in appendice) [2C]¹¹⁴.

Si suggerisce di sospendere i NAO 24 ore prima di procedure chirurgiche in elezione che comportino un basso rischio emorragico, in pazienti con normale funzione renale [*clearance* della creatinina (ClCr) ≥ 80 mL/minuto] [2C].

Si suggerisce di sospendere i NAO 48 ore prima di procedure chirurgiche in elezione che comportino un alto rischio emorragico, in pazienti con normale funzione renale (ClCr ≥ 80 mL/minuto) [2C].

Per i pazienti con alterata funzione renale, la sospensione dei NAO va graduata in base alla tipologia di farmaco e alla ClCr, come indicato in tabella III in appendice¹¹⁴.

Si suggerisce di sospendere rivaroxaban e apixaban 36 e 48 ore prima di interventi chirurgici, rispettivamente, a basso e alto rischio emorragico, in pazienti con ClCr compresa tra 15-30 mL/minuto; di sospendere dabigatran, in caso di interventi chirurgici a basso o alto rischio emorragico, 36 e 72 ore prima, rispettivamente, in pazienti con ClCr compresa tra 50-80 mL/minuto; di sospendere dabigatran, in caso di interventi chirurgici a basso o alto rischio emorragico, 48 e 96 ore prima, rispettivamente, in pazienti con ClCr compresa tra 30-50 mL/minuto [2C].

Nuovi anticoagulanti orali e test di laboratorio

I NAO non richiedono un monitoraggio routinario dei test di coagulazione; del resto i test globali, come il PT e l'aPTT, non sono utili per una determinazione quantitativa dell'effetto anticoagulante dei nuovi farmaci e altri test a valenza quantitativa non sono ancora disponibili per l'uso routinario in tutti gli ospedali. Inoltre i POC utilizzati per la determinazione dell'INR non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti in trattamento con NAO. Tuttavia, in situazioni di emergenza (gravi emorragie, eventi trombotici, interventi chirurgici in urgenza, in caso di insufficienza epatica o renale, di sospetto sovradosaggio o interazione farmacologica) può essere necessario quantificare e avere un'idea di massima dell'effetto anticoagulante dei NAO tramite i test coagulativi disponibili; in tali casi è di fondamentale

importanza conoscere con precisione il momento dell'assunzione del farmaco rispetto a quello del prelievo ematico, poiché l'effetto massimo dei NAO sui test coagulativi corrisponde alla loro massima concentrazione plasmatica, che viene raggiunta dopo 1-3 ore dall'assunzione¹¹⁴. Pertanto, per una corretta interpretazione clinica del dato di laboratorio, è indispensabile conoscere: il tipo di farmaco assunto, le dosi e l'ora dell'ultima assunzione.

Allo stato attuale, non sono ancora disponibili indicazioni definitive se sia più indicata la determinazione prima dell'assunzione della dose successiva (concentrazione a valle) o in corrispondenza del valore di picco. In base alle analisi condotte negli USA dalla *Food and Drug Administration* (FDA) sugli studi di fase III "Re-LY" e "ROCKET AF", il livello farmacologico misurato a valle è risultato essere correlato agli eventi clinici. Sulla base di queste evidenze, si propone di effettuare il controllo prima della successiva somministrazione del farmaco (concentrazione a valle).

I test coagulativi, sia di I sia di II livello, risentono in modo variabile dell'azione dei diversi farmaci anticoagulanti. In linea generale, possiamo affermare che il PT e i test cromogenici per il dosaggio dell'attività anti-FXa sono maggiormente influenzati dai farmaci anti-FXa (rivaroxaban, apixaban e edoxaban), mentre l'aPTT, il tempo di trombina (TT) e i test coagulativi e cromogenici all'ecarina [*ecarin clotting time* (ECT) e *ecarin chromogenic assay* (ECA)] risentono maggiormente dell'azione dei farmaci inibitori della trombina (dabigatran).

Al momento, la letteratura individua due test di coagulazione per la valutazione dell'effetto anticoagulante degli inibitori diretti della trombina, come il dabigatran: aPTT e tempo di trombina diluito (dTT), le cui alterazioni potrebbero essere indicative di aumentato rischio emorragico^{119,120}. Tuttavia, mentre l'aPTT può consentire solo una valutazione qualitativa ed esiste una grande variabilità fra i diversi reagenti presenti in commercio, il dTT è in grado di fornire una valutazione quantitativa del livello di dabigatran presente in circolo e, considerata la sua relativa semplicità, il suo uso dovrebbe essere implementato.

Gli inibitori del FXa, come il rivaroxaban, provocano un prolungamento del PT che, tuttavia, produce un'informazione approssimativa, data l'ampia variabilità del risultato legata al tipo di reagente impiegato¹²¹.

Recentemente, è stato sviluppato un test cromogenico anti-FXa, utilizzando calibratori facilmente reperibili in commercio. Va comunque precisato che, al momento, questi nuovi test (dTT, per il dabigatran, e anti-FXa, per gli inibitori del FXa) potrebbero fornire una chiara informazione sull'assenza dell'anticoagulante in circolo, mentre non esiste un chiaro e definito rapporto fra il livello circolante e l'entità del rischio emorragico o trombotico. Questo aspetto deve essere oggetto di studi nei prossimi anni.

Oggi sappiamo che è possibile misurare la concentrazione dei diversi farmaci anticoagulanti orali con test specifici e sensibili per le singole molecole: questi test sono semplici, a basso

costo e implementabili in ogni laboratorio. Sappiamo anche che l'informazione riguardante la misura della concentrazione ematica del farmaco è utile per gestire il paziente che giunge all'osservazione medica in situazioni cliniche particolari come, ad esempio, quando deve essere sottoposto a interventi chirurgici in urgenza o in elezione, a procedure invasive oppure quando si presenta con complicanze emorragiche o tromboemboliche. Inoltre, in analogia a quanto viene fatto per i farmaci AVK, i risultati di questi test potranno essere utili in un prossimo futuro per conoscere quali siano i livelli minimi di anticoagulazione al di sopra dei quali la chirurgia, le manovre invasive e le trombolisi saranno controindicate. Attualmente, uno dei problemi pratici più importanti è rappresentato dal limitato numero di laboratori italiani in grado di eseguire questi test specifici; tuttavia, il crescente utilizzo dei NAO e il conseguente aumento delle esigenze cliniche dei pazienti trattati, dovrebbero determinare un progressivo maggiore utilizzo di queste metodiche diagnostiche nelle diverse realtà ospedaliere.

Non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza per l'impiego di test di laboratorio nella valutazione pre-operatoria dell'effetto anticoagulante dei NAO.

Gestione del paziente con comorbidità associate ad alterazioni dell'emostasi

Pazienti con malattie sistemiche, metaboliche o endocrine come, ad esempio, il deficit di FX nell'amiloidosi, possono presentare alterazioni dell'emostasi in senso emorragico, analogamente ai pazienti affetti da deficit congeniti^{122,123}. Spesso la strategia di trattamento per queste coagulopatie rimane incerta.

Si suggerisce che la terapia per i pazienti con alterazioni dell'emostasi associate a malattie sistemiche, metaboliche o endocrine, sia stabilita attraverso una consulenza con un esperto di emostasi e trombosi [2C].

Altri farmaci, diversi dagli agenti antiplastrinici e anticoagulanti, come gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRi), l'acido valproico e il *ginkgo biloba*, possono interferire con l'assetto emostatico predisponendo al sanguinamento.

I farmaci SSRi sono stati associati ad aumentata tendenza emorragica, dovuta alla deplezione di serotonina dalle piastrine¹²⁴; tuttavia, in interventi di chirurgia ortopedica maggiore o di cardiocirurgia eseguiti su pazienti in trattamento con SSRi, il fabbisogno trasfusionale non era incrementato^{125,126}.

L'acido valproico (farmaco antiepilettico) può in alcuni casi indurre la riduzione dei livelli di alcuni fattori della coagulazione [FVII, FVIII, FXIII, fattore von Willebrand (FvW), fibrinogeno], delle piastrine, della proteina C e dell'antitrombina¹²⁷; tuttavia queste alterazioni non causano complicanze emorragiche^{128,129}.

Per quanto riguarda l'estratto di *ginkgo biloba*, una meta-analisi di 18 *trial* controllati randomizzati non ha rilevato un aumento del sanguinamento associato all'assunzione quotidiana per os di questo medicamento¹³⁰.

Si suggerisce di non sospendere routinariamente il trattamento con SSRi in caso di intervento chirurgico [2B].

Quando i farmaci SSRi sono usati in associazione ad agenti antiplastrinici, **si suggerisce** una valutazione individuale per definire la strategia da adottare prima dell'intervento chirurgico [2C].

In caso di intervento chirurgico, **si suggerisce** di considerare la sospensione della terapia con acido valproico, con una scelta su base individuale e previa consulenza specialistica, perché esso può favorire il sanguinamento [2C].

Si raccomanda di non sospendere l'estratto di *ginkgo biloba*, in caso di interventi chirurgici [1B].

Gestione del paziente con disordini emorragici congeniti

Difetti dell'emostasi primaria

Nell'ambito dei disordini emorragici congeniti, il deficit ereditario del FvW è sicuramente quello più diffuso, con una prevalenza nella popolazione di 0,6-1,3%^{13,131}. La malattia è dovuta sia alla carenza sia alla disfunzione del FvW ed è classificata in tre tipi: tipo 1 - deficit quantitativo parziale; tipo 2 - deficit qualitativo, del quale si riconoscono quattro varianti: 2A, 2B, 2M, 2N; tipo 3 - deficit totale di FvW. La forma acquisita della malattia di von Willebrand (MvW) è conseguenza di patologie autoimmuni e/o neoplastiche, oppure può avere un substrato farmacologico¹³².

La tendenza emorragica consegue a un'alterata adesione piastrinica per carenza o disfunzione del FvW e/o ridotti livelli di FVIII^{13,131,132}.

Per quanto la diagnosi di laboratorio della MvW sia complessa, i test di laboratorio dovrebbero sempre essere guidati dalla storia clinica del paziente e dall'esame obiettivo. Esistono inoltre questionari e *bleeding score* appositamente formulati per una valutazione e quantificazione del rischio emorragico¹³³⁻¹³⁵.

Nella MvW, la prevenzione e il controllo del sanguinamento passano attraverso tre strategie di trattamento: l'impiego della desmopressina, che induce la mobilitazione del FvW dai siti di deposito endoteliali (terapia di stimolo); l'impiego dei concentrati plasmaderivati di FvW o di FVIII ricco di FvW (terapia sostitutiva); l'impiego di antifibrinolitici o trasfusioni piastriniche (terapia emostatica). Numerose sono le LG al riguardo, sia nazionali sia internazionali^{13,131,136-}

¹⁴⁰.

Si raccomanda che il paziente con MvW sia gestito nel pre-operatorio in collaborazione con un esperto di emostasi e trombosi [1C].

Nei pazienti con MvW **si raccomanda** l'uso di criteri per la definizione e la valutazione del rischio emorragico [1C].

Nei pazienti con MvW, in caso di chirurgia minore e previsione di lievi manifestazioni emorragiche, **si raccomanda** l'impiego di desmopressina, dopo *trial testing* e a dosaggi esplicitati da specifiche LG (0,3 µg/kg diluita in 50 mL di soluzione salina e infusa lentamente, in oltre 30 minuti)[1C]¹³⁶⁻¹⁴⁰.

Nei pazienti con MvW, in caso di chirurgia maggiore e previsione di emorragia rilevante, **si raccomanda** terapia sostitutiva con FvW plasmaderivato o FVIII ricco di FvW, impiegando regimi di trattamento esplicitati da specifiche LG [1C].

Nei pazienti con MvW, in caso di chirurgia maggiore, **si suggerisce** l'uso di antifibrinolitici, come adiuvante a trattamenti più specifici, e l'impiego di trasfusioni piastriniche, solo in caso di fallimento di altre terapie [2C].

Nell'ambito dei disturbi dell'emostasi primaria, la disfunzione piastrinica o piastrinopatia, rappresenta una sfida per la diagnosi. Non sembra esistere correlazione tra la gravità del sanguinamento, l'entità della disfunzione FvW/piastrine e i test diagnostici di laboratorio, tanto che i difetti funzionali piastrinici costituiscono un fattore di rischio, piuttosto che una causa inequivocabile di emorragia.

Nei pazienti con difetti dell'emostasi primaria, **non si può raccomandare** l'impiego dei test di valutazione della funzionalità piastrinica mediante PFA 100/200, per la scarsa sensibilità dei test e la presenza di falsi positivi e falsi negativi¹⁴¹⁻¹⁴³.

I disordini piastrinici più comuni e meno severi rispondono bene alla desmopressina, che riduce il tempo di sanguinamento, sia se usata in profilassi sia per il trattamento di un sanguinamento¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Quando impiegata, la dose standard è di 0,3 µg/kg, diluita in 50 mL di soluzione salina e infusa lentamente, in oltre 30 minuti¹⁴⁴.

Nella piastrinopatia, l'impiego degli antifibrinolitici è utile come terapia aggiuntiva; piccole emorragie, come quelle conseguenti a interventi di odontoiatria, possono rispondere a questi agenti, anche se usati da soli. L'impiego degli agenti antifibrinolitici per il trattamento dei disordini ereditari piastrinici, tuttavia, non è *evidence-based*, anche se l'acido tranexamico (TXA) può correggere parzialmente gli effetti del clopidogrel sull'emostasi primaria^{142,144,147,148}.

Nei pazienti affetti da difetti ereditari della funzionalità piastrinica, **si suggerisce** l'impiego della desmopressina, per la prevenzione e il controllo dell'emorragia, e l'uso di TXA, come adiuvante [2C].

Le più note piastrinopatie congenite sono rappresentate dalla tromboastenia di Glanzmann e dalla sindrome di Bernard-Soulier. Esse si caratterizzano, rispettivamente, per un difetto di aggregazione e di adesione piastrinica, dovuto ad alterazione delle glicoproteine di membrana delle piastrine (GP IIb/IIIa, nella tromboastenia Glanzmann e GP Ib-IX, nella sindrome di Bernard Soulier).

Anche in queste patologie, nella maggior parte dei casi le emorragie mucocutanee lievi rispondono al trattamento con agenti antifibrinolitici. Tuttavia, per gli interventi chirurgici o le manovre invasive (comprese talvolta le estrazioni dentarie) è indicato l'impiego del fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), anche se la scheda tecnica ne prevede l'indicazione solo per quei pazienti con tromboastenia di Glanzmann che hanno anticorpi anti-GPIIb/IIIa e/o *human leukocyte antigen* (HLA) o hanno sviluppato refrattarietà alla trasfusione di piastrine^{149,150}.

Quando impiegato, il rFVIIa dovrebbe essere somministrato alla dose di 90 µg/kg, immediatamente prima dell'intervento, da ripetere ogni 2 ore per le prime 12 ore e, successivamente, ogni 3-4 ore, fino a scomparsa del rischio emorragico¹⁵¹.

Tuttavia, non esiste un dosaggio del rFVIIa universalmente accettato e definito nei vari *setting* di impiego. Il rFVIIa non trova indicazioni in altre forme di piastrinopatia, per le quali diventa necessario il ricorso alle trasfusioni piastriniche.

Si raccomanda di considerare l'impiego del rFVIIa nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann da sottoporre a interventi chirurgici **[1C]**.

Nella chirurgia maggiore in elezione in pazienti con tromboastenia di Glanzmann o sindrome di Bernard-Soulier, **si suggerisce** il ricorso alla trasfusione di concentrati piastrinici quando altre opzioni terapeutiche, compreso il rFVIIa, non garantiscono efficacia terapeutica **[2C]**^{142,145}.

Si suggerisce di somministrare le prime dosi di piastrine immediatamente prima dell'intervento e ulteriori dosi successivamente, in base alle necessità cliniche **[2C]**.

In caso di interventi in urgenza potranno essere somministrati concentrati piastrinici da singola unità, pur nella consapevolezza di un elevato rischio di alloimmunizzazione e di successive limitazioni di risposta a questa terapia¹⁴⁵.

Le piastrinopenie ereditarie sono assimilate per il trattamento ai disordini piastrinici moderati e, in assenza di disfunzione piastrinica, dovrebbero essere trattate sulla base della conta piastrinica. Le LG sulle trasfusioni piastriniche suggeriscono una soglia di 50×10^9 piastrine/µL per interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive¹⁵²⁻¹⁵⁵ [biopsia epatica, laparotomia, puntura lombare diagnostica, inserzione di cateteri venosi centrali (per quest'ultima procedura recenti linee guida nord-americane suggeriscono una soglia di 20×10^9 piastrine/µL)]¹⁵⁵ e una soglia di 100×10^9 piastrine/µL per interventi di neurochirurgia o

oftalmologia¹⁵²⁻¹⁵⁴. Tuttavia, permane insufficiente evidenza a raccomandare una soglia per le trasfusioni profilattiche nel peri-operatorio in pazienti con piastrinopenie ereditarie.

Si raccomanda di non ricorrere alle trasfusioni piastriniche in modo routinario nei pazienti affetti da disordini ereditari piastrinici **[1C]**.

Nei pazienti con piastrinopenie ereditarie **non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza** in merito alla soglia da adottare nel peri-operatorio per la terapia trasfusionale profilattica con concentrati piastrinici.

Difetti dell'emostasi correlati a carenza di fattori della coagulazione

Il deficit congenito plasmatico di FVIII e FIX caratterizza il quadro dell'emofilia A (EA) e dell'emofilia B (EB), rispettivamente.

La prevalenza di queste malattie nella popolazione è di 1:10.000 per l'EA e 1:60.000 per l'EB. Le manifestazioni cliniche dell'emofilia sono caratterizzate da emorragie spontanee, prevalentemente intra-articolari, e sanguinamenti eccessivi in caso di trauma e/o interventi chirurgici. La gravità delle emorragie correla con l'entità del deficit fattoriale. Entrambe le forme di emofilia si classificano come lieve, moderata e grave, sulla base del dosaggio di FVIII e FIX.

Nelle forme gravi di emofilia, la terapia sostitutiva può indurre la comparsa di anticorpi anti-FVIII o FIX, noti come "inibitori", che rappresentano un'ulteriore criticità e comportano strategie terapeutiche diverse.

Autoanticorpi anti-FVIII caratterizzano invece un disordine emorragico noto come emofilia acquisita: una condizione rara, con predisposizione a manifestazioni emorragiche potenzialmente pericolose. Essa è usualmente associata a neoplasie, malattie autoimmuni, farmaci o gravidanza.

La terapia dell'emofilia è sostanzialmente una terapia sostitutiva con concentrati di fattore carente (FVIII o FIX), plasmaderivati o ricombinanti.

L'EA lieve può essere trattata anche con desmopressina e TXA, in sostituzione dei concentrati di fattore carente di cui sopra.

Nonostante l'ampia variabilità nei dosaggi dei concentrati impiegati per la profilassi o il trattamento delle emorragie, in caso di interventi chirurgici, la *World Federation of Haemophilia* raccomanda livelli del fattore carente in fase pre-operatoria pari a 80-100%¹⁵⁶; essa raccomanda anche di mantenere questi livelli nel post-operatorio intorno al 60-80% per i primi tre giorni, intorno al 40-60% per altri tre giorni successivi e intorno al 30-50% nella seconda settimana dall'intervento.

Nel caso dell'EB, i livelli fattoriali raccomandati sono leggermente più bassi: 60-80%, 40-60%, 30-50% e 20-40%, rispettivamente^{140,156-162}.

In conclusione, per la gestione dei pazienti emofilici o affetti da altre coagulopatie congenite si raccomanda/suggerisce quanto segue.

Si raccomanda la collaborazione con l'esperto di emostasi e trombosi di riferimento per la programmazione dell'intervento chirurgico [1C].

Si raccomanda adeguata terapia sostitutiva nel peri-operatorio [1C].

Si suggerisce, quando i pazienti siano candidati a interventi di chirurgia elettiva, di attenersi alle LG pubblicate per attuare la terapia sostitutiva (*target* del fattore carente e durata del trattamento) [2C].

Per la terapia sostitutiva nel periodo peri-operatorio, **si raccomanda** l'impiego sia dei concentrati ricombinanti sia dei plasmaderivati [1C].

In presenza di inibitore, **si suggerisce** il trattamento con rFVIIa o concentrati di complesso protrombinico (CCP) attivato (FEIBA) [2C].

Un recente studio prospettico, condotto su 24 pazienti emofilici sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica maggiore, mostrava la presenza subclinica di trombosi venose profonde in oltre il 10% dei casi. Sulla base di questi risultati, la profilassi antitrombotica potrebbe essere indicata anche nei pazienti emofilici, non su base generalizzata, ma individuale. In Europa molti centri per l'emofilia usano la profilassi antitrombotica farmacologica dopo chirurgia ortopedica¹⁶³.

Per la gestione dei pazienti emofilici da sottoporre a interventi di chirurgia maggiore, **si suggerisce** la tromboprofilassi individualizzata nel peri-operatorio [2C].

La carenza congenita dei fattori della coagulazione diversi dal FVIII e FIX è molto rara e ha una prevalenza tra 1:500.000 e 1:2.000.000¹⁶⁴; la carenza autosomica dominante di FXI ha una prevalenza pari a 1:30.000 ma la più comune fra tutte è la carenza del FVII.

I livelli di evidenza sul trattamento di questi difetti sono bassi (studi descrittivi e opinione di esperti) e i dati sulla terapia profilattica pre-operatoria scarsi.

Nel deficit di FVII, in occasione di intervento chirurgico maggiore, la soglia proposta per la terapia sostitutiva con concentrato di FVII è il 10% del livello plasmatico normale¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Oltre questo livello la terapia sostitutiva non sembra essere necessaria, come dimostrato in un'analisi retrospettiva di procedure chirurgiche condotte senza effettuarla e durante le quali la frequenza degli eventi emorragici era pari al 15%¹⁶⁷.

Il rFVIIa è il trattamento di scelta per il deficit congenito di FVII; se questo non è disponibile, il concentrato plasmatico di FVII è preferito rispetto all'impiego dei CCP, a causa del loro potenziale effetto protrombotico^{140,164}.

Nel deficit congenito di FVII, come alternativa al rFVIIa, **si suggerisce** l'impiego di concentrato plasmaderivato di FVII al dosaggio di 10-40 UI/kg [2C]¹⁶⁴.

Nei pazienti con deficit congenito di FVII candidati a interventi di chirurgia maggiore, **si**

suggerisce l'impiego di una dose di rFVIIa pari a 15-30 µg/kg ogni 4-6 ore, generalmente per un minimo di tre dosi [2B]¹⁶⁴.

Nella carenza congenita di fibrinogeno e FXIII le LG inglesi raccomandano l'impiego dei concentrati specifici¹⁶⁴. Nell'ipofibrinogenemia la terapia sostitutiva è indicata per valori di fibrinogeno < 1 g/L o < 20-30% del normale. Tuttavia, in caso di impiego del concentrato di fibrinogeno plasmaderivato deve essere tenuto presente il possibile rischio trombotico.

Il plasma fresco congelato, preferibilmente virus-inattivato di produzione industriale, è l'unica opzione terapeutica in caso di carenza congenita di FV e FXI¹⁶⁴. Esiste in commercio un concentrato plasmaderivato di FXI ma, attualmente, esso non è disponibile in Italia. Pazienti con deficit di FXI e inibitori sono stati trattati con successo, in occasione di intervento chirurgico, con basse dosi di rFVIIa (33-47µg/kg)¹⁶⁸; anche la somministrazione contemporanea di TXA si è dimostrata efficace nel controllare il sanguinamento¹⁶⁴.

I CCP sono i concentrati di riferimento per i deficit di FII e FX, per i quali non sono disponibili concentrati specifici^{164,169,170}.

Nei pazienti con altri deficit rari dei fattori della coagulazione **non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza** per l'impiego nel peri-operatorio di rFVIIa, desmopressina o TXA.

Gestione del paziente con piastrinopenia acquisita

Nei pazienti con piastrinopenie acquisite, per ridurre il rischio di sanguinamento correlato a interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive, **si suggerisce** una soglia di 50×10^9 piastrine/µL per la terapia trasfusionale profilattica con concentrati piastrinici[2C]¹⁵²⁻¹⁵⁵.

Si suggerisce di somministrare le prime dosi di piastrine immediatamente prima dell'intervento e ulteriori dosi successivamente, in base delle necessità cliniche [2C].

Periodo intra-operatorio

Tecniche di autotrasfusione

Emodiluizione acuta normovolemica

L'emodiluizione acuta normovolemica (EAN) è una pratica autotrasfusionale introdotta negli anni '70¹⁷¹⁻¹⁷³. Essa consiste nel prelievo di almeno 3-4 unità di sangue autologo effettuato in isovolemia immediatamente prima di interventi di chirurgia elettiva¹⁷⁴. Generalmente l'EAN viene effettuata dopo l'induzione dell'anestesia¹⁷⁵, immediatamente prima dell'incisione chirurgica¹⁷⁶. La volemia è mantenuta mediante l'infusione di cristalloidi, in quantità pari a 2-3 mL per ogni mL di sangue prelevato, o di colloidi, in rapporto 1:1 con il volume del prelievo¹⁷⁴.

L'efficacia dell'EAN nel ridurre il ricorso alla trasfusione di emazie allogeniche rimane tuttavia dubbia¹⁷⁷. Diversi studi, anche prospettici randomizzati, hanno dimostrato che essa può ridurre il ricorso alla terapia trasfusionale allogenica in pazienti sottoposti a interventi elettivi di cardiocirurgia o di chirurgia ortopedica (protesi di ginocchio), addominale, vascolare, urologica, maxillofaciale, epatica o anche in pazienti sottoposti a chirurgia per ustioni¹⁷⁸⁻¹⁸⁹. Tuttavia, altri studi non hanno evidenziato alcun beneficio sostanziale o hanno addirittura messo in luce un incremento del fabbisogno trasfusionale allogenico¹⁹⁰⁻¹⁹².

La mancanza di reali benefici prodotti da questa procedura e l'aumento del rischio relativo di ricevere supporto trasfusionale, anche allogenico, è stata confermata anche da alcune meta-analisi¹⁹³⁻¹⁹⁶ e da un recente studio di valutazione dell'efficacia delle tecniche di autotrasfusione, basato su modelli matematici⁷⁶. Altre tecniche farmacologiche di risparmio del sangue, come il TXA, si sono rivelate maggiormente efficaci dell'EAN nel contenere il ricorso alla trasfusione di emazie allogeniche^{195,197}. Infine, la riduzione del sanguinamento totale è minima, si ha un incremento del sanguinamento intra-operatorio (cardiocirurgia, chirurgia epatica e toracica) e del rischio relativo di reintervento per sanguinamento e mancano informazioni sulla sicurezza della procedura^{195,198,199}.

Non si raccomanda l'impiego routinario dell'EAN come tecnica (singola) di contenimento del fabbisogno trasfusionale allogenico **[1A]**.

Recupero intra-operatorio

Il recupero intra-operatorio (RIO) è una tecnica di risparmio del sangue che consente di utilizzare il sangue perduto nel campo operatorio. Questo sangue è aspirato e anticoagulato prima di passare nel *reservoir* di raccolta e da qui, tramite filtri per microaggregati di diametro variabile, nella *bowl* di separatori cellulari dedicati, per essere concentrato mediante centrifugazione e poi lavato con soluzione fisiologica, prima della reinfusione al paziente²⁰⁰.

Il RIO è indicato in molti tipi di chirurgia elettiva e d'urgenza, laddove si preveda una perdita ematica di almeno 1.000 mL o comunque $\geq$ al 20% della volemia del paziente^{200,201}.

Le meta-analisi attualmente disponibili dimostrano che il RIO riduce in modo significativo il fabbisogno trasfusionale di emazie allogeniche negli interventi di chirurgia elettiva²⁰²⁻²⁰⁴. Uno studio del 2013 sulla valutazione dell'efficacia delle tecniche di autotrasfusione, basato su modelli matematici, lo indica come la tecnica più efficace ed efficiente⁷⁶. Tuttavia, un recente studio randomizzato controllato condotto nello specifico *setting* della chirurgia protesica in elezione degli arti inferiori, in pazienti con valori di Hb pre-operatoria superiori a 130 g/dL, ha dimostrato che il RIO, analogamente al recupero post-operatorio, non solo non è in grado di contenere il fabbisogno trasfusionale, ma aumenta i costi²⁰⁵.

Si **raccomanda** il ricorso al RIO negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore, anche sulla colonna vertebrale²⁰⁶⁻²¹², **solo nel caso in cui si prevedano perdite ematiche di almeno 1.000 mL o comunque $\geq$ al 20% della volemia del paziente nonostante l'adozione di strategie multimodali**, che includano il ricorso integrato ad altre tecniche di risparmio del sangue (farmacologiche, chirurgiche e anestesilogiche), e tenendo conto sia delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) sia dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico **[1B]**¹⁹⁹.

Tecniche chirurgiche di risparmio del sangue

Quanto più è elevata la perdita di sangue prevista, tanto più è consigliato l'uso di tecniche multiple di riduzione del sanguinamento che siano adatte alle circostanze cliniche. L'utilizzo di combinazioni appropriate di tecniche ha un effetto sinergico nella riduzione della perdita ematica. Devono essere applicate un'emostasi e una tecnica operatoria meticolose. L'emostasi deve essere raggiunta con una combinazione di metodi, già a partire dall'approccio chirurgico, che deve avere minimo impatto traumatico, con esposizione operatoria ben pianificata attraverso piani tissutali meno vascularizzati e con un trattamento atraumatico dei tessuti²¹³. Inoltre, immediatamente prima dell'incisione chirurgica può essere iniettata localmente una dose di anestetico locale e adrenalina, così da ottenere una rapida e localizzata vasocostrizione. La durata dell'intervento deve essere ridotta al minimo ed eventualmente, nei casi di procedure complesse per le quali siano pianificati reinterventi, soprattutto in pazienti politraumatizzati, si deve ricorrere a una chirurgia frazionata per stadi²¹⁴.

Nella fase intra-operatoria il chirurgo, per ottenere una perfetta emostasi, ha a disposizione degli strumenti chirurgici emostatici come il bisturi mono o bipolare, il bisturi a ultrasuoni o il coagulatore ad argon; questi ultimi due non sono di uso comune in ortopedia e vengono prevalentemente riservati a casi molto selezionati, soprattutto nei pazienti oncologici²¹⁵.

Per quanto riguarda la chirurgia protesica di ginocchio, sebbene di recente introduzione, è ormai assodato l'utilizzo di tecniche operatorie e strumentazione "dedicata" che permettono di evitare la violazione del canale endomidollare sia tibiale sia femorale, in modo da ridurre al minimo le perdite ematiche²¹⁶. Tuttavia, visto il notevole sforzo organizzativo pre-operatorio e l'impegno di maggiori risorse, queste metodiche "*custom-fit*" sono da riservarsi solo a casi selezionati evitandone l'impiego routinario, anche perché, attualmente, non sono disponibili studi che ne dimostrino l'efficacia in termini di *outcome* funzionali a lungo termine; inoltre, una recente meta-analisi non supporta un miglioramento globale dell'efficienza chirurgica né la loro costo-efficacia²¹⁷.

Durante l'intervento di PTG è comunemente utilizzato il *tourniquet* (laccio emostatico, che deve essere applicato alla radice dell'arto da operare solamente durante determinate fasi della

procedura chirurgica e previa completa “spremitura” dell’arto stesso), come evidenziato in un recente studio dell’*American Association of Hip and Knee Surgeons*²¹⁸. Tuttavia, alcuni studi associano il suo utilizzo a complicanze quali danni cutanei o muscolari, rabdomiolisi, danni neurologici, rigidità post-operatoria, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare^{219,220}. Inoltre, esistono esperienze secondo le quali l’uso del *tourniquet* può aumentare le complicanze post-operatorie e può ridurre il *range* di movimento nel periodo post-operatorio precoce; infine, esso non riduce in modo significativo le perdite ematiche totali né l’utilizzo della terapia trasfusionale, ma solo il sanguinamento intra-operatorio²²¹. Un’altra meta-analisi evidenzia, invece, la capacità del *tourniquet* di ridurre le perdite ematiche totali, l’incidenza di eventi trasfusionali e la durata dell’intervento, pur rilevando i possibili svantaggi e le complicazioni associate al suo utilizzo²²².

Allo scopo di contenere in modo efficace il sanguinamento intra-operatorio durante le procedure di chirurgia protesica elettiva, **si suggerisce** l’utilizzo di combinazioni (ritenute appropriate per l’effetto sinergico sulla riduzione della perdita ematica anche in base all’esperienza dell’*equipe* chirurgica) di tecniche e strumentazione chirurgica finalizzate a contenere il traumatismo di tessuti e vasi e a favorire l’emostasi locale, anche mediante la somministrazione locale di farmaci ad azione vasocostrittiva [2C].

A causa delle possibili complicanze nel post-operatorio e del controverso effetto sulla riduzione del fabbisogno trasfusionale, **non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull’evidenza** in merito **all’impiego routinario** del *tourniquet* quale tecnica di risparmio del sangue in chirurgia protesica elettiva.

Liquidi di infusione

La correzione dell’ipovolemia da emorragia mediante infusione di cristalloidi e/o collodi ha un ruolo prioritario nella gestione dei pazienti con sanguinamento acuto o sub-acuto ed è la prima strategia alternativa alla trasfusione allogenica, poiché l’ipovolemia acuta è meno tollerata rispetto all’anemia²⁷. Pertanto, un adeguato reintegro del volume circolatorio e, di conseguenza, della gittata cardiaca, permette il mantenimento del trasporto di ossigeno ai tessuti. Tuttavia, nel paziente con emorragia critica, è ancora oggetto di dibattito quale sia la migliore strategia di reintegro della volemia con fluidi²²³.

Le soluzioni di cristalloidi e i collodi non proteici sono il trattamento di prima scelta^{199,224}. La soluzione salina isotonica allo 0,9%, la soluzione Ringer e altre soluzioni saline bilanciate, come il Ringer lattato, sono quelle, al momento, più comunemente utilizzate. Esse sono poco costose e non alterano l’emostasi o la funzione renale²⁷. Tuttavia, attualmente, la scelta dei fluidi da somministrare per via endovenosa durante le procedure chirurgiche e nel paziente critico è dettata più dalla pratica clinica che da evidenze solide²²⁵. Il dibattito sulla scelta del

fluido si è concentrato negli ultimi anni principalmente sulla valutazione delle differenze di esito associate all'impiego dei cristalloidi rispetto ai colloidi. Più recentemente, tuttavia, si è sviluppato un certo interesse sulle differenze di esito in relazione al contenuto in cloruro delle soluzioni di cristalloidi. Infatti, nuove acquisizioni sul modello convenzionale di Starling, relativamente allo scambio fluidico a livello microvascolare, indicano che l'efficacia dei colloidi nel ripristinare e mantenere il volume intravascolare depleto è solo moderatamente superiore rispetto a quella dei cristalloidi. Diversi recentissimi studi controllati randomizzati hanno dimostrato che i modesti miglioramenti di determinati *end-point* fisiologici, ottenuti a breve termine con i colloidi, non si traducono in un miglior esito per il singolo paziente. Inoltre, vi sono prove sostanziali che alcuni tipi di fluidi (soluzioni di amido idrossietilico e di albumina) possono addirittura incidere negativamente su alcuni marcatori di esito se somministrati a popolazioni di pazienti selezionati.

I colloidi più comunemente utilizzati sono quelli non proteici, come le soluzioni di amido idrossietilico o le gelatine, e le soluzioni di albumina umana (colloide naturale)²⁷. Le gelatine, a causa del loro basso peso molecolare, hanno una breve emivita intravascolare (2-3 ore) e una limitata capacità di espansione plasmatica (70-80%). Le soluzioni di amido idrossietilico al 6% hanno, invece, un'emivita intravascolare più lunga (6-8 ore) e una maggiore capacità di espansione plasmatica (80-120%) e sono, pertanto, i colloidi attualmente più impiegati per l'espansione della volemia; tuttavia, se utilizzati per la correzione dell'ipovolemia acuta nei pazienti con *shock* emorragico, possono causare un aumento del rischio di mortalità e di insufficienza renale²²⁶. Inoltre, l'impiego massivo di soluzioni di amido idrossietilico ad alto peso molecolare può causare alterazioni dell'emostasi caratterizzate da ridotta funzionalità piastrinica^{88,199}. Infine, in seguito alla revisione, per ragioni di sicurezza, delle indicazioni all'utilizzo delle soluzioni di amido idrossietilico sono state apportate restrizioni alla durata del trattamento, che deve essere limitato alla fase iniziale di ripristino della volemia, per un tempo massimo di 24 ore. Inoltre, è previsto un monitoraggio: a) emodinamico continuo; b) degli elettroliti e del bilancio dei fluidi; c) della funzione renale, per almeno 90 giorni; d) dei parametri della coagulazione, in caso di somministrazioni ripetute²²⁷.

L'albumina al 5% ha una capacità di espansione della volemia plasmatica pari al 75% del volume infuso²⁷; essa è clinicamente equivalente alla soluzione salina isotonica allo 0,9%, in termini di *outcome* di mortalità o morbidità a 28 giorni, nel ripristino della volemia dei pazienti in terapia intensiva²²⁸. Pertanto, le soluzioni di albumina al 5% devono essere utilizzate come seconda scelta, quando le soluzioni cristalloidi e i colloidi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloid non proteici siano controindicati¹⁹⁹.

Per la correzione dell'ipovolemia secondaria a emorragia, quale alternativa farmacologica per

migliorare il trasporto di ossigeno, **si raccomanda** di impiegare le soluzioni di cristalloidi e i collodi non proteici come trattamento di prima scelta, utilizzando l'albumina al 5% come seconda scelta, quando le soluzioni di cristalloidi e i collodi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i collodi non proteici siano controindicati **[1A]**.

Si raccomanda di non utilizzare le soluzioni di amido idrossietilico per la correzione dell'ipovolemia acuta nei pazienti emorragici a causa dell'aumento del rischio di mortalità e di insufficienza renale **[1B]**.

Si raccomanda di non impiegare le soluzioni di amido idrossietilico ad alto peso molecolare allo scopo di evitare alterazioni dell'emostasi caratterizzate da ridotta funzionalità piastrinica **[1B]**.

Pazienti con sanguinamento modesto

I pazienti con sanguinamento limitato o moderato (< 30% della volemia o < 1.300 mL), senza rischio di ulteriore emorragia, possono essere trattati con infusione di soluzioni di cristalloidi^{27,199,229}, riservando i collodi non proteici per i soggetti con instabilità emodinamica^{199,224}.

Nei pazienti con sanguinamento modesto, allo scopo di contenere il supporto trasfusionale, **si raccomanda** il reintegro iniziale della volemia mediante soluzioni di cristalloidi o collodi non proteici **[1C]**.

Pazienti con sanguinamento grave

I pazienti con emorragia grave (30-40% della volemia) possono essere inizialmente trattati con soluzioni di cristalloidi^{27,199,229}. Piccoli volumi di Ringer lattato possono contribuire a mantenere una pressione sistolica di 80-90 mm di Hg (ipotensione controllata)²³⁰. Tuttavia, dopo l'iniziale impiego di volumi moderati di cristalloidi, sembra giustificato aggiungere collodi non proteici o farmaci vasoattivi. Una volta ripristinata la volemia, è opportuno valutare l'eventuale fabbisogno trasfusionale in base ai parametri di laboratorio e alla stima della perdita ematica^{27,199}.

Nei pazienti con sanguinamento grave, allo scopo di contenere il supporto trasfusionale, **si raccomanda** il reintegro iniziale della volemia mediante soluzioni di cristalloidi o collodi non proteici **[1C]**.

Pazienti con sanguinamento critico

Nei pazienti con sanguinamento critico (> 40% della volemia), se non responsivi all'approccio terapeutico iniziale con 2 litri di fluidi o con instabilità emodinamica o

sanguinamento ≥ 50 mL/minuto, la terapia trasfusionale con emazie concentrate è necessaria e può divenire un provvedimento salvavita^{27,199}.

I protocolli di trasfusione massiva basati sull'impiego di schemi e rapporti fissi ed elevati tra emocomponenti, derivanti da esperienze condotte in ambito militare, non sono attualmente supportati da evidenze solide e presentano importanti limitazioni causate da un *bias* di sopravvivenza^{27,231}. Pertanto, fino a quando non diverranno disponibili nuove evidenze, l'approccio terapeutico tradizionale, basato sul reintegro della volemia, il monitoraggio dell'emostasi e degli altri parametri laboratoristici e il conseguente supporto trasfusionale con l'emocomponente appropriato, è da considerarsi valido per la maggior parte dei pazienti emorragici^{27,199}.

L'impiego degli strumenti POC per il monitoraggio globale dell'emostasi su sangue intero può consentire un approccio individualizzato al supporto trasfusionale necessario e, in alcuni casi, consentire di ridurre l'impiego di plasma fresco congelato^{27,231}.

Per la raccomandazione specifica sull'impiego della diagnostica POC si rimanda al successivo paragrafo a essa dedicato.

Nei pazienti con sanguinamento critico, allo scopo di contenere il supporto trasfusionale, **si suggerisce** il reintegro iniziale della volemia mediante soluzioni di cristalloidi o colloidi non proteici, seguito da terapia trasfusionale con emocomponenti e, se necessario, con medicinali plasmaderivati [2B].

Dosaggio dei liquidi di infusione

Il dosaggio iniziale dei cristalloidi (preferibilmente Ringer lattato), da infondere alla velocità di 60-80 mL/kg/ora per mantenere una pressione sistolica di circa 80-90 mm Hg, è pari a 3 mL per mL di perdita ematica^{27,230}.

Il dosaggio iniziale dei colloidi e, invece, pari a 1 mL per mL di perdita ematica^{27,230}.

Agenti emostatici per uso topico

Gli agenti emostatici per uso topico comprendono emocomponenti come la colla di fibrina (CDF) e altri dispositivi medici.

La CDF è un emocomponente per uso topico impiegato in chirurgia da oltre venti anni¹⁹⁹; i suoi componenti principali sono fibrinogeno, FXIII, trombina (e cloruro di calcio con o senza antifibrinolitici) che possono essere applicati contemporaneamente o in successione sulle superfici da trattare. L'applicazione di CDF riproduce *in situ* la fase finale della cascata coagulativa mediante l'attivazione del fibrinogeno da parte della trombina¹⁹⁹. Questo emocomponente per uso topico, nonostante l'elevato costo, grazie al suo potenziale

emostatico, è stato impiegato allo scopo di contenere il fabbisogno trasfusionale allogenico in vari ambiti chirurgici. Tuttavia, la maggiore efficacia nel controllo del sanguinamento è stata rilevata in chirurgia ortopedica²³².

I dispositivi medici agiscono, invece, attraverso un'azione meccanica o fisica. Ad esempio, la cellulosa o i granuli di gelatina che costituiscono alcuni di essi, quando sono saturi di sangue, si gonfiano fino a formare una massa che riduce l'emorragia per compressione meccanica.

I vari agenti emostatici per uso topico hanno indicazioni cliniche sovrapponibili. Alcuni prodotti sono indicati per facilitare l'emostasi (FloSeal, Sivek, Tabotamp e Curaspon Standard), altri, tra i quali anche la CDF, sono indicati anche per la sigillatura dei tessuti e il supporto alla sutura (Beriplast, Quixil, Tachosil, Tisseel, Tissucol, Coseal e Glubran)²³³. Tuttavia, l'analisi dell'efficacia clinica e della sicurezza di questi prodotti presenta vari elementi di criticità ascrivibili prevalentemente alla carenza di evidenze solide derivanti da studi randomizzati ben condotti²³⁴.

Si suggerisce di impiegare la CDF per favorire l'emostasi locale e come possibile approccio complementare per contenere il consumo intra-operatorio di sangue, sulla base di protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla), del tipo di intervento, dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico, nonché della possibilità di integrare l'impiego di questo emocomponente con altre strategie di risparmio del sangue, tenendo conto del rapporto costo-efficacia [2B].

Non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza in merito all'impiego **routinario** in chirurgia ortopedica elettiva dei dispositivi medici ad azione emostatica per uso topico.

Tecniche anestesilogiche di risparmio del sangue

Diversi studi hanno dimostrato come il ricorso a tecniche di **anestesia neuroassiale** (epidurale e subaracnoidea), specialmente se applicate a interventi ortopedici, possa associarsi a una riduzione significativa del sanguinamento^{235,236}. I dati però non sono unanimi poiché una meta-analisi riguardante pazienti sottoposti a intervento di PTG non ha mostrato differenze significative tra anestesia neuroassiale ed anestesia generale²³⁷. Sembrerebbe, comunque, che l'anestesia neuroassiale possa ridurre il fabbisogno trasfusionale per l'ipotensione sistemica relativa che si associa a essa e che è riconducibile a un blocco del sistema nervoso simpatico e alla conseguente riduzione del tono venoso. Questo effetto è però variabile e non sempre di entità prevedibile. Infatti, non è stata rilevata una buona correlazione tra dosi di anestetico somministrato ed effetto pressorio, a causa delle variazioni di pressione sanguigna indotte dal diverso livello del blocco nervoso ottenuto²³⁸.

Oltre all'anestesia neuroassiale, anche il blocco del plesso lombare può associarsi a una riduzione delle perdite ematiche sia intra-operatorie (22%, 310 mL rispetto a 617 mL) sia totali (45%, 712 mL rispetto a 1074 mL), quando impiegato in pazienti sottoposti a chirurgia protesica dell'anca^{239,240}.

Per quanto attiene all'**anestesia generale**, l'impiego di tecniche di anestesia totalmente endovenosa a base di propofol è associato a una ridotta perdita di sangue in chirurgia spinale²⁴¹.

Tuttavia, gli studi che confrontano, in chirurgia ortopedica, le varie tecniche anestesologiche in base alle perdite ematiche a esse correlate, dovrebbero essere interpretati con cautela, essendo prevalentemente stati condotti in tempi in cui erano adottate pratiche trasfusionali più liberali rispetto a quelle attuali. Inoltre, è possibile che l'adozione di strategie aggiuntive di risparmio del sangue (ad esempio, recupero peri-operatorio) possa ridurre o addirittura annullare i vantaggi dell'impiego di tecniche di anestesia neuroassiale. Nonostante tali limitazioni, è comunque possibile aspettarsi che queste ultime possano consentire una riduzione del sanguinamento chirurgico, almeno in sottogruppi selezionati di pazienti.

Per quanto attiene alla **temperatura corporea**, la sua relazione con l'entità del supporto trasfusionale è oggi ben stabilita. L'ipotermia durante le procedure chirurgiche è prodotta dalla combinazione di diversi fattori che partecipano alla perdita di calore corporeo (bassa temperatura in sala operatoria, somministrazione di fluidi non riscaldati, alterazione dei meccanismi della termoregolazione indotta dall'anestesia ed evaporazione dalle cavità corporee, in caso di chirurgia addominale o toracica). Un calo, anche moderato, della temperatura corporea è in grado di modificare i meccanismi fisiologici dell'emostasi alterando la funzione piastrinica e inibendo le reazioni enzimatiche temperatura-dipendenti della coagulazione. È stato evidenziato come anche un'ipotermia lieve (riduzione di < 1 °C della temperatura corporea) possa incrementare le perdite ematiche fino al 16%, con relativo aumento della possibilità di ricevere terapia trasfusionale (22%)²⁴²⁻²⁴⁴.

La scelta della tecnica di anestesia in chirurgia ortopedica deve tener conto del potenziale beneficio delle tecniche regionali in termini di contenimento del supporto trasfusionale; gli anestesisti dovrebbero essere consapevoli del fatto che l'anestesia regionale in ventilazione spontanea può offrire vantaggi in termini di fabbisogno trasfusionale (riduzione delle perdite di sangue).

Si suggerisce l'impiego di tecniche di anestesia loco-regionale, sulla base dell'esperienza del *team* anestesologico, allo scopo di contribuire al contenimento delle perdite ematiche intra-operatorie [2C].

È essenziale che la temperatura corporea sia monitorata durante l'intervento chirurgico.

Si raccomanda di prevenire e trattare l'ipotermia, mediante il preriscaldamento delle soluzioni infusionali e il riscaldamento del paziente, allo scopo di contenere il sanguinamento intra-operatorio, oltre che per evidenti ragioni di *comfort* [1C].

Tecniche farmacologiche e agenti emostatici

L'utilizzo di farmaci per ridurre il sanguinamento chirurgico e il fabbisogno trasfusionale in chirurgia può riguardare sia la prevenzione sia la correzione di eventuali difetti dell'emostasi nel peri-operatorio. Recentemente, l'indicazione per l'impiego di concentrati di fattori della coagulazione singoli (fibrinogeno, rFVIIa) o combinati (CCP) si è estesa anche al paziente chirurgico con emorragia critica ma con evidenze che, a oggi, richiedono ancora conferme solide⁸⁸.

Dati recenti confermano il ruolo centrale del fibrinogeno nella formazione di coaguli stabili. A tal proposito, iniziano a essere disponibili dati da studi sia randomizzati sia prospettici di coorte condotti in vari *setting* clinici, secondo i quali l'ottimizzazione della coagulazione attraverso la somministrazione di concentrato di fibrinogeno si associa a riduzione del sanguinamento peri-operatorio e del supporto trasfusionale²⁴⁵⁻²⁴⁷.

Una recente meta-analisi, ha evidenziato l'eterogeneità clinica e statistica dei *trial* inclusi e l'impossibilità di classificarli "a basso rischio di *bias*"; essa ha confermato, inoltre, unicamente la riduzione statisticamente significativa del supporto trasfusionale allogenico ma non ha rilevato alcun effetto su altri *outcome* predefiniti, inclusa mortalità e sanguinamento²⁴⁸.

Una riduzione significativa del sanguinamento, principalmente in cardiocirurgia elettiva, è stata tuttavia confermata dall'aggiornamento della suddetta meta-analisi²⁴⁹, che ha però ribadito la non dimostrata efficacia sulla mortalità e la necessità di cautela nell'estrapolazione dei risultati verso altri *setting* quali la traumatologia e l'ostetricia. Infatti, il crescente impiego di concentrati di fibrinogeno è supportato prevalentemente da studi osservazionali con importanti limitazioni metodologiche che non ne giustificano, attualmente, l'uso routinario.

Inoltre, è stata messa in luce l'utilità di determinare nel pre-operatorio la concentrazione del fibrinogeno plasmatico secondo il metodo di Clauss^{250,251}. Il fegato produce da 2 a 5 grammi al giorno di fibrinogeno e ne garantisce livelli medi plasmatici compresi tra 2 e 4,5 g/L²⁵².

In occasione dell'impiego clinico, il concentrato di fibrinogeno ha dimostrato di avere un miglior rapporto costo/beneficio quando l'indicazione proviene dal monitoraggio della coagulazione condotta attraverso metodiche tromboelastografiche^{88,199,253}.

Nei pazienti con carenze congenite di fibrinogeno, livelli di fibrinogenemia inferiori a 1 g/L sono ritenuti critici^{164,166,254}.

Nei pazienti con ipofibrinogenemia acquisita, invece, i livelli critici di fibrinogeno, in presenza di sanguinamento massivo, sono più controversi e supportati principalmente da LG, piuttosto che da evidenze derivanti da studi randomizzati^{248,249,255}.

Infatti, in presenza di emorragia massiva, due LG pubblicate nel 2013 indicano livelli *trigger* di fibrinogenemia $< 1,5\text{-}2\text{ g/L}$ ^{88,256}, mentre cinque raccomandazioni precedenti, pubblicate tra il 2006 e il 2011, indicano livelli $< 0,8\text{-}1\text{ g/L}$ ^{199,257-260}. Analogamente, i livelli *target* di fibrinogeno plasmatico raccomandati sono $> 1\text{ g/L}$ ²⁶¹ o compresi tra 1,5 e 2 g/L²⁵⁹.

I concentrati di fibrinogeno plasmaderivati hanno un ruolo consolidato e privilegiato, rispetto al plasma fresco congelato e al crioprecipitato, per il trattamento del sanguinamento correlato al deficit congenito di questo fattore della coagulazione^{164,166,254}. L'impiego di questo medicinale plasmaderivato è in crescita nel *setting* delle emorragie da carenza acquisita, anche per i numerosi vantaggi rispetto all'impiego degli emocomponenti allogenici. Infatti, oltre alla maggiore sicurezza, non solo infettivologica, e alla non necessità di compatibilità ABO con il ricevente, il concentrato di fibrinogeno garantisce anche la possibilità di effettuare una terapia sostitutiva con volumi assai inferiori (200 mL per 4 grammi di fibrinogeno) rispetto al plasma fresco congelato e al crioprecipitato²⁵⁵.

I dati sull'impiego del fibrinogeno in chirurgia ortopedica elettiva sono molto limitati. L'effetto dei concentrati di fibrinogeno è stato analizzato retrospettivamente in una corte di 9 pazienti pediatrici affetti da craniosinostosi²⁶² e prospetticamente in 66 pazienti trattati con cristalloidi o colloidali durante chirurgia ortopedica maggiore²⁶³. In entrambi gli studi la somministrazione di fibrinogeno agiva favorevolmente sulla dinamica di formazione del coagulo e sulla sua forza.

Per la raccomandazione specifica sull'impiego del fibrinogeno si rimanda al successivo paragrafo sulla diagnostica POC.

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento dell'impiego *off-label* del rFVIIa per il trattamento del sanguinamento critico nel paziente chirurgico^{264,265}. Una revisione sistematica della Cochrane raccomanda però che il rFVIIa sia impiegato esclusivamente nel contesto di *trial* clinici²⁶⁶. In caso esso sia utilizzato, è suggerito un dosaggio di 90-120 mg/kg, eventualmente ripetuto, dopo correzione di alcuni parametri come: ipofibrinogenemia, trombocitopenia, ipotermia, acidosi e iperfibrinolisi⁸⁸.

Per la raccomandazione specifica sull'impiego del rFVIIa si rimanda al successivo paragrafo sulla diagnostica POC.

L'indicazione principale all'utilizzo dei CCP non attivati riguarda la neutralizzazione dell'effetto anticoagulante in pazienti in terapia orale con AVK o NAO, mentre i CCP attivati (FEIBA) sono impiegati nel trattamento di pazienti con inibitori della coagulazione e, recentemente, ne è stato suggerito l'impiego anche per i pazienti in trattamento con NAO. Il

ricorso alla somministrazione di CCP, attivati e non, avviene pertanto sia in caso di emorragia grave sia in occasione di intervento chirurgico d'urgenza. Questi medicinali plasmaderivati, infatti, si sono dimostrati utili nel prevenire o trattare l'emorragia in presenza di una coagulopatia peri-operatoria⁸⁸.

Per la raccomandazione specifica sull'impiego dei CCP si rimanda al successivo paragrafo su monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio.

La fibrinolisi rappresenta un'importante causa di emorragia nel paziente chirurgico. Esistono alcune tipologie di intervento chirurgico (PTG con laccio emostatico, *by-pass* cardiopolmonare, trapianto di fegato) che, più frequentemente associati a fibrinolisi, si giovano più degli altri dell'uso di TXA. Revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati controllati indicano come l'uso di TXA abbia un impatto significativo sulla riduzione del supporto trasfusionale, soprattutto in chirurgia cardiaca ed ortopedica, ed indicano che il ricorso a questo farmaco è effettivamente associato ad una riduzione sia del numero dei pazienti trasfusi sia del loro fabbisogno trasfusionale^{88,267,268}. Per quanto riguarda il suo dosaggio in chirurgia ortopedica maggiore, una meta-analisi segnala che la riduzione del rischio di ricevere supporto trasfusionale con emazie è indipendente dalla dose totale di TXA somministrata²⁶⁹. Allo stesso modo, la tempistica della somministrazione di TXA, e cioè all'induzione dell'anestesia piuttosto che prima del rilascio del laccio emostatico, sembra non influenzare l'efficacia o la sicurezza del trattamento²⁶⁷.

Si suggerisce la somministrazione endovenosa di TXA nella chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio (nonché nella grande chirurgia della colonna vertebrale) **[2A]**²⁷⁰⁻²⁷⁸.

I dosaggi di TXA più frequentemente impiegati sono i seguenti. Protesi totale di anca o di ginocchio: una dose iniziale di 10-15 mg/kg prima dell'intervento chirurgico, seguita o no da infusione di 1 mg/kg/ora in 4-6 ore o dalla ripetizione della dose iniziale nel periodo post-operatorio. Chirurgia della colonna vertebrale: una dose iniziale di 20-100 mg/kg, seguita da un'infusione di 10 mg/kg/ora in 4-6 ore²⁷.

Poiché sono descritti casi di induzione di una condizione di ipercoagulabilità in alcune categorie di pazienti (anamnesi positiva per pregressi eventi tromboembolici, età maggiore di 60 anni, sesso femminile, chirurgia traumatologica di anca, chirurgia oncologica) **si suggerisce** un'attenta analisi dei rischi e dei benefici prima di impiegare il TXA **[2C]**²⁷⁹.

L'impiego di TXA per via topica, anche nell'utilizzo combinato con la via endovenosa²⁸⁰, si è rivelato sicuro ed efficace nel contenere il fabbisogno trasfusionale in chirurgia elettiva di ginocchio e di anca²⁸¹⁻²⁹⁰ e non causa effetti avversi di tipo biomeccanico a carico delle protesi utilizzate²⁹¹.

Si suggerisce l'impiego di TXA per via topica, anche in combinazione con la via endovenosa, nei pazienti candidati a chirurgia protesica elettiva di anca o di ginocchio **[2B]**.

Si suggerisce l'impiego di TXA solamente per via topica nei pazienti candidati a chirurgia protesica elettiva di anca o di ginocchio che presentino fattori di rischio per ipercoagulabilità all'anamnesi pre-operatoria [2B].

Diagnostica point-of-care

Poiché la decisione di trasfondere emazie concentrate nel periodo peri-operatorio si basa anche sulla valutazione della concentrazione di Hb attuale del paziente, la disponibilità di una misurazione rapida e affidabile di tale parametro con strumenti POC incrementa la sicurezza e ottimizza l'intervento trasfusionale^{88,292}.

Si raccomanda l'acquisizione e l'impiego di strumenti POC che misurano la concentrazione di Hb e l'ematocrito senza necessità di una diluizione del sangue intero in fase pre-analitica [1C].

Il monitoraggio dell'emostasi con strumenti POC utilizza sangue intero²⁹² e può essere effettuato, oltre che presso le strutture trasfusionali o di laboratorio, anche in pronto soccorso o in sala operatoria, garantendo tempistiche di esecuzione ridotte rispetto ai test di laboratorio standard⁸⁸.

I principali strumenti POC impiegabili per il monitoraggio globale dell'emostasi sono il tromboelastografo (TEG) e il tromboelastometro (ROTEM). Essi producono risultati rapidi, sia numerici sia grafici, e sono in grado di rilevare l'effetto anticoagulante dell'acidosi o dell'ipo- e ipertermia, poiché possono essere utilizzati in un *range* di temperatura corporea compreso tra 22 e 42 °C; inoltre, consentono di rilevare e quantificare la piastrinopenia, i deficit fattoriali, l'effetto dell'eparina, l'ipofibrinogenemia e l'iperfibrinolisi²⁹³.

Nonostante una recente revisione sistematica Cochrane abbia evidenziato che l'impiego di TEG e ROTEM, per monitorare l'emostasi nei pazienti con sanguinamento massivo, non determina vantaggi significativi in termini di morbidità e mortalità rispetto ai test standard di laboratorio²⁹⁴, essi sono diffusamente impiegati in chirurgia di elezione, negli interventi di cardiocirurgia e, in particolare, in trapiantologia epatica e nella chirurgia ortopedica maggiore, soprattutto per guidare la terapia sostitutiva dei fattori della coagulazione (con plasma o concentrato di fibrinogeno)^{27,245,246,295-299}, oppure per monitorare l'iperfibrinolisi e valutare l'eventuale impiego di TXA³⁰⁰.

Un limite del TEG è rappresentato dall'incapacità di valutare adeguatamente la funzionalità piastrinica^{27,301}.

Si suggerisce l'impiego degli strumenti POC per il monitoraggio globale dell'emostasi (TEG e ROTEM) allo scopo di guidare la terapia sostitutiva dei fattori della coagulazione e di contenere il supporto trasfusionale con emocomponenti negli interventi di chirurgia

ortopedica maggiore elettiva a elevato potenziale emorragico o in presenza di sanguinamenti maggiori [2A].

Si suggerisce la determinazione pre-operatoria della concentrazione del fibrinogeno plasmatico secondo il metodo di Clauss [2C]^{199,250}.

In presenza di sanguinamento massivo in atto in corso di chirurgia ortopedica maggiore elettiva e in associazione alla correzione della causa scatenante, **si suggerisce** di trattare l'ipofibrinogenemia grave (< 1 g/L) e persistente nonostante la terapia con plasma fresco congelato, con concentrato di fibrinogeno (o, se non disponibile, con crioprecipitato) [2C].

Nelle medesime condizioni e in corso di trasfusione massiva, **si suggerisce** inoltre di considerare il trattamento con fibrinogeno quando i suoi livelli sono < 1,5 g/L, per impedire che esso si riduca sotto 1 g/L, soglia critica per l'emostasi [2C].

Si suggerisce di privilegiare la somministrazione di fibrinogeno rispetto a quella di plasma fresco congelato (o di crioprecipitato) in presenza di controindicazione al sovraccarico di volume [2C].

Si suggerisce di somministrare una dose iniziale di 25-50 mg/kg di concentrato di fibrinogeno [2C].

Il rFVIIa trova indicazioni per il trattamento dei pazienti emofilici con inibitori, di quelli con deficit congenito di FVII e di quelli con tromboastenia di Glanzmann. Tuttavia, esso è stato ampiamente impiegato anche per il controllo dell'emorragia in contesti *off-label*, come il trauma, la chirurgia cardiaca ed epatica, il *post-partum* e l'emorragia cerebrale.

Sebbene il rFVIIa abbia dimostrato effetti variabili sulla morbilità e il fabbisogno trasfusionale, un sicuro effetto sulla mortalità non è stato osservato e, pertanto, manca una chiara indicazione al suo impiego, soprattutto nella chirurgia d'elezione^{256,265,302-304}. Inoltre, recentemente sono stati riportati effetti collaterali, soprattutto tromboembolici, arteriosi e venosi, che ne hanno limitato se non addirittura controindicato l'impiego, come nel caso dell'emorragia cerebrale^{304,305}. Eccezionalmente, l'uso del rFVIIa può essere considerato nei pazienti in pericolo di vita per grave emorragia e dopo il fallimento delle terapie emostatiche convenzionali²⁷.

Il buon esito e l'efficace risposta all'impiego del rFVIIa richiedono, comunque, il preventivo ripristino e controllo di alcune condizioni: adeguati livelli di piastrine e fibrinogeno plasmatico, livelli quasi fisiologici di pH e temperatura corporea e correzione dell'ipocalcemia^{88,256}.

Si suggerisce la somministrazione *off-label* di rFVIIa (90 µg/kg) per la terapia dell'emorragia non controllata dal trattamento convenzionale, chirurgico o radiologico, e/o in caso di fallimento della terapia emostatica [2C].

Periodo post-operatorio

Tecniche di autotrasfusione

Recupero post-operatorio

Il recupero post-operatorio consiste nel raccogliere in un apposito contenitore il sangue che il paziente perde attraverso i drenaggi chirurgici e successivamente reinfonderlo al paziente stesso³⁰⁶. Tale procedura può avvalersi di due sistemi: “*non wash*” e “*wash*”.

Con il “*sistema non wash*” il sangue è trasferito dal contenitore collegato ai drenaggi al set di infusione e viene reinfuso senza essere sottoposto a ulteriori trattamenti. È previsto un sistema a doppia filtrazione integrata con un primo filtro di 100-200 μ , per la fibrina e i macroaggregati, e un secondo filtro di 40 μ , per i microaggregati. Non è necessario l'impiego di anticoagulanti perché tale sangue è privo di fibrinogeno. Questo sistema prevede l'impiego di mezzi semplici, economici e facili da utilizzare.

Nel “*sistema wash*” è previsto l'utilizzo di specifiche apparecchiature che centrifugano il sangue raccolto, eliminano il surnatante, lavano gli eritrociti e li risospendono in soluzioni saline. Tale sistema è maggiormente dispendioso e richiede un accurato *training* del personale dedicato.

Le principali controversie sull'impiego di sangue non lavato si riferiscono al volume di sangue che questi sistemi sono in grado di recuperare, spesso inferiore a una dose terapeutica, alla sua qualità e sicurezza, per i numerosi contaminanti che esso contiene, e alla mancata adozione di *trigger* trasfusionali per deciderne la trasfusione al paziente³⁰⁷⁻³¹⁰.

Tuttavia, sebbene, anche intuitivamente, il lavaggio possa ridurre la presenza di contaminanti nel sangue recuperato e le possibili complicanze nel ricevente associate alla loro somministrazione³⁰⁸, va ricordato che non esistono, ad oggi, studi di confronto diretto tra i prodotti ematici ottenuti con le due metodiche e gli *outcome* associati al loro utilizzo³⁰⁹. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza delle tecniche di recupero post-operatorio che non prevedono il lavaggio del sangue recuperato³¹¹.

Il recupero post-operatorio, sia con tecniche “*wash*” sia “*non wash*”, ha un grado di efficacia variabile nel ridurre l'entità del supporto trasfusionale di emazie allogeniche sia in chirurgia protesica in elezione sia negli interventi sulla colonna vertebrale^{212,312-316}.

Numerose meta-analisi hanno dimostrato l'efficacia del TXA, anche impiegato per via topica²⁸⁹, nel contenere il sanguinamento post-operatorio nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore^{269-277,289,290,317,318}: questo può ulteriormente ridurre il ruolo delle tecniche di recupero del sangue nel post-intervento.

Inoltre, un recente studio randomizzato controllato ha dimostrato che, in pazienti sottoposti a

chirurgia protesica in elezione degli arti inferiori con valori di Hb pre-operatoria superiori a 130 g/dL, il RIO e il recupero post-operatorio non solo non sono in grado di contenere il fabbisogno trasfusionale, ma aumentano i costi²⁰⁵.

Si raccomanda l'impiego del recupero post-operatorio nella chirurgia ortopedica maggiore elettiva (artroprotesi dell'anca, del ginocchio, interventi sulla colonna vertebrale) **solo nel caso in cui** si prevedano, nella fase post-operatoria, perdite ematiche $\geq$ al 10% della volemia del paziente **nonostante l'adozione di strategie multimodali**, che includano il ricorso integrato ad altre tecniche di risparmio del sangue (farmacologiche, chirurgiche e anestesilogiche), tenendo anche conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) [1B].

Si suggerisce di privilegiare l'uso del sangue "lavato" (sia in ambito ortopedico sia negli eventuali ulteriori ambiti di utilizzo) [2B]³⁰⁶.

In caso di utilizzo di sistemi "non wash" **si suggerisce** di determinare la concentrazione dell'emoglobina libera prima di reinfondere il sangue "non lavato", allo scopo di verificare che il grado di emolisi sia inferiore allo 0,8% della massa dei globuli rossi contenuti nel prodotto trasfuso al paziente [2C]^{306,319-321}.

Controllo della temperatura corporea e prevenzione delle ulcere da stress

Per le motivazioni già esposte, anche nel periodo post-operatorio è necessario che i pazienti mantengano valori di **temperatura corporea** idonei a una funzione emostatica ottimale. Nel periodo post-operatorio la temperatura corporea dei pazienti può essere ridotta a causa del trattamento non efficace di un'eventuale ipotermia intra-operatoria, per il prolungarsi degli effetti termo-modulanti degli anestetici o per il ricovero in ambienti non adeguatamente termoregolati³²². Pertanto, è essenziale che la temperatura corporea dei pazienti continui a essere monitorata anche nel post-operatorio di qualsiasi procedura chirurgica e che siano implementati tutti i metodi e le strategie utili per prevenire l'ipotermia (coperte, riscaldamento dei fluidi somministrati per via endovenosa, ecc.).

Si raccomanda il controllo della temperatura corporea anche nel periodo post-operatorio implementando le strategie atte a prevenire l'ipotermia [1C].

Classicamente, tutti i pazienti sottoposti a uno stato di stress (anche quello collegato a un intervento chirurgico) sono a rischio di **sanguinamento dal tratto digestivo superiore**. Decenni di ricerche hanno rilevato i vantaggi della profilassi farmacologica di tale complicanza; essa consente di ridurre l'incidenza di sanguinamenti gastrointestinali derivanti dallo sviluppo di una gastropatia da stress utilizzando varie categorie di farmaci: inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H₂ dell'istamina e sucralfato. Nei pazienti critici, gli inibitori della pompa protonica sembrano essere più efficaci degli antagonisti del

recettore H2 dell'istamina nella prevenzione del sanguinamento clinicamente importante del tratto gastrointestinale superiore. La robustezza di questa conclusione è però limitata dalla scarsa qualità metodologica degli studi disponibili, dalle differenze tra essi e da possibili *bias* di pubblicazione³²³. Recenti studi osservazionali suggeriscono però che il sanguinamento da ulcera da stress è molto raro. Inoltre, il rischio di emorragia non sembra possa essere modificato significativamente mediante l'uso di una terapia acido-soppressiva che, addirittura, potrebbe determinare un potenziale aumento del rischio di polmonite e infezioni da *clostridium difficile* per l'eccessiva alcalinizzazione delle secrezioni gastriche^{324,325}.

Poiché si ritiene che il meccanismo responsabile di gastropatia indotta da stress sia la diminuzione del flusso ematico della mucosa, con conseguente ischemia tissutale, si è ritenuto che la ripresa precoce dell'alimentazione centrale, migliorando il flusso ematico della mucosa, possa ridurre il rischio di sanguinamenti occulti o clinicamente evidenti. Tuttavia, gli studi clinici che hanno valutato l'efficacia di tale intervento rispetto ai farmaci acido-soppressivi hanno mostrato risultati variabili e, inoltre, non sono disponibili, ad oggi, studi controllati randomizzati³²⁶.

Si suggerisce di non somministrare la terapia profilattica delle ulcere da stress del tratto gastrointestinale. Tale suggerimento non si applica a pazienti degenti nelle unità di terapia intensiva e a quelli già affetti da patologie locali che abbiano un'indicazione specifica alla stessa [2C].

Attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio

Terapia anticoagulante e interazioni farmacologiche

Nel post-operatorio, la ripresa di una terapia anticoagulante o l'inizio della profilassi anticoagulante, dettate dalla necessità di proteggere il paziente dal rischio tromboembolico, impongono, tuttavia, anche una valutazione del rischio emorragico.

Esistono due principali meccanismi mediante i quali i farmaci anticoagulanti sono metabolizzati ed eliminati dall'organismo: il sistema dei citocromi (CYP450) e il sistema di trasporto operato dalla glicoproteina-P (P-gp)³²⁷. Tutti i farmaci o sostanze che attivano o inibiscono questi sistemi hanno ripercussioni sull'effetto anticoagulante, che sarà pertanto inibito o potenziato.

Al momento le interazioni note fra i NAO e il cibo sono poche; nella tabella IV (appendice)³²⁷, si riportano le possibili interazioni tra i NAO e altri farmaci; queste interazioni si basano sui meccanismi di metabolizzazione e la loro conoscenza è importante perché la popolazione anziana sempre più frequentemente assume molteplici e contemporanee terapie farmacologiche a lungo termine³²⁷.

Molte delle numerose interazioni fra il warfarin e altri farmaci, o il cibo, sono dovute alla sua

quasi esclusiva *clearance* epatica, mediata dal CYP450, in particolare dall'isoforma CYP2C9. Al contrario, il dabigatran sembra essere metabolizzato nel plasma e nel fegato senza intervento del CYP450, ma è un substrato per la P-gp e, pertanto, è suscettibile agli effetti degli inibitori o attivatori della stessa. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati dal CYP450, isoforma CYP3A4, e sono anche un substrato per la P-gp³²⁸, risultando così sensibili agli inibitori o induttori di entrambi i sistemi. Tuttavia, le interazioni farmacologiche dimostrate rendono necessari adeguamenti posologici dei NAO solo in alcuni casi. Altre possibili interazioni sono causate dall'associazione con i farmaci anti-infiammatori non steroidei e gli antiaggreganti piastrinici³²⁹.

Monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio

Nel periodo post-operatorio il paziente può essere esposto sia a complicanze tromboemboliche sia emorragiche.

Nel post-operatorio, **si raccomanda** di ristabilire la terapia antiplastrinica prima possibile, per prevenire l'attivazione piastrinica e le possibili complicanze trombotiche **[1C]**.

Si suggerisce che la prima dose post-operatoria di clopidogrel o prasugrel sia somministrata non oltre 24 ore dalla fine dell'intervento **[2C]**.

Si suggerisce, inoltre, che questa prima dose non sia una dose di carico **[2C]**.

Sebbene per la terapia con emocomponenti sia suggerito l'utilizzo di *target* trasfusionali, rilevati mediante test di coagulazione o POC, gli stessi non sono utili per il monitoraggio del rischio trombotico³³⁰⁻³³³. Similmente, l'evidenza per l'uso post-operatorio dei test di funzionalità piastrinica (PFA-200, MEA) è molto limitata^{334,335}.

Alcuni studi hanno mostrato che la desmopressina può migliorare la funzionalità piastrinica alterata in volontari trattati con aspirina o clopidogrel^{336,337}, tuttavia il suo impiego nei disordini emorragici acquisiti non è supportato da solide evidenze.

Nonostante la mancanza di studi sulla capacità da parte delle piastrine trasfuse di annullare l'effetto del trattamento con clopidogrel o prasugrel, la terapia di un evento emorragico importante, in pazienti in trattamento con agenti antiaggreganti, si basa sulla trasfusione di piastrine³³⁸. Analogamente, non sono stati condotti studi sull'efficacia della trasfusione piastrinica in pazienti trattati con ticagrelor, la cui presenza nel plasma può rendere inefficace la trasfusione di piastrine quando il farmaco sia stato somministrato nelle 12 ore precedenti⁸⁸.

In presenza di emorragia (intra-) o post-operatoria, chiaramente correlata all'assunzione di agenti antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, prasugrel) **si suggerisce** la trasfusione di piastrine **[2C]**.

L'eparina non frazionata (ENF) e le EBPM sono impiegate nella *bridging therapy*, nella tromboprofilassi peri-operatoria, nel trattamento della malattia tromboembolica venosa, nella coagulopatia intravascolare disseminata e per l'anticoagulazione in emodialisi e cardiocirurgia.

I test dell'aPTT e dell'attività anti-FXa sono in grado di determinare l'effetto anticoagulante dell'ENF e delle EBPM, rispettivamente, anche se tali misurazioni, nel *setting* chirurgico, sono utili soltanto in condizioni particolari.

Una rapida correzione del loro effetto anticoagulante si può ottenere con l'impiego di solfato di protamina per via endovenosa (1 mg di protamina neutralizza 100 UI di ENF oppure 100 unità di anti-FXa)³³⁹; tuttavia, la correzione indotta dalla protamina è meno efficiente nel caso della somministrazione sottocutanea di ENF o EBPM e, pertanto, in questi casi è necessario prolungare l'infusione endovenosa o ripetere una seconda dose di protamina.

Si raccomanda di trattare l'emorragia associata alla somministrazione endovenosa di ENF con solfato di protamina per via endovenosa alla dose di 1 mg per 100 UI di ENF somministrata nelle 2-3 ore precedenti **[1A]**.

Si suggerisce di trattare l'emorragia associata alla somministrazione sottocutanea di ENF e non responsiva al solfato di protamina per via endovenosa (1 mg per 100 UI di ENF) con infusione continua per via endovenosa di solfato di protamina a dosaggio guidato dall'aPTT **[2C]**.

Si suggerisce di trattare l'emorragia associata alla somministrazione sottocutanea di EBPM con solfato di protamina per via endovenosa alla dose di 1 mg per 100 unità anti-FXa di EBPM somministrate **[2C]**.

In caso di mancata risposta, **si suggerisce** di somministrare una seconda dose di solfato di protamina (0,5 mg per 100 unità anti-FXa di EBPM somministrate) **[2C]**.

Il fondaparinux è un analogo sintetico della sequenza polisaccaridica presente nell'ENF e nelle EBPM, con azione selettiva sul FXa, che viene inattivato dopo essersi legato all'antitrombina. Esso è impiegato nella profilassi e nel trattamento della malattia tromboembolica e nell'infarto miocardico. Non esiste antidoto per il fondaparinux; sulla base di studi in vitro, è stato proposto l'impiego del rFVII per il controllo dell'emorragia grave causata dalla sua somministrazione^{339,340}.

Si suggerisce di trattare l'emorragia correlata alla somministrazione sottocutanea di fondaparinux con rFVIIa (trattamento *off-label*) **[2C]**.

I farmaci AVK, come l'acenocumarolo (sintrom) o il warfarin (coumadin) e altri ancora non presenti in Italia, sono impiegati per la profilassi o il trattamento degli eventi ischemici e trombotici in pazienti con sostituzioni meccaniche di valvole cardiache, nella FA e nella malattia tromboembolica. Con l'aumento della numerosità della popolazione anziana e delle

patologie a rischio tromboembolico, la terapia con AVK è sempre più diffusa e diventano così più frequenti anche le sue complicanze emorragiche.

Il rapido *reversal* dell'effetto anticoagulante dei farmaci AVK è affidato all'impiego precoce dei CCP³⁴¹⁻³⁴⁷, sebbene non esistano studi controllati randomizzati a supportare il loro impiego in *setting* diversi dall'emofilia e il dosaggio terapeutico non sia standardizzato, a causa della diversità dei singoli prodotti²⁵⁶.

L'effetto terapeutico anticoagulante di questi farmaci è valutato con la misurazione dell'INR che, prima di un intervento chirurgico, dovrebbe essere uguale o inferiore a 1,5. A tale scopo la Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) sostiene la necessità di una rapida neutralizzazione degli AVK mediante somministrazione di vitamina K per via endovenosa e CCP, la cui dose è regolata sul valore di INR pre-intervento, avendo come *target* finale un INR pari o inferiore a 1,5³⁴⁸.

Poiché l'impiego dei CCP espone i pazienti trattati a un aumentato rischio di trombosi arteriose e venose, la tromboprofilassi dovrebbe essere ripresa non appena ottenuto il controllo del sanguinamento.

Nei pazienti in trattamento anticoagulante orale con AVK, da sottoporre a interventi chirurgici in urgenza o che presentino complicanze emorragiche nel post-operatorio, **si raccomanda** di sospendere immediatamente la terapia anticoagulante, somministrare al più presto 10-20 mg di vitamina K1 per via endovenosa lenta (15-30 minuti) e infondere CCP lentamente al seguente dosaggio: 20 UI/kg, se INR < 2; 30 UI/kg, se INR compreso fra 2 e 3,9; 40 UI/kg, se INR compreso tra 4 e 5,9; 60 UI/kg, se INR > 6 **[1B]**.

Negli ultimi anni i NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) si stanno sempre più affermando per la profilassi e il trattamento degli eventi tromboembolici. La mancanza, al momento, di validi test di laboratorio capaci di misurarne l'effettiva azione anticoagulante, rende inutile il monitoraggio terapeutico, che è invece essenziale per gli AVK.

Tuttavia, è disponibile uno specifico test per misurare l'attività anti-FXa dei nuovi anticoagulanti ad azione anti-FXa (rivaroxaban, apixaban)³⁴⁹ ed è disponibile anche una metodica per valutare l'effetto inibitorio dei farmaci ad azione anti-trombinica (dabigatran): il dTT¹¹⁹. Non è stato però ancora stabilito un protocollo condiviso per il loro utilizzo nel *setting* peri-operatorio.

Non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza per l'impiego di test di laboratorio nella valutazione post-operatoria dell'effetto anticoagulante dei NAO.

A differenza dei farmaci AVK, non esiste, invece, un antidoto specifico per neutralizzare l'effetto anticoagulante dei NAO, sia ad azione anti-FXa sia anti-trombinica³³⁹.

L'esperienza clinica molto limitata e la scarsità degli studi pubblicati non consentono di fare raccomandazioni specifiche. Tuttavia, in volontari sani, è stato recentemente dimostrato che

l'effetto di questi farmaci sui test di inibizione del FXa, può essere rapidamente e completamente corretto con alte dosi di CCP (50 UI/kg); al contrario, questa stessa dose non corregge il prolungamento dell'aPTT e del tempo di trombina indotto dal dabigatran³⁵⁰.

Nel caso degli inibitori diretti della trombina (dabigatran), la correzione dell'effetto anticoagulante è legata a esperienze con la dialisi o alla somministrazione di concentrati attivati di CCP (FEIBA), sebbene le LG dell'EHRA suggeriscano l'impiego di CCP, come per gli altri NAO¹¹⁴. Scarse evidenze esistono anche a favore dell'impiego del rFVIIa^{114,351,352}. Nei pazienti in trattamento, o sospettati di essere in trattamento, con agenti anti-FXa orali come rivaroxaban e apixaban, **si suggerisce** di valutare l'attività anti-FXa, ove tale test sia disponibile [2C].

In presenza di emorragia importante, **si suggerisce** di neutralizzare l'effetto di rivaroxaban e apixaban con alte dosi di CCP (25-50 UI/kg) o, in alternativa, con CCP attivato (50 U/kg, ripetibili) o rFVIIa (90 µg/kg) [2C].

In presenza di emorragia importante in pazienti trattati per os con inibitori diretti della trombina, come il dabigatran, **si suggerisce** di somministrare alte dosi di CCP (25-50 UI/kg) o, in alternativa, CCP attivato (50 U/kg, ripetibili) o rFVIIa (90 µg/kg) [2B].

I disordini piastrinici più comuni e meno severi rispondono bene alla desmopressina, che riduce il tempo di sanguinamento, sia se usata in profilassi sia per il trattamento di un sanguinamento¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Quando impiegata, la dose standard è di 0,3 µg/kg, diluita in 50 mL di soluzione salina e infusa lentamente, in oltre 30 minuti¹⁴⁴. L'impiego dei farmaci antifibrinolitici nei disordini ereditari piastrinici non è *evidence-based*.

Nei pazienti affetti da difetti ereditari della funzionalità piastrinica, **si suggerisce** l'impiego della desmopressina, per la prevenzione e il controllo dell'emorragia nel post-operatorio, e l'uso di TXA, come adiuvante [2C].

Il rFVIIa trova indicazione al trattamento dell'emorragia solo nei pazienti affetti da tromboastenia di Glanzmann, mentre non è indicato per tutti gli altri difetti piastrinici ereditari o acquisiti. Quando impiegato, il dosaggio proposto è 90 µg/kg, ripetuto ogni 2 ore per 12 ore e, successivamente, ogni 3-4 ore fino alla risoluzione dell'emorragia¹⁴².

Si raccomanda l'impiego del rFVIIa nel trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da tromboastenia di Glanzmann [1C].

I pazienti con piastrinopenia sono assimilati ai soggetti con disfunzione piastrinica modesta per il trattamento delle complicanze emorragiche nel post-operatorio¹⁵³ e dovrebbero essere trattati sulla base della conta piastrinica e delle condizioni cliniche concomitanti¹⁵²⁻

155,306,353,354

In pazienti con disfunzione piastrinica, se la conta piastrinica è compresa tra 50 e 100 x 10⁹/L, **si suggerisce** di prendere in considerazione la trasfusione di concentrati piastrinici, se esiste un elevato rischio emorragico o il rischio di sanguinamento in sedi critiche quali occhio e tessuto cerebrale [2C]^{150,152,306}.

Nel caso di deficit funzionali piastrinici congeniti, **si suggerisce** di prendere in considerazione la trasfusione di concentrati piastrinici, indipendentemente dalla conta delle piastrine, in presenza di emorragia peri-operatoria non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie [2C]^{150,152,306}.

Nell'ambito dei disordini emorragici dovuti a deficit, congenito o acquisito, dei fattori della coagulazione, la carenza del FvW è sicuramente quella più diffusa e l'intervento terapeutico, in caso di emorragia nel post-operatorio, aderisce alle raccomandazioni riportate di seguito^{13,131,133,136,137}.

Si raccomanda che il paziente con MvW sia gestito nel post-operatorio in collaborazione con un esperto di emostasi e trombosi [1C].

In presenza di lievi manifestazioni emorragiche nel post-operatorio, nei pazienti con MvW **si raccomanda** l'impiego di desmopressina, dopo *trial testing* e a dosaggi esplicitati da specifiche LG (0,3 µg/kg, diluita in 50 mL di soluzione salina e infusa lentamente, in oltre 30 minuti) [1C]¹³⁶⁻¹⁴⁰.

In presenza di gravi manifestazioni emorragiche nel post-operatorio, nei pazienti con MvW **si raccomanda** terapia sostitutiva con FvW plasmaderivato o FVIII ricco di FvW, con regimi di trattamento esplicitati da specifiche LG [1C].

Nel post-operatorio, nei pazienti con MvW sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, **si suggerisce** l'uso di antifibrinolitici, come adiuvante a trattamenti più specifici, e l'impiego di trasfusioni piastriniche, solo in caso di fallimento di altre terapie [2C].

Nel post-operatorio, per la gestione dei pazienti emofilici o affetti da altre coagulopatie congenite **si raccomanda** la collaborazione con l'esperto di emostasi e trombosi di riferimento [1C].

Nei pazienti emofilici sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, **si suggerisce** la tromboprofilassi individualizzata nel post-operatorio [2C]¹⁶³.

Per i pazienti affetti da carenza di FVIII (EA) o FIX (EB) senza inibitori le raccomandazioni nel post-operatorio sono quelle riportate di seguito^{140,156,158,160}.

Si raccomanda di effettuare un'adeguata terapia sostitutiva [1C].

Si suggerisce di attenersi alle LG pubblicate per attuare la terapia sostitutiva (*target* del fattore carente e durata del trattamento) [2C].

Per la terapia sostitutiva nel periodo post-operatorio, **si raccomanda** l'impiego sia dei concentrati ricombinanti sia dei plasmaderivati [1C].

In presenza di inibitore, **si suggerisce** il trattamento con rFVIIa o CCP attivato (FEIBA) [2C]. Il rFVIIa è il trattamento di scelta per il deficit congenito di FVII; se questo non è disponibile, il concentrato plasmatico di FVII è preferito rispetto all'impiego dei CCP, a causa del loro potenziale effetto protrombotico^{140,164}.

Nel post-operatorio, nei pazienti con deficit congenito di FVII, come alternativa al rFVIIa, **si suggerisce** l'impiego di concentrato plasmatico di FVII al dosaggio di 10-40 UI/kg [2C]¹⁶⁴.

Nel post-operatorio dei pazienti con deficit congenito di FVII sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, **si suggerisce** l'impiego di una dose di rFVIIa pari a 15-30 µg/kg ogni 4-6 ore, generalmente per un minimo di tre dosi [2B]¹⁶⁴.

Nella carenza congenita di fibrinogeno e FXIII le LG inglesi raccomandano l'impiego dei concentrati specifici¹⁶⁴. Nell'ipofibrinogenemia la terapia sostitutiva è indicata per valori di fibrinogeno < 1g/L o < 20-30% del normale. Tuttavia, in caso di impiego dei concentrati di fibrinogeno plasmatici deve essere tenuto presente il possibile rischio trombotico.

In caso di carenza congenita di FV e FXI, il plasma fresco congelato, preferibilmente virus-inattivato di produzione industriale, è l'unica opzione terapeutica, anche nel post-operatorio¹⁶⁴. Pazienti con deficit di FXI e inibitori sono stati trattati con successo, in occasione di intervento chirurgico, con basse dosi di rFVIIa (33-47µg/kg)¹⁶⁸; anche la somministrazione contemporanea di TXA si è dimostrata efficace nel controllare il sanguinamento¹⁶⁴.

I CCP sono i concentrati di riferimento per i deficit di FII e FX, per i quali non sono disponibili concentrati specifici^{164,169,170}.

Nei pazienti con altri deficit rari dei fattori della coagulazione **non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza** per l'impiego nel peri-operatorio di rFVIIa, desmopressina o TXA.

Gestione del paziente con piastrinopenia acquisita

Si suggerisce che la decisione di trasfondere concentrati piastrinici nel post-operatorio si basi non esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma anche sulla valutazione clinica del paziente (in particolare: presenza di temperatura corporea > 38,5 °C, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici) [2C]^{150,152,306}.

Nel paziente chirurgico che nel post-operatorio ha normale funzionalità piastrinica, e nel quale la trasfusione di piastrine è raramente indicata se la conta piastrinica è superiore a 100 x

$10^9/L$, **si suggerisce**, invece, di prenderla in considerazione quando la conta è inferiore a $50 \times 10^9/L$ ed è presente un sanguinamento eccessivo [2C]^{150,152,306}.

Nel caso di valori intermedi (conta piastrinica tra 50 e $100 \times 10^9/L$) **si suggerisce** di prendere in considerazione la trasfusione di piastrine in situazioni specifiche quali la disfunzione piastrinica secondaria o il rischio di sanguinamento in sedi critiche, come occhio e tessuto cerebrale [2C]^{150,152,306}.

Nel caso di deficit funzionali piastrinici acquisiti (ad esempio: farmaci antiaggreganti, *by-pass* cardiopolmonare) **si suggerisce** di ricorrere alla trasfusione piastrinica, indipendentemente dalla conta, in presenza di emorragia peri-operatoria non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie [2C]^{150,152,306}.

Nella coagulazione intravascolare disseminata acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, **si suggerisce** di mantenere la conta piastrinica intorno a $50 \times 10^9/L$ [2C]³⁰⁶.

Nei pazienti con coagulazione intravascolare disseminata, in assenza di sanguinamento, **si suggerisce** la trasfusione profilattica di concentrati piastrinici nei casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongano per un'elevata probabilità di sanguinamento [2C]³⁰⁶.

Si suggerisce di non ricorrere routinariamente alla trasfusione profilattica di piastrine quando la piastrinopenia è dovuta a un'aumentata distruzione piastrinica (piastrinopenia eparino-indotta, piastrinopenia autoimmune, porpora trombotica trombocitopenica) perché in questi casi essa è inefficace [2C]^{152,306}.

Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20 \times 10^9/L$), senza emorragia in atto, per ridurre il rischio emorragico, **si suggerisce** di incrementare l'ematocrito fino a circa il 30% [2B]³⁰⁶.

Ottimizzazione della tolleranza all'anemia

Periodo pre-operatorio

Valutazione e ottimizzazione della riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia e dei fattori di rischio

Poiché durante un eventuale episodio di anemia acuta il calo della disponibilità di ossigeno è inizialmente compensato da un aumento di portata cardiaca, la determinazione della riserva compensatoria cardiaca può essere usata per descrivere la tolleranza all'anemia. Sebbene per gli anestesisti la valutazione della riserva funzionale cardio-respiratoria dei malati candidati a chirurgia costituisca una componente quotidiana della pratica clinica, la stima della tolleranza all'anemia del singolo paziente rimane una delle sfide ancora non completamente vinte. Infatti, non sono ancora disponibili metodi o indagini che permettano di prevedere a priori quale sarà la tolleranza all'anemia di un dato paziente³⁵⁵. Esistono comunque al riguardo diverse e dettagliate LG alle quali, nello specifico, rimandiamo³⁵⁶⁻³⁵⁹.

È comunque utile ricordare, in questa sede, alcuni concetti chiave:

- la valutazione pre-operatoria della riserva cardiaca si propone in primo luogo di identificare quei pazienti per i quali le sollecitazioni cardiache collegate all'intervento chirurgico e al periodo peri-operatorio possano rappresentare un particolare rischio di morbidità e mortalità, che si associa a quello già presente collegato alla loro malattia di base. Da questo punto di vista, la valutazione della tolleranza all'anemia è dedotta dallo stato attuale di compenso e dalla riserva cardiaca deducibile dai vari test³⁵⁵.
- L'evidenza basata su studi randomizzati ben condotti sull'argomento è ridotta e molte raccomandazioni si basano per lo più sul parere di esperti³⁵⁹.
- Negli ultimi 5-10 anni sono stati compiuti vari progressi. Al momento è data una maggiore enfasi alla stratificazione del rischio clinico che non a una diagnostica cardiologica basata su test di *routine*³⁶⁰.
- Queste medesime considerazioni sono valide per la valutazione pre-operatoria della funzione respiratoria e, dato l'aumento nella popolazione moderna dei soggetti in sovrappeso, di quella metabolica³⁶¹.

In tutti i pazienti potenzialmente a rischio per anemia acuta peri-operatoria, **si raccomanda**, in sede di valutazione pre-operatoria, l'esecuzione di uno studio della riserva funzionale cardio-respiratoria, seguendo specifici percorsi diagnostici e *flow-chart* sulla base delle migliori indicazioni attuali periodicamente aggiornate [1C].

Adozione di soglie trasfusionali restrittive

La maggior parte delle LG oggi disponibili raccomanda di basare i criteri decisionali per la terapia trasfusionale con concentrati eritrocitari sia sui valori di Hb del paziente sia sui sintomi dell'anemia (dolore toracico, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia non responsiva alla somministrazione di fluidi o ipotensione ortostatica)^{12,199,306,362-366}. Sebbene la ricerca di *trigger* trasfusionali fisiologici che siano più indicativi dello stato di ossigenazione tissutale e della presenza di ischemia continui a costituire oggetto di interesse per la ricerca, in questo momento non sono disponibili dati derivanti da studi clinici che possano supportare l'impiego di queste misurazioni, peraltro non ancora validate nella pratica clinica³⁶⁷. La misurazione dell'emoglobina rimane pertanto il *trigger* trasfusionale più utilizzato insieme alla valutazione clinica del paziente.

Successivamente al *trial* clinico TRICC (*Transfusion Requirements in Critical Care*)³⁶⁸, pubblicato nel 1999, diversi studi hanno dimostrato che l'adozione di soglie trasfusionali restrittive (Hb = 70-80 g/L) garantisce sicurezza per il paziente e contenimento del fabbisogno trasfusionale.

In particolare, nei pazienti ortopedici, il recente *trial* FOCUS (*Transfusion trigger trial for Functional Outcomes in Cardiovascular patients Undergoing Surgical hip fracture repair*) ha dimostrato che, in pazienti anziani a elevato rischio cardiovascolare, una strategia liberale (soglia trasfusionale di Hb = 100 g/L) non consente di ridurre la mortalità o l'incapacità di deambulare autonomamente a sessanta giorni dall'intervento e neppure la morbidità durante il ricovero rispetto a una strategia restrittiva (soglia trasfusionale di Hb > 80 g/L o anemia sintomatica)³⁶⁹. Recentemente, questi risultati sono stati ulteriormente supportati da un'analisi *post-hoc* di uno studio randomizzato su pazienti sottoposti a chirurgia protesica dell'arto inferiore³⁷⁰ e da una meta-analisi³⁷¹.

La maggiore efficacia della soglia trasfusionale restrittiva (Hb < 70 g/L) rispetto a quella liberale (Hb < 90 g/L) è stata anche supportata dalla mortalità significativamente inferiore riscontrata in pazienti con sanguinamento gastro-intestinale³⁷².

Un altro studio randomizzato ha invece dimostrato un'equivalente sicurezza della strategia restrittiva (ematocrito > 24%) rispetto a quella liberale (ematocrito > 30%) in pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia³⁷³.

Un recente studio pilota in pazienti con sindrome coronarica acuta dimostra, invece, che la strategia trasfusionale liberale determina *outcome* migliori, in questo specifico ambito³⁷⁴.

Si raccomanda l'adozione di una soglia trasfusionale restrittiva (Hb 70-80 g/L) in tutti i pazienti ospedalizzati e clinicamente stabili **[1A]**.

Nei pazienti ospedalizzati con precedenti patologie cardiovascolari, **si suggerisce** l'adozione

di una soglia trasfusionale restrittiva [2B].

Si suggerisce di prendere in considerazione la terapia trasfusionale nei pazienti ospedalizzati con precedenti patologie cardiovascolari se sintomatici o con $Hb \leq 80$ g/L [2B].

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta ospedalizzati ed emodinamicamente stabili **si suggerisce** un'attenta e adeguata valutazione clinica finalizzata ad adottare una soglia trasfusionale personalizzata [2C].

Periodo intra-operatorio

Ottimizzare la gittata cardiaca. Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione

La disponibilità di ossigeno a livello tissutale (DO_2) è il risultato del prodotto della portata cardiaca (CO) e del contenuto arterioso di ossigeno (CaO_2). Pertanto, da un punto di vista fisiologico, la stabilizzazione della DO_2 può essere ottenuta manipolando terapeutamente i due fattori interessati.

Riguardo alla funzione emodinamica, la così detta ottimizzazione [o anche *goal directed therapy* (GDT)] è oggi supportata dalla maggiore e migliore evidenza clinica disponibile^{375,376}. Tuttavia, due recentissimi studi randomizzati su pazienti chirurgici ad alto rischio non hanno evidenziato un significativo impatto della GDT sull'*outcome*^{377,378}. Il razionale fisiologico alla base della GDT segue il concetto in base al quale portare la funzione cardiovascolare di un paziente a un livello ottimale, attraverso un particolare e codificato approccio terapeutico, consente il miglior apporto tissutale di ossigeno per quel singolo paziente. La GDT si basa quindi sulla somministrazione principalmente di fluidi per via endovenosa, ma anche di farmaci cardio-attivi, in dosaggio tale da portare il singolo paziente nella porzione più efficiente della sua *performance* cardiaca, così come espressa dalla legge di Maestrini-Starling^{379,380}. Tale obiettivo è raggiungibile esclusivamente se sono impiegati sistemi di monitoraggio emodinamico che valutino la CO, piuttosto che le cosiddette “pressioni di riempimento”, la frequenza cardiaca o la pressione arteriosa media. Infatti, questi ultimi sono oramai da anni considerati indicatori insensibili di ipovolemia o di variazione di CO³⁸¹. La valutazione della CO è stata tradizionalmente effettuata attraverso l'inserimento di un catetere di Swan-Ganz. Più di recente, sono stati resi disponibili strumenti di monitoraggio meno invasivi ma piuttosto affidabili (particolarmente in condizioni di ventilazione polmonare totalmente assistita)³⁸²⁻³⁸⁴.

È stato ampiamente dimostrato come la gestione della volemia secondo i principi della GDT consenta anche il miglior dosaggio della fluidoterapia, evitando le complicanze collegate sia a un'eccessiva sia a una scarsa somministrazione di fluidi, impattando così positivamente sull'*outcome* dei pazienti^{375,385-388}.

Si raccomanda una pronta e tempestiva gestione intra-operatoria dell'emodinamica secondo i principi della GDT [1B].

Si raccomanda di evitare l'ipervolemia e l'ipovolemia [1B].

Al fine di guidare la fluidoterapia, **si raccomanda** di preferire sistemi di monitoraggio di flusso [1B].

Insieme alla GDT, la DO₂ intra-operatoria può beneficiare, nel caso i pazienti siano sottoposti a ventilazione meccanica, di un aumento della frazione inspiratoria di ossigeno (FiO₂), poiché essa è in grado di aumentare proporzionalmente la pressione parziale dell'ossigeno arterioso. Inoltre, a causa della grande differenza di pressione parziale di ossigeno tra sangue e tessuti, in condizioni di forte anemizzazione, l'aumento dell'ossigeno fisicamente disciolto nel sangue, che si ottiene per ventilazioni con elevata FiO₂, può migliorare la disponibilità tissutale di ossigeno. A tale proposito, è stato dimostrato, in modelli animali, che la ventilazione iperossica aumenta il tasso di sopravvivenza e la tolleranza all'anemia garantendo l'ossigenazione dei tessuti anche a livelli molto bassi di Hb³⁸⁹⁻³⁹². Pertanto, in pazienti sottoposti ad anestesia generale, in caso di anemia acuta, si può prendere in considerazione la tecnica della ventilazione iperossica. Tuttavia, al momento, non sono disponibili ampi studi clinici che confermino che tale metodica migliora concretamente l'ossigenazione dei tessuti durante una condizione di anemia acuta severa. Inoltre, non sono ancora disponibili studi controllati che chiariscano se la ventilazione ad alte concentrazioni di ossigeno può realmente migliorare la sopravvivenza in casi di anemia acuta protratta per periodi prolungati. Infine, è necessario tenere presente che gli effetti collaterali di una ventilazione iperossica prolungata (vasocostrizione arteriolare, formazione di radicali dell'ossigeno e formazione di atelettasie) possono anche superare gli effetti positivi ottenibili sul trasporto di ossigeno e l'ossigenazione tissutale³⁵⁵. Tuttavia, trattandosi di un'esposizione limitata nel tempo (periodo intra-operatorio) è ragionevole aspettarsi che i noti danni da iperossia prolungata non si sviluppino nel paziente chirurgico eventualmente trattato con questa metodica³⁹³.

In caso di anemia acuta intra-operatoria in pazienti in anestesia generale e ventilazione meccanica, **si suggerisce** una ventilazione polmonare in iperossia (FiO₂ = 1). Tale tecnica, specie se usata in combinazione con un'emodiluizione normovolemica può rivelarsi utile, almeno per consentire la migliore disponibilità di ossigeno tissutale fino al controllo del sanguinamento [2C].

Periodo post-operatorio

Ottimizzare la tolleranza all'anemia. Massimizzare l'apporto di ossigeno. Minimizzare il consumo di ossigeno

Le considerazioni sulla massimizzazione dell'ossigenazione, fatte a proposito del periodo intra-operatorio, sono fondamentalmente valide anche per il periodo post-operatorio. Tuttavia, è da sottolineare come le tecniche descritte necessitino di un monitoraggio e di un grado di conoscenze e di competenze specifiche che suggeriscono fortemente che la gestione post-operatoria dei pazienti a rischio venga effettuata presso ambienti sanitari appropriatamente attrezzati (*recovery room*, unità di terapia intensiva e unità di terapia sub-intensiva)^{394,395}.

Infatti, un aspetto sul quale porre l'accento è quello per cui le complicanze post-operatorie, incluse anche quelle conseguenti a una scarsa tolleranza all'anemia, se non adeguatamente e prontamente individuate e trattate, hanno un impatto rilevante sia sul paziente sia sull'intero sistema sanitario, poiché potenzialmente disastrose per il primo e collegate a un prolungamento della degenza, con aumento dei costi sostenuti, per il secondo. A tale proposito, dati recenti suggeriscono che tali costi potrebbero essere imputabili non solo alla gestione del paziente a breve termine ma anche a quella a lungo termine, a causa di ricoveri ospedalieri ripetuti per ricadute e cronicizzazioni³⁹⁶⁻³⁹⁸.

Nel caso di pazienti con una riserva fisiologica ridotta, che causi una possibile riduzione peri-operatoria della tolleranza all'anemia, **si raccomanda** di programmare un'osservazione post-operatoria per un congruo periodo (la cui durata varia a giudizio dei curanti) in ambienti a intensità di cura variabile secondo il grado di impegno del paziente. Presso tali strutture sarà possibile monitorizzare, ed eventualmente supportare, le variabili fisiologiche coinvolte nel processo di adattamento all'anemia **[1C]**.

Il rapporto tra dolore post-operatorio, stress e consumo di ossigeno è oramai noto da molti anni³⁹⁹. Inoltre, il dolore acuto post-operatorio, non adeguatamente trattato, provoca una serie di riflessi che alterano l'omeostasi fisiologica, come l'increzione di ormoni catabolizzanti, responsabili di significative ripercussioni emodinamiche, renali ed immunitarie. Infine, il dolore post-intervento determina importanti modificazioni respiratorie, inducendo una sindrome restrittiva. In particolare, dopo chirurgia addominale si verifica una riduzione dell'attività diaframmatica e degli altri muscoli respiratori. La logica conseguenza di ciò è rappresentata da un'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione e da una maggiore probabilità di sviluppare ipercapnia, ipossia, atelettasie e fenomeni infiammatori polmonari^{400,401}. Di conseguenza, oggi il dolore è ormai considerato una complicanza dell'intervento chirurgico e non più un semplice sintomo e richiede, pertanto, il trattamento più appropriato secondo protocolli ben definiti^{402,403}.

L'analgesia epidurale è una tecnica consolidata che da vari anni è considerata il *gold standard* nella gestione del dolore post-operatorio, particolarmente nel paziente anziano o con ridotta funzione respiratoria⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁷. Tuttavia, recenti dati mostrano che i benefici di questa tecnica possono non essere così rilevanti come si riteneva e che i vantaggi riguardanti la diminuzione dell'incidenza di complicanze cardiovascolari e polmonari sono probabilmente limitati ai pazienti ad alto rischio, sottoposti a chirurgia addominale o toracica, che ricevono un'analgesia epidurale toracica solo con anestetici locali. Inoltre, recenti evidenze dimostrerebbero come tecniche analgesiche regionali meno invasive (blocco paravertebrale per toracotomia, blocco femorale per chirurgia dell'anca e del ginocchio, infiltrazione locale anche continua della ferita, tecniche di infiltrazione con analgesici locali nella chirurgia dell'arto inferiore) siano efficaci tanto quanto l'analgesia epidurale. Pertanto, il numero di indicazioni all'uso dell'analgesia epidurale sembra oggi diminuire⁴⁰⁸⁻⁴¹³. In particolare, in chirurgia ortopedica degli arti, l'impiego dei blocchi dei nervi periferici con tecnica continua ha dimostrato un'efficacia pari all'analgesia peridurale⁴¹⁴⁻⁴¹⁷.

Al fine di ottimizzare il trattamento antalgico, **si raccomanda** una periodica valutazione del livello del dolore post-operatorio (a riposo e non), utilizzando una delle scale internazionali: NRS (*Numeric Rating Scale*), VAS (*Visual Analogical Scale*) e VRS (*Verbal Rating Scale*). Tale dato deve essere registrato nella documentazione clinica del paziente **[1A]**.

Data la sua migliore efficacia rispetto all'uso di oppiacei sistemici, **si raccomanda** il ricorso a tecniche di analgesia epidurale **[1A]**.

Nella chirurgia degli arti, **si raccomanda** l'impiego di tecniche di blocco continuo dei nervi periferici **[1A]**.

Bibliografia

1. Department of Health, Victoria, Australia. Patient Blood Management. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.health.vic.gov.au/bloodmatters/management/index.htm>. Ultimo accesso: 03/12/2014.
2. Goodnough LT, Shander A. Special article: current status of pharmacologic therapies in patient blood management. *Anesth Analg* 2013; **116**: 15-34.
3. Shander A. Introduction. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; **27**: 1-3.
4. Liumbruno GM, Vaglio S, Grazzini G, et al. Patient blood management: a fresh look at a new approach to blood transfusion. *Minerva Anesthesiol* 2014; in stampa.
5. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011; **16(Suppl 3)**: 3-11.
6. SABM. Administrative and Clinical Standards for Patient Blood Management Programs, 2nd edition. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.sabm.org/publications>. Ultimo accesso: 03/12/2014.
7. De Leon EM, Szallasi A. "Transfusion indication RBC (PBM-02)": gap analysis of a Joint Commission Patient Blood Management Performance Measure at a community hospital. *Blood Transfus* 2014; **12(Suppl 1)**: s187-90.
8. GRADE working group. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>. Ultimo accesso: 03/12/2014.
9. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a chirurgia elettiva. Linee guida nazionali di riferimento, Luglio 2005. Disponibile all'indirizzo web: http://www.agenas.it/images/agenas/pnlg/chirurgia_elettiva.pdf. Ultimo accesso: 03/12/2014.
10. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg* 2005; **101**: 1858-61.
11. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; **106**: 13-22.
12. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. I. The pre-operative period. *Blood Transfus* 2011; **9**: 19-40.
13. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (vWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; **14**: 171-232.
14. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; **49**: 239-43.
15. Shander A, Knight K, Thurer R, et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; **116(Suppl 7A)**: 58S-69S.
16. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010; **113**: 482-95.
17. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part I: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011; **64**: 281-6.
18. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011; **64**: 287-96.
19. Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, et al; AWGE (Spanish Anaemia Working Group). On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus* 2012; **10**: 8-22.
20. Bisbe E, Castillo J, Sáez M, et al. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective major orthopedic surgery. *Transfus Alternat Transfus Med* 2008; **10**: 166-73.
21. Saleh E, McClelland DB, Hay A, et al. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2007; **99**: 801-8.
22. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; **104**: 2263-8.

23. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; **352**: 1011-23.
24. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet 2011; **378**: 1396-407.
25. Loor G, Rajeswaran J, Li L, et al. The least of 3 evils: exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? J Thorac Cardiovasc Surg 2013; **146**: 1480-7.
26. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press; 2008. Disponibile all'indirizzo web: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf. Ultimo accesso: 05/01/2015.
27. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". Blood Transfus 2013; **11**: 585-610.
28. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron pre-load for major joint replacement. Transfus Med 1997; **7**: 281-6.
29. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, et al. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. Int J Surg 2007; **5**: 89-94.
30. Rogers BA, Cowie A, Alcock C, Rosson JW. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. Ann R Coll Surg Engl 2008; **90**: 504-7.
31. Bisbe E, Garcia-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. Br J Anaesth 2011; **107**: 477-8.
32. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, et al. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. Anesthesiology 2007; **107**: 923-7.
33. Beris P, Muñoz M, Garcia-Erce JA, et al. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. Br J Anaesth 2008; **100**: 599-604.
34. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. Transfusion 2014; **54**: 306-15.
35. Koch CG, Li L, Sun Z, et al. Hospital-acquired anemia: Prevalence, outcomes, and healthcare implications. J Hosp Med 2013; **8**: 506-12.
36. Shander A. Anemia in the critically ill. Crit Care Clin 2004; **20**: 159-78.
37. Napolitano LM. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. Crit Care 2004; **8(Suppl 2)**: S1-8.
38. van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, et al. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. Br J Surg 1998; **85**: 41-5.
39. van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJ. Acute event-related anaemia. Br J Haematol 2001; **115**: 739-43.
40. Means RT. Hepcidin and cytokines in anaemia. Hematology 2004; **9**: 357-62.
41. Gottschall JL. Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook. 8th ed., Bethesda, Maryland: AABB; 2005.
42. Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of Hb after lower limb arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 2005; **87-B**: 213-7.
43. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. J Bone Joint Surg Am 2010; **92-A**: 265-9.
44. Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. ANZ J Surg 2004; **74**: 1049-51.
45. Muñoz M, Naveira E, Seara J, et al. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. Transfus Med 2006; **16**: 137-42.
46. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. Br J Anaesth 2012; **108**: 532-4.
47. Bernière J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. Intravenous iron in the treatment of postoperative anemia in surgery of the spine in infants and adolescents. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1998; **84**: 319-22.
48. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Muñoz M, et al. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. Transfusion 2004; **44**: 1447-52.

49. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez AA, et al. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; **125**: 342-7.
50. Serrano-Trenas JA, Font-Ugalde P, Muñoz-Cabello L, et al. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients. A single center randomized controlled trial. *Transfusion* 2010; **51**: 97-104.
51. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang* 2005; **88**: 235-43.
52. García-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, et al. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. *Vox Sang* 2009; **97**: 260-7.
53. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, et al. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogenic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; **46**: 1112-9.
54. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion* 2014; **54**: 289-99.
55. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; **10**: 9-19.
56. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; **100**: 301-3.
57. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 338-47.
58. Auerbach M, Macdougall I. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus* 2014; **12**: 296-300.
59. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. 28 June 2013. Disponibile all'indirizzo web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf. Ultimo accesso: 05/01/2015.
60. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014; **99**: 1671-6.
61. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Liubruno GM, Grazzini G. Intravenous iron and safety: is the end of the debate on the horizon? *Blood Transfus* 2014; **2**: 287-9.
62. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transfus Med* 1998; **8**: 309-17.
63. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 845-54.
64. Weber EWG, Slappendel R, Hémon Y, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol* 2005; **22**: 249-57.
65. So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW, et al. Patient Blood Management in Elective Total Hip- and Knee-replacement Surgery (Part 1): A Randomized Controlled Trial on Erythropoietin and Blood Salvage as Transfusion Alternatives Using a Restrictive Transfusion Policy in Erythropoietin-eligible Patients. *Anesthesiology* 2014; **120**: 839-51.
66. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; **306**: 1520-8.
67. Auerbach M, Goodnough LT, Shander A. Iron: the new advances in therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; **27**: 131-40.
68. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion* 2012; **52**: 1584-92.
69. British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Task Force, Boulton FE, James V. Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion. *Transfus Med* 2007; **17**: 354-65.
70. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD003602A.

71. Singbartl G. Pre-operative autologous blood donation: clinical parameters and efficacy. *Blood Transfus* 2011; **9**: 10-8.
72. Pottgiesser T, Specker W, Umhau M, et al. Recovery of haemoglobin mass after blood donation. *Transfusion* 2008; **48**: 1390-7.
73. Singbartl G. Preoperative autologous blood donation - part I. Only two clinical parameters determine efficacy of the autologous predeposit. *Minerva Anesthesiol* 2007; **73**: 143-51.
74. Singbartl G, Malgorzata S, Quoss A. Preoperative autologous blood donation - part II. Adapting the predeposit concept to the physiological basics of erythropoiesis improves its efficacy. *Minerva Anesthesiol* 2007; **73**: 153-60.
75. Singbartl G, Schreiber J, Singbartl K. Preoperative autologous blood donation versus intraoperative blood salvage: intraindividual analyses and modeling of efficacy in 1103 patients. *Transfusion* 2009; **49**: 2374-83.
76. Singbartl G, Held AL, Singbartl K. Ranking the effectiveness of autologous blood conservation measures through validated modeling of independent clinical data. *Transfusion* 2013; **53**: 3060-79.
77. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008; **140**: 496-504.
78. Fries D, Innerhofer P, Perger P, et al. Coagulation management in trauma-related massive bleeding. Recommendations of the Task Force for Coagulation (AGPG) of the Austrian Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine (OGARI). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; **45**: 552-561.
79. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M, et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; **124**: e6-e12.
80. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools? *Haemophilia* 2008; **14**: 415-422.
81. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; **10**: 195-204.
82. Watson HG, Greaves M. Can we predict bleeding? *Semin Thromb Hemost* 2008; **34**: 97-103.
83. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Preoperative tests (CG3): The use of routine preoperative tests for elective surgery. June 2003. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG3>. Ultimo accesso: 05/01/2015.
84. Segal JB, Dzik WH, Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; **45**: 1413-25.
85. Ucar HI, Oc M, Tok M, et al. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. *Heart Surg Forum* 2007; **10**: E392-6.
86. Coakley M, Evans C, Collins P, Hall JE. Predicting blood loss using novel thromboelastometry assays in cardiac surgery. *Anaesthesia* 2010; **65**: 99-100.
87. Reinhofer M, Brauer M, Franke U, et al. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; **19**: 212-9.
88. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiology* 2013; **30**: 270-382.
89. Meunier A, Lisander B, Good L. Effects of celecoxib on blood loss, pain, and recovery of function after total knee replacement: a randomized placebo controlled trial. *Acta Orthop* 2007; **78**: 661-7.
90. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, et al. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol* 2003; **20**: 963-6.
91. Li W, Lian YY, Yue WJ, et al. Experimental study of COX-2 selective and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in total hip replacement. *J Int Med Res* 2009; **37**: 472-8.
92. Slappendel R, Weber EW, Benraad B, et al. Does ibuprofen increase perioperative blood loss during hip arthroplasty? *Eur J Anaesthesiol* 2002; **19**: 829-31.
93. Anekstein Y, Tamir E, Halperin N, Mirovsky Y. Aspirin therapy and bleeding during proximal femoral fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2004; **418**: 205-8.

94. Lavelle WF, Demers Lavelle EA, Uhl R. Operative delay for orthopedic patients on clopidogrel (plavix): a complete lack of consensus. *J Trauma* 2008; **64**: 996-1000.
95. Randelli F, Biggi F, Della Rocca G, et al. Inter-society consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery. *J Orthop Traumatol* 2011; **12**: 69-76.
96. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; **120**: 2577-85.
97. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2001-15.
98. Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B, et al; Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE); Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Coronary stenting and surgery: perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing surgery after coronary stent implantation. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012; **13**: 528-51.
99. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; **141(2 Suppl)**: e326S-50S.
100. Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study; Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). *Circulation* 2009; **119**: 2920-7.
101. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; **370**: 949-56.
102. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 2178-85.
103. The RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; **24**: 1-9.
104. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1139-51.
105. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2342-52.
106. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2776-86.
107. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2765-75.
108. Xu, Q. Xarelto (Rivaroxaban): Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting. March 19, 2009. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM143660.pdf>. Ultimo accesso: 05/01/2015.
109. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2499-510.
110. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; **361**: 594-604.
111. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; **375**: 807-15.
112. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2487-98.
113. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 981-92.
114. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al; European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; **15**: 625-51.

115. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014; **35**: 1888-96.
116. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP). *Arch Cardiovasc Dis* 2013; **106**: 382-93.
117. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY randomized trial. *Circulation* 2012; **126**: 343-8.
118. Sie P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; **104**: 669-76.
119. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; **103**: 1116-27.
120. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; **107**: 838-47.
121. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011; **50**: 675-86.
122. Franchini M, Lippi G, Manzato F, Vescovi PP, Targher G. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. *Eur J Endocrinol* 2010; **162**: 439-451.
123. Franchini M. Hemostasis and thyroid diseases revisited. *J Endocrinol Invest* 2004; **27**: 886-92.
124. McCloskey DJ, Postolache TT, Vittone BJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function. *Transl Res* 2008; **151**: 168-72.
125. Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J, et al. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 2354-8.
126. Andreasen JJ, Riis A, Hjortdal VE, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on requirement for allogeneic red blood cell transfusion following coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; **6**: 243-50.
127. Kose G, Arhan E, Unal B, et al. Valproate associated coagulopathies in children during short-term treatment. *J Child Neurol* 2009; **24**: 1493-8.
128. Schädlich D, Friebel D, Schallner J, et al. Evaluation of haemostasis in children treated with valproic acid. *Hamostaseologie* 2010; **30(Suppl 1)**: S132-7.
129. Manohar C, Avitsian R, Lozano S, Gonzalez-Martinez J, Cata JP. The effect of antiepileptic drugs on coagulation and bleeding in the perioperative period of epilepsy surgery: the Cleveland Clinic experience. *J Clin Neurosci* 2011; **18**: 1180-4.
130. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2011; **31**: 490-502.
131. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; **351**: 683-94.
132. Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol* 2007; **82**: 368-75.
133. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood* 2009; **114**: 1158-65.
134. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A comparison between two semi quantitative bleeding scales for the diagnosis and assessment of bleeding severity in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011; **17**: 165-6.
135. Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2011; **9**: 1143-8.
136. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB. Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009; **7**: 117-26.

137. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; **10**: 218-31.
138. Michiels JJ, van Vliet HH, Berneman Z, Schroyens W, Gadisseur A. Managing patients with von Willebrand disease type 1, 2 and 3 with desmopressin and von Willebrand factor-factor VIII concentrate in surgical settings. *Acta Haematol* 2009; **121**: 167-76.
139. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood* 2008; **111**: 3531-9.
140. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008; **14**: 671-84.
141. Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica* 2007; **92**: 357-65.
142. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; **135**: 603-33.
143. Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, Lecchi A, Cattaneo M. Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 2393-8.
144. Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia* 2008; **14(Suppl 1)**: 31-9.
145. Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2008; **14(Suppl 3)**: 202-10.
146. Rao AK, Ghosh S, Sun L, et al. Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo-controlled trial. *Thromb Haemost* 1995; **74**: 1071-8.
147. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010; **149**: 813-23.
148. Weber CF, Görlinger K, Byhahn C, et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2011; **28**: 57-62.
149. Hennewig U, Laws HJ, Eisert S, Gobel U. Bleeding and surgery in children with Glanzmann thrombasthenia with and without the use of recombinant factor VII a. *Klin Padiatr* 2005; **217**: 365-70.
150. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; **124**: e13-e18.
151. Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost* 2004; **2**: 1096-103.
152. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; **122**: 10-23.
153. Blumberg N, Heal JM, Phillips GL. Platelet transfusions: trigger, dose, benefits, and risks. *F1000 Med Rep* 2010; **2**: 5.
154. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; **7**: 132-50.
155. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; **162**: 205-13.
156. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; **19**: e1-47.
157. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1773-9.
158. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; **85**: 560.

159. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2010; **55**: 606-11.
160. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009; **15**: 639-58.
161. Batlle J, Villar A, Liras A, et al. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; **19**: 333-40.
162. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; **6**: 1-10.
163. Hermans C, Hammer F, Lobet S, Lambert C. Subclinical deep venous thrombosis observed in 10% of hemophilic patients undergoing major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost* 2010; **8**: 1138-40.
164. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; **167**: 304-26.
165. Castaman G. Prophylaxis of bleeding episodes and surgical interventions in patients with rare inherited coagulation disorders. *Blood Transfus* 2008; **6(Suppl 2)**: s39-44.
166. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; **10**: 593-628.
167. Benlakhhal F, Mura T, Schved JF, Giansily-Blaizot M; French Study Group of Factor VII Deficiency. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients. *J Thromb Haemost* 2011; **9**: 1149-56.
168. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, et al. Lower doses of rFVIIa therapy are safe and effective for surgical interventions in patients with severe FXI deficiency and inhibitors. *Haemophilia* 2009; **15**: 1065-73.
169. Barillari G, Pasca S, Gonano N, Daminato R. Prothrombin complex concentrate such as therapy and prophylaxis in factor X-deficient patient (Friuli variant). *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; **17**: 332-6.
170. van Veen JJ, Hampton KK, Maclean R, Fairlie F, Makris M. Blood product support for delivery in severe factor X deficiency: the use of thrombin generation to guide therapy. *Blood Transfus* 2007; **5**: 204-9.
171. Messmer K, Lewis DH, Sunder-Plassmann L, et al. Acute normovolemic hemodilution. Changes of central hemodynamics and microcirculatory flow in skeletal muscle. *Eur Surg Res* 1972; **4**: 55-70.
172. Laks H, O'Connor NE, Pilon RN, et al. Acute normovolemic hemodilution: effects on hemodynamics, oxygen transport, and lung water in anesthetized man. *Surg Forum* 1973; **24**: 201-2.
173. Bauer H, Pichlmaier H, Ott E, et al. Autotransfusion through acute, preoperative hemodilution: 1st clinical experiences. *Langenbecks Arch Chir* 1974; **Suppl**: 185-9.
174. Monk TG. Acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; **23**: 271-81.
175. Kreimeier U, Messmer K. Perioperative hemodilution. *Transfus Apher Sci* 2002; **27**: 59-72.
176. Shander A, Goodnough LT. Objectives and limitations of bloodless medical care. *Curr Opin Hematol* 2006; **13**: 462-70.
177. Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol* 2009; **26**: 722-9.
178. Kochamba GS, Pfeffer TA, Sintek Cf, et al. Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**: 900-3.
179. Helm RE, Klemperer JD, Rosengart TK, et al. Intraoperative autologous blood donation preserves red cell mass but does not decrease postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 1431-41.
180. Olsfanger D, Fredman B, Goldstein B, et al. Acute normovolaemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Br J Anaesth* 1997; **79**: 317-21.
181. Terada N, Arai Y, Matsuta Y, et al. Acute normovolemic hemodilution for radical prostatectomy: can it replace preoperative autologous blood transfusion? *Int J Urol* 2001; **8**: 149-52.
182. Matot I, Scheinin O, Jurim O, et al. Effectiveness of acute normovolaemic haemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. *Anesthesiology* 2002; **97**: 794-800.

183. Wong JC, Torella F, Haynes SL, et al. Autologous versus allogeneic transfusion in aortic surgery: a multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg* 2002; **235**: 145-51.
184. Habler O, Schwenzer K, Zimmer K, et al. Effects of standardized acute normovolemic hemodilution on intraoperative allogeneic blood transfusion in patients undergoing major maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; **33**: 467-75.
185. Bennet J, Haynes S, Torella F, et al. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. *Transfusion* 2006; **46**: 1097-103.
186. Takayanagi A, Masumori N, Kobayashi K, et al. Acute normovolemic hemodilution for radical retropubic prostatectomy and radical cystectomy. *Urology* 2008; **72**: 401-5.
187. Imai R, Matsumura H, Uchida R, Watanabe K. Perioperative hemodilutional autologous blood transfusion in burn surgery. *Int J Care Injured* 2008; **39**: 57-60.
188. Parkin IR, Chiu GA, Schwarz PA, Hodder SC. Acute perioperative normovolaemic haemodilution in major maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; **46**: 387-90.
189. Jarnagin WR, Gonen M, Maithel SK, et al. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection. *Ann Surg* 2008; **248**: 360-9.
190. Kahraman S, Altunkaya H, Celebioglu B, et al. The effect of acute normovolemic hemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; **41**: 614-7.
191. Hohn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic blood transfusion requirements in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; **96**: 276-92.
192. Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003; **37**: 158-64.
193. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg* 1998; **86**: 9-15.
194. Gillon J, Desmond M, Thomas MJ. Acute normovolemic haemodilution. *Transfus Med* 1999; **9**: 259-64.
195. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004; **44**: 632-44.
196. Carless P, Moxey A, O'Connell DO, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004; **14**: 123-44.
197. Zohar E, Fredman B, Ellis M, et al. A comparative study of the postoperative allogeneic blood sparing effect of tranexamic acid versus acute normovolemic hemodilution after total knee replacement. *Anesth Analg* 1999; **89**: 1382-7.
198. Davies L, Brown TJ, Haynes S, et al. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimizing perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2006; **10**: 1-210.
199. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. *Blood Transfus* 2011; **9**: 189-217.
200. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfus* 2011; **9**: 139-47.
201. Pape A, Habler O. Alternatives to allogeneic blood transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; **21**: 221-39.
202. Huet C, Salmi LR, Fergusson D, et al. A meta analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999; **89**: 861-78.
203. Carless P, Moxey A, O'Connell DO, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004; **14**: 123-44.
204. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **4**: CD001888.
205. So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW, et al. Patient Blood Management in Elective Total Hip- and Knee-replacement Surgery (Part 2): A Randomized Controlled Trial on Blood Salvage as Transfusion Alternative Using a Restrictive Transfusion Policy in Patients with a Preoperative Hemoglobin above 13 g/dl. *Anesthesiology* 2014; **120**: 852-60.

206. Tenholder M, Cushner FD. Intraoperative blood management in joint replacement surgery. *Orthopedics* 2004; **27(6 Suppl)**: s663-8.
207. Tobias JD. Strategies for minimizing blood loss in orthopedic surgery. *Semin Hematol* 2004; **41(1 Suppl 1)**: 145-56.
208. Phillips SJ, Chavan R, Porter ML, et al. Does salvage and tranexamic acid reduce the need for blood transfusion in revision hip surgery? *J Bone Joint Surg Br* 2006; **88-B**: 1141-2.
209. Bridgens JP, Evans CR, Dobson PM, Hamer AJ. Intraoperative red blood-cell salvage in revision hip surgery. A case-matched study. *J Bone Joint Surg Am* 2007; **89**: 270-5.
210. Bess RS, Lenke LG. Blood loss minimization and blood salvage techniques for complex spinal surgery. *Neurosurg Clin N Am* 2006; **17**: 227-34.
211. Gause PR, Siska PA, Westrick ER, et al. Efficacy of intraoperative cell saver in decreasing postoperative blood transfusions in instrumented posterior lumbar fusion patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; **33**: 571-5.
212. Mirza AH, Aldlyami E, Bhimarasetty C, et al. The role of perioperative cell salvage in instrumented anterior correction of thoracolumbar scoliosis: a case-controlled study. *Acta Orthop Belg* 2009; **75**: 87-93.
213. Lemos MJ, Healy WL. Blood transfusion in orthopaedic operations. *J Bone Joint Surg Am* 1996; **78**: 1260-70.
214. Bowen JR, Angus PD, Huxster RR, MacEwen GD. Posterior spinal fusion without blood replacement in Jehovah's Witnesses. *Clin Orthop Relat Res* 1985; **198**: 284-8.
215. Takeda N, Kobayashi T, Tandai S, et al. Treatment of giant cell tumors in the sacrum and spine with curettage and argon beam coagulator. *J Orthop Sci* 2009; **14**: 210-4.
216. Bonicoli E, Andreani L, Parchi P, et al. Custom-fit total knee arthroplasty: our initial experience with 30 Knees. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014; **24**: 1249-54.
217. Sassoon A, Nam D, Nunley R, Barrack R. Systematic review of patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty: new but not improved. *Clin Orthop Relat Res* 2015; **473**: 151-8.
218. Berry DJ, Bozic KJ. Current practice patterns in primary hip and knee arthroplasty among members of the American Association of Hip and Knee Surgeons. *J Arthroplasty* 2010; **25(6 Suppl)**: 2-4.
219. Hernandez AJ, Almeida AM, Fávaro E, Sguizzato GT. The influence of tourniquet use and operative time on the incidence of deep vein thrombosis in total knee arthroplasty. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; **67**: 1053-7.
220. Palmer SH, Graham G. Tourniquet-induced rhabdomyolysis after total knee replacement. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; **76**: 416-7.
221. Zhang W, Li N, Chen S, et al. The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2014; **9**: 13.
222. Jiang FZ, Zhong HM, Hong YC, Zhao GF. Use of a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Sci* 2015; **20**: 110-23.
223. Kwan I, Bunn F, Chinnock P, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **3**: CD002245.
224. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2**: CD000567.
225. Raghunathan K, Murray PT, Beattie WS, et al; ADQI XII Investigators Group. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *Br J Anaesth* 2014; **113**: 772-83.
226. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; **309**: 678-88.
227. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota informativa importante concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Restrizione d'uso di HES (medicinali contenenti amido idrossietilico) Amidolite, Volulyte, HAES-STERIL, Voluven, Hyperhaes, Vonten e Plasmavolume. Disponibile all'indirizzo web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_DHPC_HES_common.pdf. Ultimo accesso: 22/01/2015.
228. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2247-56.
229. Søreide E, Deakin CD. Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient: a clinical update. *Injury* 2005; **36**: 1001-10.

230. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock* 2010; **33**: 229-41.
231. Waters JH. Role of the massive transfusion protocol in the management of haemorrhagic shock. *Br J Anaesth* 2014; **113 Suppl 2**: ii3-ii8.
232. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **2**: CD004171.
233. Sileshi B, Achneck HE, Lawson JH. Management of surgical hemostasis: topical agents. *Vascular* 2008; **16 Suppl 1**: S22-8.
234. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg* 2010; **251**: 217-28.
235. Mauermann W, Shilling AM, Zuo Z. A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2006; **120**: 1018-27.
236. Richman JM, Rowlison AJ, Maine DN, et al. Does neuraxial anesthesia reduce intraoperative blood loss? A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2006; **18**: 427-35.
237. Macfarlane AJ, Prasad GA, Chan VW et al. Does regional anesthesia improve outcome after total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 2009; **467**: 2379-402.
238. Jellish WS, Shea JF. Spinal anaesthesia for spinal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; **17**: 323-34.
239. Stevens RD, Van Gessel E, Flory N, et al. Lumbar plexus block reduces pain and blood loss associated with total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2000; **93**: 115-21.
240. Twyman R, Kirwan T, Fennelly M. Blood loss reduced during hip arthroplasty by lumbar plexus block. *J Bone Joint Surg Br* 1990; **72**: 770-1.
241. Albertin A, La Colla L, Gandolfi A, et al. Greater peripheral blood flow but less bleeding with propofol versus sevoflurane during spine surgery: a possible physiologic model? *Spine* 2008; **33**: 2017-22.
242. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; **108**: 71-7.
243. Akca O, Sessler DI. Thermal management and blood loss during hip arthroplasty. *Minerva Anesthesiol* 2002; **68**: 182-5.
244. Schmied H, Schiferer A, Sessler DI, et al. The effects of red-cells scavenging, hemodilution, and active warming on allogenic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998; **86**: 389-91.
245. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; **102**: 785-92.
246. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometry guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138**: 694-702.
247. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009; **7**: 795-802.
248. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **8**: CD008864.
249. Lunde J, Stensballe J, Wikkelsø A, et al. Fibrinogen concentrate for bleeding - a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; **58**: 1061-74.
250. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GD; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003; **121**: 396-404.
251. Eckman MH, Erban JK, Singh SK, Kao GS. Screening for the risk for bleeding or thrombosis. *Ann Intern Med* 2003; **138**: W15-24.
252. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci* 2005; **32**: 239-46.
253. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion* 2012; **52**: 14-22.
254. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, et al. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost* 2011; **9**: 1687-704.

255. Aubron C, Reade MC, Fraser JF, Cooper DJ. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients: a systematic review. *J Crit Care* 2014; **29**: 471.e11-7.
256. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013; **17**: R76.
257. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; **135**: 634-41.
258. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report. *Anesthesiology* 2006; **105**: 198-208.
259. German Medical Association. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives. 2009. Disponibile all'indirizzo web: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-englisch_07032011.pdf. Ultimo accesso: 05/01/2015.
260. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P, et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia* 2010; **65**: 1153-61.
261. Gaarder C, Naess PA, Frischknecht Christensen E, et al. Scandinavian guidelines: "The massively bleeding patient." *Scand J Surg* 2008; **97**: 15-36.
262. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, et al. Fibrinogen in craniostomosis surgery. *Anesth Analg* 2008; **106**: 725-31.
263. Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007; **105**: 905-17.
264. Ranucci M, Isgrò G, Soro G, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII in major surgical procedures. *Arch Surg* 2008; **143**: 296-304.
265. Zangrillo A, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothor Vasc Anesth* 2009; **23**: 34-40.
266. Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **2**: CD005011.
267. Ozier Y. Pharmacological agents: antifibrinolytics and desmopressin. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; **24**: 107-19.
268. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **3**: CD001886.
269. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005; **45**: 1302-07.
270. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2012; **94**: 1153-9.
271. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; **20**: 1742-52.
272. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, et al. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2011; **93**: 1577-85.
273. Yang B, Li H, Wang D, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative intravenous tranexamic acid use in spinal surgery. *PLoS One* 2013; **8**: e55436.
274. Yuan C, Zhang H, He S. Efficacy and safety of using antifibrinolytic agents in spine surgery: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**: e82063.
275. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011; **93**: 39-46.
276. Zhou XD, Tao LJ, Li J, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013; **133**: 1017-27.
277. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes* 2013; **6**: 184.
278. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ* 2014; **349**: g4829.

279. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 2013; **111**: 549-63.
280. Huang Z, Ma J, Shen B, Pei F. Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty* 2014; **29**: 2342-6.
281. König G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013; **28**: 1473-6.
282. Alshryda S, Mason J, Sarda P, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H). *J Bone Joint Surg Am* 2013; **95**: 1969-74.
283. Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; **29**: 681-4.
284. Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, et al. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; **29**: 889-94.
285. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, et al. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; **29**: 1512-5.
286. Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, et al. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 2014; **29**: 1528-31.
287. Yue C, Kang P, Yang P, et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *J Arthroplasty* 2014; **29**: 2452-6.
288. Chang CH, Chang Y, Chen DW, et al. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates associated with primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2014; **472**: 1552-7.
289. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, et al. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J* 2014; **96-B(8)**: 1005-15.
290. Wang H, Shen B, Zeng Y. Comparison of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled and prospective cohort trials. *Knee* 2014; **21**: 987-93.
291. Alshryda S, Mason JM, Sarda P, et al. The effect of tranexamic acid on artificial joint materials: a biomechanical study (the bioTRANX study). *J Orthop Traumatol* 2015; **16**: 27-34.
292. Briggs C, Guthrie D, Hyde K, et al. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for point-of-care testing: haematology. *Br J Haematol* 2008; **142**: 904-15.
293. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005; **27**: 81-90.
294. Afshari A, Wikkelso A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **3**: CD007871.
295. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011; **15**: R83.
296. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; **117**: 531-47.
297. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011; **115**: 1179-91.
298. Fuchs RJ, Levin J, Tadel M, Merritt W. Perioperative coagulation management in a patient with afibrinogenemia undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; **13**: 752-6.
299. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2010; **42**: 2590-3.
300. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, et al. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant* 2010; **15**: 19-24.
301. Kozek-Langeneckerr SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2010; **24**: 27-40.

302. Aguado Romeo MJ, Molina Linde JM, Villegas Portero R. Appropriate use of recombinant activated factor VII in non-haemophilic patients. Executive summary. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2007. Disponibile all'indirizzo web: http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/sinproyecto/656_AETSA_2007-04.pdf. Ultimo accesso: 05/01/2015.
303. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation* 2009; **120**: 21-7.
304. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2127-37.
305. Levy M, Levy J, Andersen H, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1791-800.
306. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology Working Party. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. III. The post-operative period. *Blood Transfus* 2011; **9**: 320-35.
307. Hansen E, Pawlik M. Reasons against the retransfusion of unwashed wound blood. *Transfusion* 2004; **44**(12 Suppl): 45S-53S.
308. Liumbruno GM, Waters JH. Unwashed shed blood: should we transfuse it? [editorial] *Blood Transfus* 2011; **9**: 241-5.
309. Liumbruno GM, Grazzini G, Rafanelli D. Post-operative blood salvage in patient blood management: is it really cost-effective and safe? [editorial] *Blood Transfus* 2013; **11**: 175-7.
310. Muñoz M, Ariza D, Campos A, et al. The cost of post-operative shed blood salvage after total knee arthroplasty: an analysis of 1,093 consecutive procedures. *Blood Transfus* 2013; **11**: 260-71.
311. National Blood Authority. *Patient Blood Management Guideline: Module 2 – Perioperative*. Canberra, Australia: National Blood Authority; 2012. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.nba.gov.au/guidelines/module2/po-v1a.pdf>. Ultimo accesso: 19/01/2014.
312. Thomas D, Wareham K, Cohen D, Hutchings H. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 2001; **86**: 669-73.
313. Muñoz M, Ariza D, Florez A, Campos A. Reinfusion drains reduce postoperative transfusion requirements after primary total knee replacement surgery. *Transfus Med* 2008; **18**: 269-71.
314. Mirza SB, Campion J, Dixon JH, Panesar SS. Efficacy and economics of postoperative blood salvage in patients undergoing elective total hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; **89**: 777-84.
315. Trujillo MM, Carrero A, Muñoz M. The utility of the perioperative autologous transfusion system OrthoPAT in total hip replacement surgery: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; **128**: 1031-8.
316. Sebastián C, Romero R, Olalla E, et al. Postoperative blood salvage and reinfusion in spinal surgery: blood quality, effectiveness and impact on patient blood parameters. *Eur Spine J* 2000; **9**: 458-65.
317. Tan J, Chen H, Liu Q, et al. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res* 2013; **184**: 880-7.
318. Huang F, Wu D, Ma G, et al. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *J Surg Res* 2014; **186**: 318-27.
319. Decreto del Ministro della Salute 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 85 del 13 aprile 2005.
320. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). *Standards of Transfusion Medicine*. 2nd ed, Milan, Italy, SIMTI Servizi srl; 2010. Disponibile all'indirizzo web: http://www.simti.it/pdf/Standard_EN_protetto.pdf. Ultimo accesso: 19/01/2014.
321. Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*. 17th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2013.
322. Horosz B, Malec-Milewska M. Inadvertent intraoperative hypothermia. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; **45**: 38-43.

323. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; **41**: 693-705.
324. Pilkington KB, Wagstaff MJ, Greenwood JE. Prevention of gastrointestinal bleeding due to stress ulceration: a review of current literature. *Anaesth Intensive Care* 2012; **40**: 253-9.
325. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; **38**: 2222-8.
326. Hurt RT, Frazier TH et al. Stress prophylaxis in intensive care unit patients and the role of enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; **36**: 721-31.
327. Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011; **106**: 868-76.
328. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; **115**: 15-20.
329. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010; **64**: 956-67.
330. Ak K, Isbir CS, Tetik S, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009; **24**: 404-10.
331. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **140**: 1117-24.e2.
332. Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008; **48(1 Suppl)**: 2S-30S.
333. Verlicchi F, Facco G, Macrì M, et al. Blood transfusion practice: a nationwide survey in Italy. *Blood Transfus* 2011; **9**: 430-5.
334. Salama ME, Raman S, Drew MJ, et al. Platelet function testing to assess effectiveness of platelet transfusion therapy. *Transfus Apher Sci* 2004; **30**: 93-100.
335. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; **53**: 168-75.
336. Reiter RA, Mayr F, Blazicek H, et al. Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 2003; **102**: 4594-9.
337. Leithauser B, Zielske D, Seyfert UT, Jung F. Effects of desmopressin on platelet membrane glycoproteins and platelet aggregation in volunteers on clopidogrel. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; **39**: 293-302.
338. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011; **9**: 1705-12.
339. Kortchinsky T, Vigué B, Samama CM. Reversal for heparins and new anticoagulant treatments. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; **32**: 37-49.
340. Gerotziafas GT, Depasse F, Chakroun T, et al. Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood. *Thromb Haemost* 2004; **91**: 531-7.
341. Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke* 2011; **6**: 228-40.
342. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; **14**: 458-61.
343. König SA, Schick U, Dohnert J, et al. Coagulopathy and outcome in patients with chronic subdural haematoma. *Acta Neurol Scand* 2003; **107**: 110-6.
344. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition—2005 update. *Br J Haematol* 2006; **132**: 277-85.
345. Chapman SA, Irwin ED, Beal AL, et al. Prothrombin complex concentrate versus standard therapies for INR reversal in trauma patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother* 2011; **45**: 869-75.
346. Sarode R, Matevosyan K, Bhagat R, et al. Rapid warfarin reversal: a 3-factor prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa cocktail for intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2012; **116**: 491-7.

347. Imberti D, Barillari G, Biasioli C, et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial hemorrhage. *Blood Transfus* 2011; **9**: 148-55.
348. Prisco D, Baudo F, Moia M, et al. Terapia Anticoagulante Orale, Chirurgia e Manovre Invasive. Raccomandazioni della FCSA. FCSA; novembre 2005. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.fcsa.it/Content/DocumentiRaccomandazioni/FCSAChirurgiaDefinitiva.pdf>. Ultimo accesso: 05/01/2015.
349. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; **103**: 815-25.
350. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; **124**: 1573-9.
351. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; **87(Suppl 1)**: S141-5.
352. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; **108**: 217-24.
353. Greinacher A, Kiefel V, Kluter H, et al. Recommendations for platelet transfusion by the Joint Thrombocyte Working Party of the German Societies of Transfusion Medicine and Immunohaematology (DGTI), Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), and Haematology and Oncology (DGHO). *Dtsch Med Wochenschr* 2006; **131**: 2675-9.
354. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 172-8.
355. Meier J, Gombotz H. Pillar III – Optimisation of anaemia tolerance. *Best Prac Res Clin Anaesth* 2013; **27**: 111-9.
356. van Gelder FE, de Graaff JC, van Wolfswinkel L, van Klei WA. Preoperative testing in noncardiac surgery patients: a survey amongst European anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol* 2012; **29**: 465-70.
357. De Hert S, Imberger G, Carlisle J, et al; Task Force on Preoperative Evaluation of the Adult Noncardiac Surgery Patient of the European Society of Anaesthesiology. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011; **28**: 684-722.
358. Sens N, Payan A, Sztark F, Piriou V, et al. Preoperative cardiac-risk assessment for non-cardiac surgery: The French RICARDO survey. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; **32**: 676-83.
359. Pannell LM, Reyes EM, Underwood SR. Cardiac risk assessment before non-cardiac surgery. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; **14**: 316-22.
360. Schiefermueller J, Myerson S, Handa AI. Preoperative assessment and perioperative management of cardiovascular risk. *Angiology* 2013; **64**: 146-50.
361. Czoski-Murray C, Lloyd Jones M, McCabe C, et al. What is the value of routinely testing full blood count, electrolytes and urea, and pulmonary function tests before elective surgery in patients with no apparent clinical indication and in subgroups of patients with common comorbidities: a systematic review of the clinical and cost-effective literature. *Health Technol Assess* 2012; **16**: 1-159.
362. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; **83(5 Suppl)**: S27-86.
363. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009; **7**: 49-64.
364. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al; American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine; Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Workgroup. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; **37**: 3124-57.
365. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; **157**: 49-58.
366. Shander A, Gross I, Hill S, et al; College of American Pathologists; American Society of Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons and Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Critical Care Medicine; Italian Society of Transfusion Medicine

- and Immunohaematology; American Association of Blood Banks. A new perspective on best transfusion practices. *Blood Transfus* 2013; **11**: 193-202.
367. Hogshire L, Carson JL. Red blood cell transfusion: what is the evidence when to transfuse? *Curr Opin Hematol* 2013; **20**: 546-51.
 368. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 409-17.
 369. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011; **365**: 2453-62.
 370. So-Osman C, Nelissen R, Brand R, et al. The impact of a restrictive transfusion trigger on post-operative complication rate and well-being following elective orthopaedic surgery: a post-hoc analysis of a randomised study. *Blood Transfus* 2013; **11**: 289-95.
 371. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **4**: CD002042.
 372. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; **368**: 11-21.
 373. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; **304**: 1559-67.
 374. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; **165**: 964-971.e1.
 375. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, et al. Clinical review: Goal-directed therapy - what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2013; **17**: 209.
 376. Cecconi M, Sutton L, Rhodes A. A cost-effectiveness analysis of postoperative goal-directed therapy for high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 2014; **42**: 1194-203.
 377. Pestaña D, Espinosa E, Eden A, et al. Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: a prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed thErapy in Major Abdominal Surgery). *Anesth Analg* 2014; **119**: 579-87.
 378. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al; OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 2014; **311**: 2181-90.
 379. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1368-77.
 380. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; **112**: 1392-402.
 381. Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, et al. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2012; **38**: 422-8.
 382. Cove ME, Pinsky MR. Perioperative hemodynamic monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012; **26**: 453-62.
 383. Geisen M, Rhodes A, Cecconi M. Less-invasive approaches to perioperative haemodynamic optimization. *Curr Opin Crit Care* 2012; **18**: 377-84.
 384. Manoach S, Weingart SD, Charchaflich J. The evolution and current use of invasive hemodynamic monitoring for predicting volume responsiveness during resuscitation, perioperative, and critical care. *J Clin Anesth* 2012; **24**: 242-50.
 385. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012; **109**: 69-79.
 386. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy: a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; **53**: 843-51.
 387. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med* 2010; **36**: 1327-32.
 388. Gurgel ST, do Nascimento P Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2011; **112**: 1384-91.
 389. Meier J, Wölkhammer S, Kemming GI, et al. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 2004; **100**: 70-6.

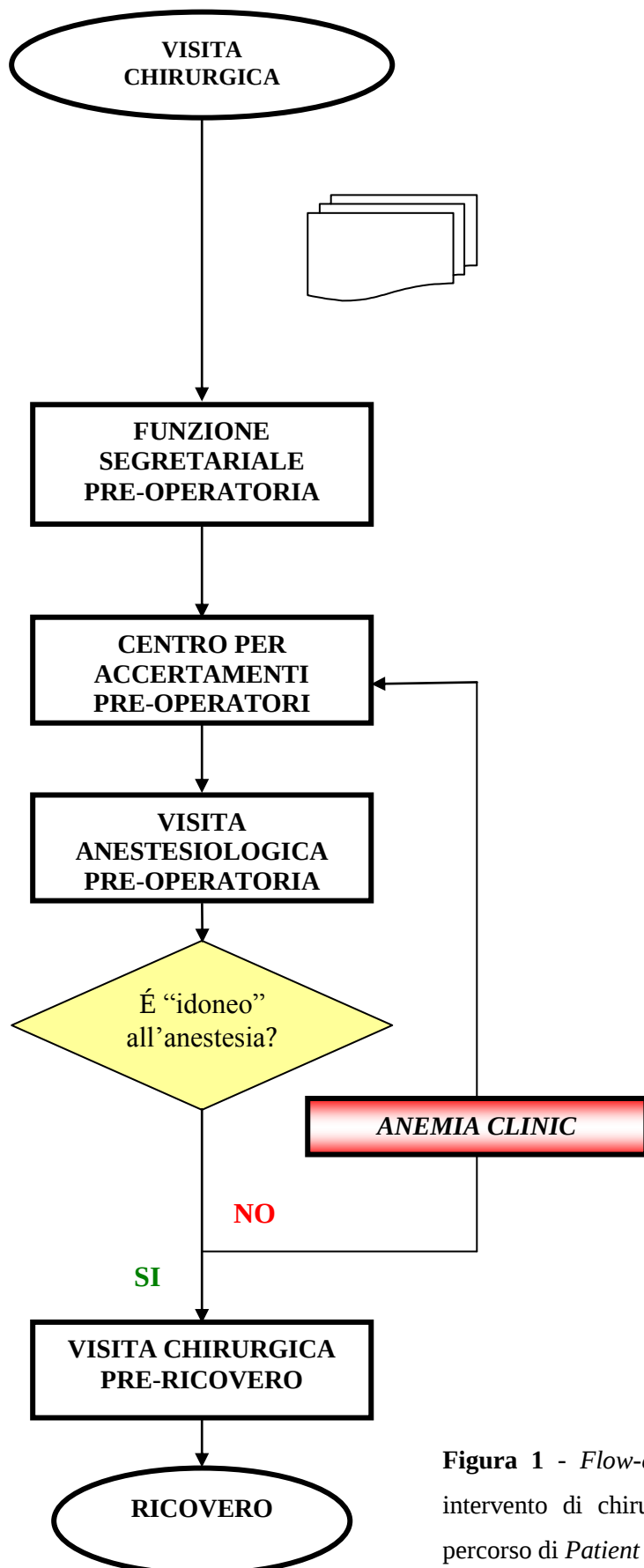
390. Pape A, Meier J, Kertscho H, et al. Hyperoxic ventilation increases the tolerance of acute normovolemic anemia in anesthetized pigs. *Crit Care Med* 2006; **34**: 1475-82.
391. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M, et al. Hyperoxic ventilation at the critical haematocrit. *Resuscitation* 2003; **56**: 289-97.
392. Kleen M, Habler O, Hutter J, et al. Hemodilution and hyperoxia locally change distribution of regional pulmonary perfusion in dogs. *Am J Physiol* 1998; **274**: H520-H528.
393. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care* 2013; **58**: 123-41.
394. Ehrenfeld JM, Dexter F, Rothman BS, et al. Lack of utility of a decision support system to mitigate delays in admission from the operating room to the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2013; **117**: 1444-52.
395. Lalani SB, Ali F, Kanji Z. Prolonged-stay patients in the PACU: a review of the literature. *J Perianesth Nurs* 2013; **28**: 151-5.
396. Nathan DP, Brinster CJ, Jackson BM, et al. Predictors of decreased short- and long-term survival following open abdominal aortic aneurysm repair in a large contemporary series. *J Vasc Surg* 2011; **54**: 1237-43.
397. Kamphues C, Bova R, Schricke D, et al. Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; **19**: 856-63.
398. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; **242**: 326-41.
399. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; **63**: 189-95.
400. Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; **86**: 598-612.
401. Tiengo M, Benedetti C. *Fisiopatologia e terapia del dolore*. Ed. Masson, Milano; 1996. p. 536-38.
402. Savoia G, Alampi D, Amantea B, et al. Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. Short version. *Minerva Anesthesiol* 2010; **76**: 657-67.
403. Allegri M, Clark MR, De Andrés J, Jensen TS. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anesthesiol* 2012; **78**: 222-35.
404. Curatolo M. Adding regional analgesia to general anaesthesia: increase of risk or improved outcome? *Eur J Anaesthesiol* 2010; **27**: 586-91.
405. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; **290**: 2455-63.
406. Holte K, Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. *Minerva Anesthesiol* 2002; **68**: 157-61.
407. Panaretou V, Toufektzian L, Siafaka I, et al. Postoperative pulmonary function after open abdominal aortic aneurysm repair in patients with chronic obstructive pulmonary disease: epidural versus intravenous analgesia. *Ann Vasc Surg* 2012; **26**: 149-55.
408. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med* 2012; **37**: 310-7.
409. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, et al. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18.925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008; **101**: 832-40.
410. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, et al. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998; **87**: 88-92.
411. Lirk P, Hollmann M. Outcome after regional anesthesia: weighing risks and benefits. *Minerva Anesthesiol* 2014; **80**: 610-8.
412. Cwik J. Postoperative considerations of neuraxial anesthesia. *Anesthesiol Clin* 2012; **30**: 433-43.
413. Hanna MN, Murphy JD, Kumar K, Wu CL. Regional techniques and outcome: what is the evidence? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; **22**: 672-7.
414. Zaric D, Boysen K, Christiansen C, et al. A comparison of epidural analgesia with combined continuous femoral-sciatic nerve blocks after total knee replacement. *Anesth Analg* 2006; **102**: 1240-6.
415. Horlocker TT, Kopp SL, Pagnano MW, Hebl JR. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; **14**: 126-35.
416. Koscielniak-Nielsen ZJ, Dahl JB. Ultrasound-guided peripheral nerve blockade of the upper extremity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; **25**: 253-9.

417. Chelly JE, Ghisi D, Fanelli A. Continuous peripheral nerve blocks in acute pain management. Br J Anaesth 2010; **105**: S86-96.

Appendice

Tabella I - I tre pilastri del *Patient Blood Management* (modificato da Hofmann A et al⁵)

PERIODO	PILASTRO 1	PILASTRO 2	PILASTRO 3
	Ottimizzazione dell'eritropoiesi	Contenimento delle perdite ematiche	Ottimizzazione della tolleranza all'anemia
Pre-operatorio	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 ematinici.	1. Identificare e gestire il rischio emorragico. 2. Contenimento del sanguinamento iatrogeno. 3. Attenta pianificazione e preparazione della procedura. 4. Predeposito, in casi molto selezionati.	1. Valutare e ottimizzare la riserva fisiologica 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	6. Adeguata programmazione dell'intervento chirurgico dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi.	5. Emostasi meticolosa e tecniche chirurgiche. 6. Tecniche chirurgiche di risparmio del sangue. 7. Tecniche anestesiológicas di risparmio del sangue. 8. Tecniche di autotrasfusione. 9. Tecniche farmacologiche e agenti emostatici. 10. Diagnostica <i>point-of-care</i>.	5. Ottimizzare la gittata cardiaca. 6. Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione. 7. Adozione di soglie trasfusionali restrittive.
Post-operatorio	7. Stimolare l'eritropoiesi, se necessario. 8. Rilevare le interazioni farmacologiche che possono favorire e accentuare l'anemia post-operatoria.	11. Attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio. 12. Riscaldamento rapido/mantenimento della normotermia (a meno che non esista una specifica indicazione per l'ipotermia). 13. Tecniche di autotrasfusione, se appropriate. 14. Contenimento del sanguinamento iatrogeno. 15. Gestione dell'emostasi e dell'anticoagulazione. 16. Profilassi delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore. 17. Profilassi/trattamento delle infezioni.	8. Ottimizzare la tolleranza all'anemia. 9. Massimizzare l'apporto di ossigeno. 10. Minimizzare il consumo di ossigeno. 11. Adozione di soglie trasfusionali restrittive.



Durante la visita, il chirurgo, utilizzando il questionario pre-operatorio per la valutazione iniziale dei disordini emorragici (figura 2 in appendice)^{12,13}, effettua l'anamnesi coagulativa e dei fattori di rischio specifici per il rischio emorragico.

Prescrive gli specifici accertamenti pre-operatori e le consulenze specialistiche (specialista in medicina trasfusionale, esperto di emostasi e trombosi, ematologo clinico, cardiologo, altro specialista), se necessarie.

Invia il paziente alla struttura con funzione segretariale pre-operatoria. Programma la data di esecuzione degli accertamenti pre-operatori e della visita anestesiologicala. Consegna la *brochure* informativa al paziente.

Il paziente accede all'ambulatorio nel giorno stabilito ed effettua gli accertamenti pre-operatori (diagnostica di laboratorio, strumentale).

Il paziente effettua la visita anestesiologicala pre-operatoria.

Consulto in *Anemia Clinic*.

Figura 1 - Flow-chart pre-operatoria per il paziente sottoposto ad intervento di chirurgia maggiore ortopedica elettiva e inserito nel percorso di *Patient Blood Management*

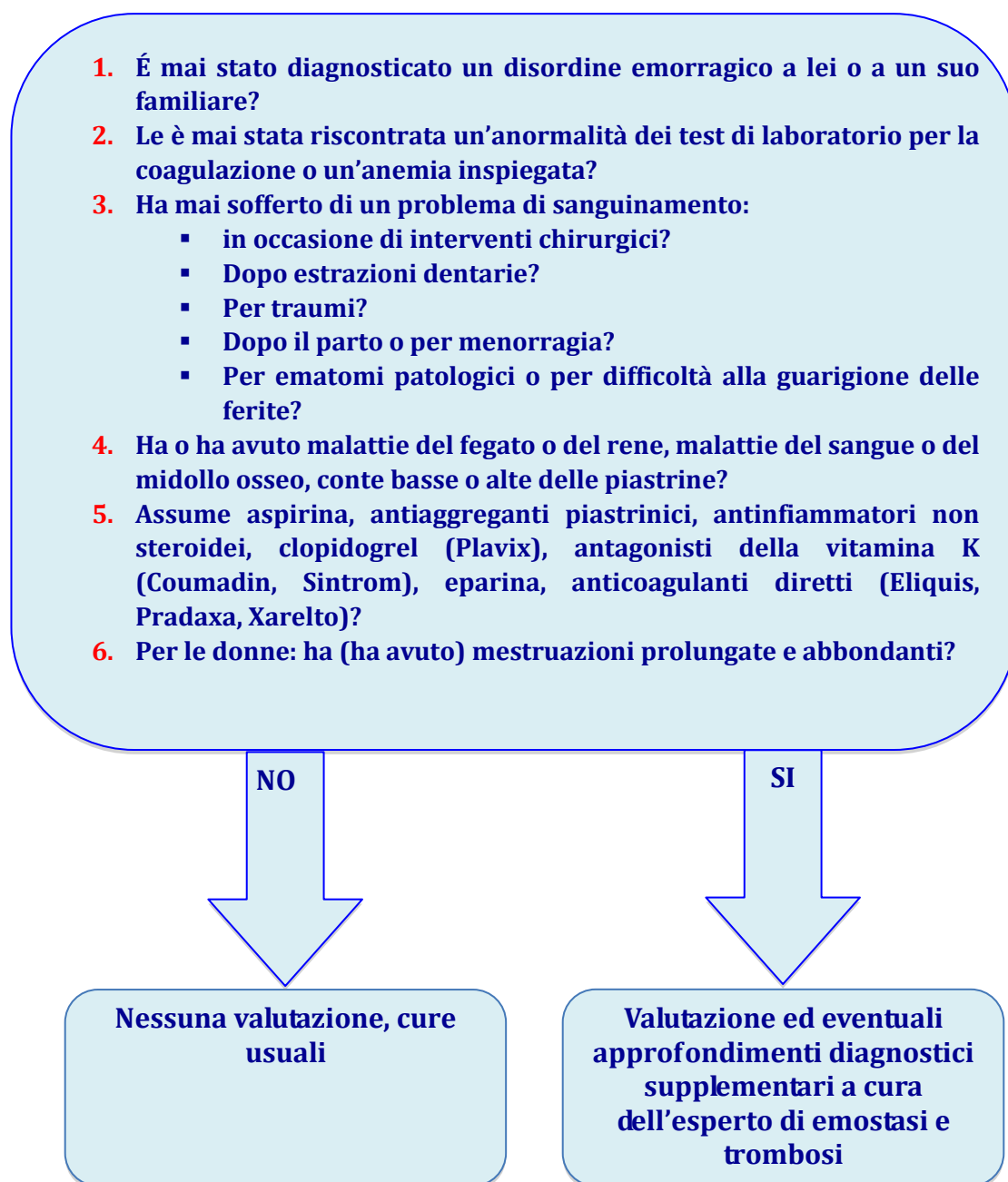


Figura 2 - Valutazione iniziale dei disordini emorragici (modificato da Liumbruno GM et al¹², Nichols WL et al¹³)

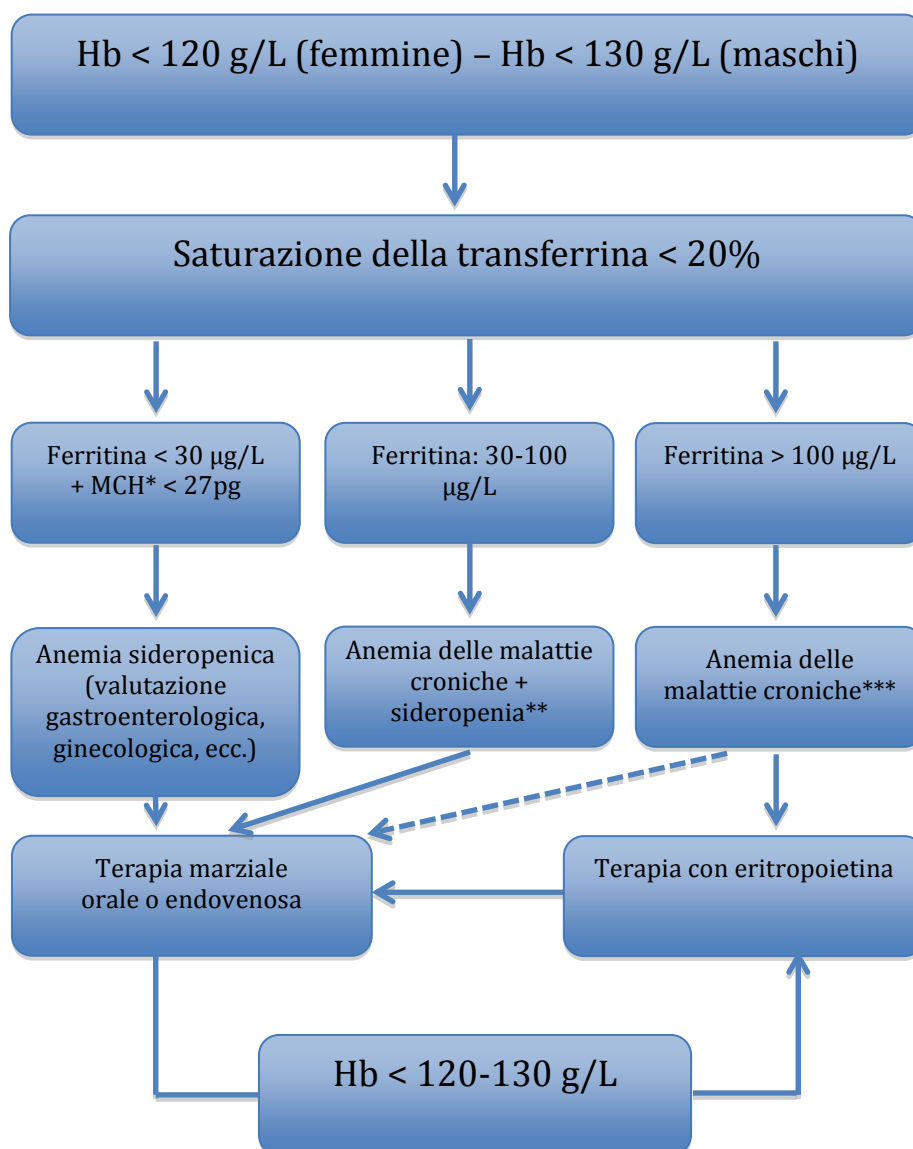


Figura 3 - Algoritmo per la diagnosi di anemia sideropenica (modificato da Muñoz M et al¹⁷⁻¹⁹)

Legenda:

Hb: emoglobina.

MCH: *mean corpuscular haemoglobin*, contenuto cellulare medio di emoglobina.

La freccia tratteggiata indica la necessità di valutazione dei livelli della ferritina.

*: Il volume corpuscolare medio (MCV) è un indicatore di carenza marziale relativamente tardivo in pazienti senza sanguinamento in atto; in presenza di un MCV ridotto è necessario fare diagnosi differenziale con la talassemia; l'MCV può essere normale in presenza di carenza di vitamina B₁₂ o folati, reticolocitosi post-emorragica, risposta iniziale alla terapia marziale orale, assunzione di alcool o mielodisplasia.

** : Test di laboratorio aggiuntivi: conta dei reticolociti; creatinina; proteina C reattiva.

***: Test di laboratorio aggiuntivi per la valutazione della carenza marziale: rapporto tra recettore solubile della transferrina (sTfR) e logaritmo della ferritina; emazie ipocromiche; contenuto di emoglobina dei reticolociti.

Interventi con rischio emorragico clinicamente non importante

- interventi di odontoiatria
 - estrazioni di 1 o 3 denti
 - chirurgia paradontale
 - incisione di ascesso
 - posizionamento di impianto
- interventi di oculistica
 - cataratta o glaucoma
- endoscopia senza chirurgia
 - chirurgia superficiale
 - incisione di ascessi
 - piccole escissioni dermatologiche

Interventi a basso rischio emorragico

- endoscopia con biopsia
- biopsia della prostata o della vescica
- ablazione per tachicardia sopra-ventricolare (inclusa singola puntura trans-settale sinistra)

Interventi ad alto rischio emorragico

- ablazione complessa
- anestesia spinale o epidurale; puntura lombare
- chirurgia toracica
- chirurgia addominale
- **chirurgia ortopedica maggiore**
- biopsia epatica
- resezione transuretrale della prostata
- biopsia renale

Nota: per ciascun paziente è poi necessario valutare fattori individuali di rischio emorragico e tromboembolico e discuterne con l'*equipe* medica coinvolta.

Tabella II - Classificazione degli interventi chirurgici in elezione in base al rischio emorragico. Modificata da Heidbuchel H et al¹¹⁴

ClCr (mL/minuto)	Nuovo anticoagulante orale					
	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	Rischio emorragico associato alla procedura chirurgica					
	Basso	Alto	Basso	Alto	Basso	Alto
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50-80	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30-50	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15-30	NI	NI	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
< 15			NI			

Legenda:
ClCr: *clearance* della creatinina
h: ore.
NI: uso del farmaco non indicato.

Tabella III - Sospensione della terapia con nuovi anticoagulanti orali (NAO) prima di interventi chirurgici in base alla funzionalità renale [*clearance* della creatinina (ClCr)] del paziente e al rischio emorragico (basso o alto, vedasi tabella II) associato alla procedura chirurgica. Modificata da Heidbuchel H et al¹¹⁴

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Inibitori della glicoproteina-P: amiodarone, fenotiazina, tioxanteni, acido carbossilico, antifungini azoli, verapamil, antimalarici, ciclosporina	SI	SI	SI
Induttori della glicoproteina-P: desametazone, rifampicina, iperico*	SI	SI	SI
Inibitori del citocromo CYP3A4: fenotiazina, acido carbossilico, antifungini azoli, verapamil, eritromicina, telitromicina, nefazodone, antimalarici, ciclosporina, tioxanteni	NO	SI	SI
Induttori del citocromo CYP3A4: carbamazepina, efavirenz, nevirapina, fenitoina, fenobarbital, rifabutina, rifapentina, iperico*, alcool, eucaliptolo	NO	SI	SI
Farmaci anti-infiammatori non steroidei: aspirina, naproxene, diclofenac	SI	SI	SI
Farmaci anti-piastrinici: clopidogrel	SI	SI	SI

Tabella IV - Interazioni tra i nuovi anticoagulanti orali e altri farmaci. Modificata da Pengo V et al³²⁷

Legenda:

*: o erba di San Giovanni - *Hypericum perforatum*.

Sinossi delle raccomandazioni

Il percorso clinico-organizzativo del paziente sottoposto a intervento di chirurgia ortopedica maggiore elettiva	
<i>Periodo pre-operatorio e ruolo della valutazione pre-operatoria</i>	
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 [1C].	
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 [1C].	
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 <i>ad hoc</i> dalla struttura ospedaliera [1C].	
Ottimizzazione dell'eritropoiesi	
<i>Periodo pre-operatorio</i>	
Rilevazione dell'anemia	
Si raccomanda di non effettuare interventi di chirurgia maggiore elettiva in pazienti nei quali venga rilevata una condizione di anemia, prima che la stessa venga correttamente inquadrata e trattata [1B].	
Si raccomanda che la valutazione pre-operatoria del paziente, finalizzata a rilevare un'eventuale anemia e a ottimizzare l'eritropoiesi, 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 [1C].	
Si raccomanda che, qualora sia rilevata una condizione di anemia, i successivi test diagnostici di laboratorio siano orientati all'identificazione di carenze marziali o altre carenze nutrizionali (acido folico e/o vitamina B₁₂), insufficienza renale cronica e/o patologie infiammatorie croniche [1C].	
Si raccomanda che la rilevazione e il trattamento dell'anemia, e gli ulteriori eventuali approfondimenti clinico-diagnostici correlati, siano inseriti nell'ambito di una strategia globale di PBM e divengano un livello standard di assistenza erogato a tutti i pazienti candidati a interventi di chirurgia elettiva, specialmente se il rischio di sanguinamento peri-operatorio è consistente [1C].	
Stimolazione dell'eritropoiesi	
Poiché il valore di Hb pre-operatorio è il principale fattore di rischio indipendente per ricevere supporto trasfusionale con concentrati eritrocitari, si raccomanda che tutte le carenze nutrizionali (ferro, vitamina B₁₂, folati), una volta rilevate, vengano trattate con ematinici [1C].	
Si suggerisce che il valore <i>target</i> dell'emoglobina prima degli interventi di chirurgia ortopedica maggiore in elezione rientri almeno nel <i>range</i> di normalità secondo i criteri OMS precedentemente riportati [2C].	
<i>Terapia marziale per via orale</i>	
Si suggerisce il ricorso alla terapia marziale per via orale per il trattamento dell'anemia sideropenica pre-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva [2B].	
<i>Terapia marziale per via endovenosa</i>	
Si suggerisce il ricorso alla terapia marziale per via endovenosa per il trattamento dell'anemia sideropenica pre-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva [2A].	
<i>Periodo post-operatorio</i>	
Stimolazione dell'eritropoiesi	

Terapia marziale per via orale
Non si raccomanda la terapia marziale per via orale per il trattamento dell'anemia post-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore elettiva o in urgenza [1B].
Terapia marziale per via endovenosa
Si suggerisce il ricorso alla terapia marziale per via endovenosa per il trattamento dell'anemia post-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore elettiva [2C].
Gestione a breve termine del periodo peri-operatorio
Stimolazione dell'eritropoiesi
Terapia marziale
Per contenere il fabbisogno trasfusionale dei pazienti adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore elettiva e a rischio di sviluppare grave anemia nel periodo post-operatorio, si suggerisce la somministrazione a breve termine di ferro per via endovenosa [2B].
Dosaggio della terapia marziale
Ferro per via orale
Per il trattamento dell'anemia pre-operatoria si raccomanda una dose di 100 mg di ferro elementare/die per 2-6 settimane prima della procedura chirurgica [1C].
Ferro per via endovenosa
Si suggerisce di calcolare la dose di ferro per via endovenosa necessaria per ricostituire le scorte marziali con la formula di Ganzoni: "fabbisogno totale di ferro (mg) = [Hb desiderata – Hb attuale (mg/dL)] x peso (kg) x 0,24 + 500 mg (deposito di ferro per scorte)" [2C].
Si suggerisce di somministrare 200 mg di ferro elementare per via endovenosa per ogni 500 mL di perdita ematica [2C].
Sicurezza della terapia marziale per via endovenosa
Si suggerisce di evitare il trattamento con ferro per via endovenosa nei pazienti con infezioni acute [2C].
Si suggerisce di evitare la somministrazione di ferro per via endovenosa nei pazienti con valori di ferritina > 300-500 ng/mL e con saturazione della transferrina > 50% [2C].
Impiego dell'eritropoietina nel peri-operatorio
Si suggerisce la somministrazione di eritropoietina nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva e sottoposti a un programma di predeposito che preveda la donazione di almeno tre unità di sangue intero o per i quali non sia disponibile un programma di predeposito e sia prevista una perdita ematica superiore a 1.000 mL [2B].
Per evitare la "carezza funzionale" di ferro in corso di trattamento con eritropoietina, si suggerisce l'impiego di ferro per via endovenosa [2B].
Contenimento delle perdite ematiche
Periodo pre-operatorio
Predeposito
Nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva, si raccomanda di limitare la pratica del predeposito ai soggetti con fenotipo eritrocitario raro o con alloimmunizzazioni complesse, per i quali è impossibile reperire emocomponenti compatibili [1A].
Si raccomanda che l'intervallo tra la raccolta di un'unità autologa e la successiva non sia inferiore a 7 giorni e che, in ogni caso, l'ultima unità sia prelevata almeno 7 giorni prima dell'intervento [1C].
Identificare e gestire il rischio emorragico
Si raccomanda un'accurata anamnesi clinica personale e familiare orientata a rilevare un eventuale rischio emorragico, informazioni sulla terapia farmacologica in atto o sull'assunzione di prodotti da banco o di erboristeria, perché essa è ritenuta più indicativa del rischio di sanguinamento peri-operatorio rispetto alla valutazione isolata dei risultati dei test coagulativi dello screening pre-operatorio [1C].
Si suggerisce l'esecuzione di conta piastrinica, PT e aPTT prima di ogni intervento chirurgico o manovra invasiva che comporti un rischio emorragico [2C].
In presenza di anamnesi positiva per emorragia, si suggerisce di consultare un esperto di emostasi per l'eventuale esecuzione della diagnostica delle sindromi emorragiche [2C].
Contenimento del sanguinamento iatrogeno e pianificazione della procedura

<i>Gestione della terapia antiaggregante piastrinica</i>
Si suggerisce di non sospendere i farmaci antinfiammatori non steroidei COX-2 selettivi prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore [2B].
Si suggerisce di sospendere ibuprofene, diclofenac e indometacina prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore [2B].
Si raccomanda di non sospendere la monoterapia con ASA, se assunta in prevenzione secondaria, prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore [1B].
Poichè clopidogrel e prasugrel sono responsabili di sanguinamento peri-operatorio, in caso di aumentato rischio emorragico, nel pre-operatorio si raccomanda di sospenderli 5 e 7 giorni prima dell'intervento, rispettivamente [1C].
Nel pre-operatorio si suggerisce di sospendere il ticagrelor 5 giorni prima dell'intervento [2C].
In caso di interventi chirurgici in urgenza o emergenza, si raccomanda che la decisione relativa alla prosecuzione del trattamento con agenti antiplastrinici nel periodo peri-operatorio sia frutto di una valutazione multidisciplinare [1C].
Si suggerisce di procedere all'intervento in urgenza o emergenza mantenendo la doppia antiaggregazione (ASA/clopidogrel; ASA/prasugrel; ASA/ticagrelor) o almeno la sola ASA, qualora il rischio emorragico sia elevato [2C].
Si raccomanda di non procedere a interventi di chirurgia ortopedica elettiva durante i primi tre mesi dall'impianto di <i>stent</i> metallico e durante i primi dodici mesi dall'impianto di <i>stent</i> medicato [1C].
<i>Gestione della terapia anticoagulante</i>
Nei pazienti a basso/medio rischio tromboembolico, si suggerisce di sospendere la terapia con AVK 5 giorni prima di interventi di chirurgia protesica elettiva e di impostare la <i>bridging therapy</i> (somministrando EBPM a dosaggio profilattico) secondo il seguente schema: ultima dose del farmaco al giorno – 5; prima dose sottocutanea di EBPM per una volta al giorno, a partire dal giorno – 4, se in trattamento con acenocumarolo, a partire dal giorno – 3 se, invece, in trattamento con warfarin [2C].
Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico (con FA e CHADS ₂ score > 2; con TEV ricorrente trattati per meno di 3 mesi; con sostituzioni valvolari meccaniche) si raccomanda la <i>bridging therapy</i> (somministrando EBPM a dosaggio terapeutico) secondo il seguente schema: ultima dose del farmaco al giorno – 5; prima dose sottocutanea di EBPM per due volte al giorno a partire dal giorno – 4, se in trattamento con acenocumarolo, a partire dal giorno – 3, se in trattamento con warfarin [1C].
Si suggerisce di somministrare l'ultima dose di EBPM 12 ore prima dell'intervento e/o della manovra invasiva, salvo quando sia utilizzato il dosaggio anticoagulante pieno, nel qual caso si suggerisce un intervallo di 24 ore [2C].
<i>I nuovi anticoagulanti orali</i>
Si suggerisce di non sospendere i NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) e di procedere all'intervento chirurgico dopo 12-24 ore (a seconda che il farmaco sia somministrato, rispettivamente, due o una volta/die) dall'ultima assunzione in caso di: chirurgia dermatologica, procedure odontoiatriche, gastroscopia e colonscopia (senza biopsie), interventi di oculistica (specie della camera anteriore, come la cataratta) e interventi che comportino un rischio emorragico clinicamente non importante (tabella II in appendice) [2C].
Si suggerisce di sospendere i NAO 24 ore prima di procedure chirurgiche in elezione che comportino un basso rischio emorragico, in pazienti con normale funzione renale [<i>clearance</i> della creatinina (ClCr) ≥ 80 mL/minuto] [2C].
Si suggerisce di sospendere i NAO 48 ore prima di procedure chirurgiche in elezione che comportino un alto rischio emorragico, in pazienti con normale funzione renale (ClCr ≥ 80 mL/minuto) [2C].
Si suggerisce di sospendere rivaroxaban e apixaban 36 e 48 ore prima di interventi chirurgici, rispettivamente, a basso e alto rischio emorragico, in pazienti con ClCr compresa tra 15-30 mL/minuto; di sospendere dabigatran, in caso di interventi chirurgici a basso o alto rischio emorragico, 36 e 72 ore prima, rispettivamente, in pazienti con ClCr compresa tra 50-80 mL/minuto; di sospendere dabigatran, in caso di interventi chirurgici a basso o alto rischio emorragico, 48 e 96 ore prima, rispettivamente, in pazienti con ClCr compresa tra 30-50 mL/minuto [2C].
<i>Nuovi anticoagulanti orali e test di laboratorio</i>
Non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza per l'impiego di test di laboratorio nella valutazione pre-operatoria dell'effetto anticoagulante dei NAO.
<i>Gestione del paziente con comorbidità associate ad alterazioni dell'emostasi</i>
Si suggerisce che la terapia per i pazienti con alterazioni dell'emostasi associate a malattie sistemiche, metaboliche o endocrine, sia stabilita attraverso una consulenza con un esperto di emostasi e trombosi

[2C].
Si suggerisce di non sospendere routinariamente il trattamento con SSRi in caso di intervento chirurgico [2B] .
Quando i farmaci SSRi sono usati in associazione ad agenti antiplastrinici, si suggerisce una valutazione individuale per definire la strategia da adottare prima dell'intervento chirurgico [2C] .
In caso di intervento chirurgico, si suggerisce di considerare la sospensione della terapia con acido valproico, con una scelta su base individuale e previa consulenza specialistica, in quanto esso può favorire il sanguinamento [2C] .
Si raccomanda di non sospendere l'estratto di <i>ginkgo biloba</i> , in caso di interventi chirurgici [1B] .
<i>Gestione del paziente con disturbi emorragici congeniti</i>
<i>Difetti dell'emostasi primaria</i>
Si raccomanda che il paziente con MvW sia gestito nel pre-operatorio in collaborazione con un esperto di emostasi e trombosi [1C] .
Nei pazienti con MvW si raccomanda l'uso di criteri per la definizione e la valutazione del rischio emorragico [1C] .
Nei pazienti con MvW, in caso di chirurgia minore e previsione di lievi manifestazioni emorragiche, si raccomanda l'impiego di desmopressina, dopo <i>trial testing</i> e a dosaggi esplicitati da specifiche LG (0,3 µg/kg diluita in 50 mL di soluzione salina e infusa lentamente, in oltre 30 minuti) [1C] .
Nei pazienti con MvW, in caso di chirurgia maggiore e previsione di emorragia rilevante, si raccomanda terapia sostitutiva con FvW plasmaderivato o FVIII ricco di FvW, impiegando regimi di trattamento esplicitati da specifiche LG [1C] .
Nei pazienti con MvW, in caso di chirurgia maggiore, si suggerisce l'uso di antifibrinolitici, come adiuvante a trattamenti più specifici, e l'impiego di trasfusioni piastriniche, solo in caso di fallimento di altre terapie [2C] .
Nei pazienti con difetti dell'emostasi primaria, non si può raccomandare l'impiego dei test di valutazione della funzionalità piastrinica mediante PFA 100/200, per la scarsa sensibilità dei test e la presenza di falsi positivi e falsi negativi.
Nei pazienti affetti da difetti ereditari della funzionalità piastrinica, si suggerisce l'impiego della desmopressina, per la prevenzione e il controllo dell'emorragia, e l'uso di TXA, come adiuvante [2C] .
Si raccomanda di considerare l'impiego del rFVIIa nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann da sottoporre a interventi chirurgici [1C] .
Nella chirurgia maggiore in elezione in pazienti con tromboastenia di Glanzmann o sindrome di Bernard-Soulier, si suggerisce il ricorso alla trasfusione di concentrati piastrinici quando altre opzioni terapeutiche, compreso il rFVIIa, non garantiscono efficacia terapeutica [2C] .
Si suggerisce di somministrare le prime dosi di piastrine immediatamente prima dell'intervento e ulteriori dosi successivamente, in base alle necessità cliniche [2C] .
Si raccomanda di non ricorrere alle trasfusioni piastriniche in modo routinario nei pazienti affetti da disturbi ereditari piastrinici [1C] .
Nei pazienti con piastrinopenie ereditarie non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza in merito alla soglia da adottare nel peri-operatorio per la terapia trasfusionale profilattica con concentrati piastrinici.
<i>Difetti dell'emostasi correlati a carenza di fattori della coagulazione</i>
Per la gestione dei pazienti emofilici o affetti da altre coagulopatie congenite si raccomanda/suggerisce quanto segue.
Si raccomanda la collaborazione con l'esperto di emostasi e trombosi di riferimento per la programmazione dell'intervento chirurgico [1C] .
Si raccomanda adeguata terapia sostitutiva nel peri-operatorio [1C] .
Si suggerisce , quando i pazienti siano candidati a interventi di chirurgia elettiva, di attenersi alle LG pubblicate per attuare la terapia sostitutiva (<i>target</i> del fattore carente e durata del trattamento) [2C] .
Per la terapia sostitutiva nel periodo peri-operatorio, si raccomanda l'impiego sia dei concentrati ricombinanti sia dei plasmaderivati [1C] .
In presenza di inibitore, si suggerisce il trattamento con rFVIIa o concentrati di complesso protrombinico (CCP) attivato (FEIBA) [2C] .
Per la gestione dei pazienti emofilici da sottoporre a interventi di chirurgia maggiore, si suggerisce la tromboprofilassi individualizzata nel peri-operatorio [2C] .
Nel deficit congenito di FVII, come alternativa al rFVIIa, si suggerisce l'impiego di concentrato plasmaderivato di FVII al dosaggio di 10-40 UI/kg [2C] .

Nei pazienti con deficit congenito di FVII candidati a interventi di chirurgia maggiore, si suggerisce l'impiego di una dose di rFVIIa pari a 15-30 µg/kg ogni 4-6 ore, generalmente per un minimo di tre dosi [2B].
Nei pazienti con altri deficit rari dei fattori della coagulazione non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza per l'impiego nel peri-operatorio di rFVIIa, desmopressina o TXA.
Gestione del paziente con piastrinopenia acquisita
Nei pazienti con piastrinopenie acquisite, per ridurre il rischio di sanguinamento correlato a interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive, si suggerisce una soglia di 50×10^9 piastrine/µL per la terapia trasfusionale profilattica con concentrati piastrinici [2C].
Si suggerisce di somministrare le prime dosi di piastrine immediatamente prima dell'intervento e ulteriori dosi successivamente, in base delle necessità cliniche [2C].
Periodo intra-operatorio
Tecniche di autotrasfusione
Emodiluizione acuta normovolemica
Non si raccomanda l'impiego routinario dell'EAN come tecnica (singola) di contenimento del fabbisogno trasfusionale allogenico [1A].
Recupero intra-operatorio
Si raccomanda il ricorso al RIO negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore, anche sulla colonna vertebrale, solo nel caso in cui si prevedano perdite ematiche di almeno 1.000 mL o comunque $\geq$ al 20% della volemia del paziente nonostante l'adozione di strategie multimodali , che includano il ricorso integrato ad altre tecniche di risparmio del sangue (farmacologiche, chirurgiche e anestesologiche), e tenendo conto sia delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) sia dell'esperienza del <i>team</i> chirurgico e anestesologico [1B].
Tecniche chirurgiche di risparmio del sangue
Allo scopo di contenere in modo efficace il sanguinamento intra-operatorio durante le procedure di chirurgia protesica elettiva, si suggerisce l'utilizzo di combinazioni (ritenute appropriate per l'effetto sinergico sulla riduzione della perdita ematica anche in base all'esperienza dell' <i>equipe</i> chirurgica) di tecniche e strumentazione chirurgica finalizzate a contenere il traumatismo di tessuti e vasi e a favorire l'emostasi locale, anche mediante la somministrazione locale di farmaci ad azione vasocostrittiva [2C].
A causa delle possibili complicanze nel post-operatorio e del controverso effetto sulla riduzione del fabbisogno trasfusionale, non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza in merito all'impiego routinario del <i>tourniquet</i> quale tecnica di risparmio del sangue in chirurgia protesica elettiva.
Liquidi di infusione
Per la correzione dell'ipovolemia secondaria a emorragia, quale alternativa farmacologica per migliorare il trasporto di ossigeno, si raccomanda di impiegare le soluzioni di cristalloidi e i collodi non proteici come trattamento di prima scelta, utilizzando l'albumina al 5% come seconda scelta, quando le soluzioni di cristalloidi e i collodi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i collodi non proteici siano controindicati [1A].
Si raccomanda di non utilizzare le soluzioni di amido idrossietilico per la correzione dell'ipovolemia acuta nei pazienti emorragici a causa dell'aumento del rischio di mortalità e di insufficienza renale [1B].
Si raccomanda di non impiegare le soluzioni di amido idrossietilico ad alto peso molecolare allo scopo di evitare alterazioni dell'emostasi caratterizzate da ridotta funzionalità piastrinica [1B].
Pazienti con sanguinamento modesto
Nei pazienti con sanguinamento modesto, allo scopo di contenere il supporto trasfusionale, si raccomanda il reintegro iniziale della volemia mediante soluzioni di cristalloidi o collodi non proteici [1C].
Pazienti con sanguinamento grave
Nei pazienti con sanguinamento grave, allo scopo di contenere il supporto trasfusionale, si raccomanda il reintegro iniziale della volemia mediante soluzioni di cristalloidi o collodi non proteici [1C].
Pazienti con sanguinamento critico*
Nei pazienti con sanguinamento critico, allo scopo di contenere il supporto trasfusionale, si suggerisce

il reintegro iniziale della volemia mediante soluzioni di cristalloidi o colloidali non proteici, seguito da terapia trasfusionale con emocomponenti e, se necessario, con medicinali plasmaderivati [2B].
Agenti emostatici per uso topico
Si suggerisce di impiegare la CDF per favorire l'emostasi locale e come possibile approccio complementare per contenere il consumo intra-operatorio di sangue, sulla base di protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla), del tipo di intervento, dell'esperienza del <i>team</i> chirurgico e anestesilogico, nonché della possibilità di integrare l'impiego di questo emocomponente con altre strategie di risparmio del sangue, tenendo conto del rapporto costo-efficacia [2B].
Non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza in merito all'impiego routinario in chirurgia ortopedica elettiva dei dispositivi medici ad azione emostatica per uso topico.
Tecniche anestesilogiche di risparmio del sangue
Si suggerisce l'impiego di tecniche di anestesia loco-regionale, sulla base dell'esperienza del <i>team</i> anestesilogico, allo scopo di contribuire al contenimento delle perdite ematiche intra-operatorie [2C].
Si raccomanda di prevenire e trattare l'ipotermia, mediante il preriscaldamento delle soluzioni infusionali e il riscaldamento del paziente, allo scopo di contenere il sanguinamento intra-operatorio, oltre che per evidenti ragioni di <i>comfort</i> [1C].
Tecniche farmacologiche e agenti emostatici**
Si suggerisce la somministrazione endovenosa di TXA nella chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio (nonché nella grande chirurgia della colonna vertebrale) [2A].
Poiché sono descritti casi di induzione di una condizione di ipercoagulabilità in alcune categorie di pazienti (anamnesi positiva per pregressi eventi tromboembolici, età maggiore di 60 anni, sesso femminile, chirurgia traumatologica di anca, chirurgia oncologica) si suggerisce un'attenta analisi dei rischi e dei benefici prima di impiegare il TXA [2C].
Si suggerisce l'impiego di TXA per via topica, anche in combinazione con la via endovenosa, nei pazienti candidati a chirurgia protesica elettiva di anca o di ginocchio [2B].
Si suggerisce l'impiego di TXA solamente per via topica nei pazienti candidati a chirurgia protesica elettiva di anca o di ginocchio che presentino fattori di rischio per ipercoagulabilità all'anamnesi pre-operatoria [2B].
Diagnostica point-of-care
Si raccomanda l'acquisizione e l'impiego di strumenti POC che misurano la concentrazione di Hb e l'ematocrito senza necessità di una diluizione del sangue intero in fase pre-analitica [1C].
Si suggerisce l'impiego degli strumenti POC per il monitoraggio globale dell'emostasi (TEG e ROTEM) allo scopo di guidare la terapia sostitutiva dei fattori della coagulazione e di contenere il supporto trasfusionale con emocomponenti negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore elettiva a elevato potenziale emorragico o in presenza di sanguinamenti maggiori [2A].
Si suggerisce la determinazione pre-operatoria della concentrazione del fibrinogeno plasmatico secondo il metodo di Clauss [2C].
In presenza di sanguinamento massivo in atto in corso di chirurgia ortopedica maggiore elettiva e in associazione alla correzione della causa scatenante, si suggerisce di trattare l'ipofibrinogenemia grave (< 1 g/L) e persistente nonostante la terapia con plasma fresco congelato, con concentrato di fibrinogeno (o, se non disponibile, con crioprecipitato) [2C].
Nelle medesime condizioni e in corso di trasfusione massiva, si suggerisce inoltre di considerare il trattamento con fibrinogeno quando i suoi livelli sono < 1,5 g/L, per impedire che esso si riduca sotto 1 g/L, soglia critica per l'emostasi [2C].
Si suggerisce di privilegiare la somministrazione di fibrinogeno rispetto a quella di plasma fresco congelato (o di crioprecipitato) in presenza di controindicazione al sovraccarico di volume [2C].
Si suggerisce di somministrare una dose iniziale di 25-50 mg/kg di concentrato di fibrinogeno [2C].
Si suggerisce la somministrazione <i>off-label</i> di rFVIIa (90 µg/kg) per la terapia dell'emorragia non controllata dal trattamento convenzionale, chirurgico o radiologico, e/o in caso di fallimento della terapia emostatica [2C].
Periodo post-operatorio
Tecniche di autotrasfusione
Recupero post-operatorio
Si raccomanda l'impiego del recupero post-operatorio nella chirurgia ortopedica maggiore elettiva (artroprotesi dell'anca, del ginocchio, interventi sulla colonna vertebrale) solo nel caso in cui si prevedano, nella fase post-operatoria, perdite ematiche ≥ al 10% della volemia del paziente nonostante

L'adozione di strategie multimodali, che includano il ricorso integrato ad altre tecniche di risparmio del sangue (farmacologiche, chirurgiche e anestesologiche), tenendo anche conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) [1B].
Si suggerisce di privilegiare l'uso del sangue "lavato" (sia in ambito ortopedico sia negli eventuali ulteriori ambiti di utilizzo) [2B].
In caso di utilizzo di sistemi "non wash" si suggerisce di determinare la concentrazione dell'emoglobina libera prima di reinfondere il sangue "non lavato", allo scopo di verificare che il grado di emolisi sia inferiore allo 0,8% della massa dei globuli rossi contenuti nel prodotto trasfuso al paziente [2C].
Controllo della temperatura corporea e prevenzione delle ulcere da stress
Si raccomanda il controllo della temperatura corporea anche nel periodo post-operatorio implementando le strategie atte a prevenire l'ipotermia [1C].
Si suggerisce di non somministrare la terapia profilattica delle ulcere da stress del tratto gastrointestinale. Tale suggerimento non si applica a pazienti degenti nelle unità di terapia intensiva e a quelli già affetti da patologie locali che abbiano un'indicazione specifica alla stessa [2C].
Attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio
Monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio
Nel post-operatorio, si raccomanda di ristabilire la terapia antiplateletica prima possibile, per prevenire l'attivazione piastrinica e le possibili complicanze trombotiche [1C].
Si suggerisce che la prima dose post-operatoria di clopidogrel o prasugrel sia somministrata non oltre 24 ore dalla fine dell'intervento [2C].
Si suggerisce, inoltre, che questa prima dose non sia una dose di carico [2C].
In presenza di emorragia (intra-) o post-operatoria, chiaramente correlata all'assunzione di agenti antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, prasugrel) si suggerisce la trasfusione di piastrine [2C].
Si raccomanda di trattare l'emorragia associata alla somministrazione endovenosa di ENF con solfato di protamina per via endovenosa alla dose di 1 mg per 100 UI di ENF somministrata nelle 2-3 ore precedenti [1A].
Si suggerisce di trattare l'emorragia associata alla somministrazione sottocutanea di ENF e non responsiva al solfato di protamina per via endovenosa (1 mg per 100 UI di ENF) con infusione continua per via endovenosa di solfato di protamina a dosaggio guidato dall'aPTT [2C].
Si suggerisce di trattare l'emorragia associata alla somministrazione sottocutanea di EBPM con solfato di protamina per via endovenosa alla dose di 1 mg per 100 unità anti-FXa di EBPM somministrate [2C].
In caso di mancata risposta, si suggerisce di somministrare una seconda dose di solfato di protamina (0,5 mg per 100 unità anti-FXa di EBPM somministrate) [2C].
Si suggerisce di trattare l'emorragia correlata alla somministrazione sottocutanea di fondaparinux con rFVIIa (trattamento <i>off-label</i>) [2C].
Nei pazienti in trattamento anticoagulante orale con AVK, da sottoporre a interventi chirurgici in urgenza o che presentino complicanze emorragiche nel post-operatorio, si raccomanda di sospendere immediatamente la terapia anticoagulante, somministrare al più presto 10-20 mg di vitamina K1 per via endovenosa lenta (15-30 minuti) e infondere CCP lentamente al seguente dosaggio: 20 UI/kg, se INR < 2; 30 UI/kg, se INR compreso fra 2 e 3,9; 40 UI/kg, se INR compreso tra 4 e 5,9; 60 UI/kg, se INR > 6 [1B].
Non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza per l'impiego di test di laboratorio nella valutazione post-operatoria dell'effetto anticoagulante dei NAO.
Nei pazienti in trattamento, o sospettati di essere in trattamento, con agenti anti-FXa orali come rivaroxaban e apixaban, si suggerisce di valutare l'attività anti-FXa, ove tale test sia disponibile [2C].
In presenza di emorragia importante, si suggerisce di neutralizzare l'effetto di rivaroxaban e apixaban con alte dosi di CCP (25-50 UI/kg) o, in alternativa, con CCP attivato (50 U/kg, ripetibili) o rFVIIa (90 µg/kg) [2C].
In presenza di emorragia importante in pazienti trattati per os con inibitori diretti della trombina, come il dabigatran, si suggerisce di somministrare alte dosi di CCP (25-50 UI/kg) o, in alternativa, CCP attivato (50 U/kg, ripetibili) o rFVIIa (90 µg/kg) [2B].
Nei pazienti affetti da difetti ereditari della funzionalità piastrinica, si suggerisce l'impiego della desmopressina, per la prevenzione e il controllo dell'emorragia nel post-operatorio, e l'uso di TXA, come adiuvante [2C].
Si raccomanda l'impiego del rFVIIa nel trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da

tromboastenia di Glazmann [1C].
In pazienti con disfunzione piastrinica, se la conta piastrinica è compresa tra 50 e 100 x 10 ⁹ /L, si suggerisce di prendere in considerazione la trasfusione di concentrati piastrinici, se esiste un elevato rischio emorragico o il rischio di sanguinamento in sedi critiche quali occhio e tessuto cerebrale [2C].
Nel caso di deficit funzionali piastrinici congeniti, si suggerisce di prendere in considerazione la trasfusione di concentrati piastrinici, indipendentemente dalla conta delle piastrine, in presenza di emorragia peri-operatoria non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie [2C].
Si raccomanda che il paziente con MvW sia gestito nel post-operatorio in collaborazione con un esperto di emostasi e trombosi [1C].
In presenza di lievi manifestazioni emorragiche nel post-operatorio, nei pazienti con MvW si raccomanda l'impiego di desmopressina, dopo <i>trial testing</i> e a dosaggi esplicitati da specifiche LG (0,3 µg/kg, diluita in 50 mL di soluzione salina e infusa lentamente, in oltre 30 minuti) [1C].
In presenza di gravi manifestazioni emorragiche nel post-operatorio, nei pazienti con MvW si raccomanda terapia sostitutiva con FvW plasmaderivato o FVIII ricco di FvW, con regimi di trattamento esplicitati da specifiche LG [1C].
Nel post-operatorio, nei pazienti con MvW sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, si suggerisce l'uso di antifibrinolitici, come adiuvante a trattamenti più specifici, e l'impiego di trasfusioni piastriniche, solo in caso di fallimento di altre terapie [2C].
Nel post-operatorio, per la gestione dei pazienti emofilici o affetti da altre coagulopatie congenite si raccomanda la collaborazione con l'esperto di emostasi e trombosi di riferimento [1C].
Nei pazienti emofilici sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, si suggerisce la tromboprofilassi individualizzata nel post-operatorio [2C].
Per i pazienti affetti da carenza di FVIII (EA) o FIX (EB) senza inibitori le raccomandazioni nel post-operatorio sono quelle riportate di seguito. Si raccomanda di effettuare un'adeguata terapia sostitutiva [1C].
Si suggerisce di attenersi alle LG pubblicate per attuare la terapia sostitutiva (<i>target</i> del fattore carente e durata del trattamento) [2C].
Per la terapia sostitutiva nel periodo post-operatorio, si raccomanda l'impiego sia dei concentrati ricombinanti sia dei plasmaderivati [1C].
In presenza di inibitore, si suggerisce il trattamento con rFVIIa o CCP attivato (FEIBA) [2C].
Nel post-operatorio, nei pazienti con deficit congenito di FVII, come alternativa al rFVIIa, si suggerisce l'impiego di concentrato plasmatico di FVII al dosaggio di 10-40 UI/kg [2C].
Nel post-operatorio dei pazienti con deficit congenito di FVII sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, si suggerisce l'impiego di una dose di rFVIIa pari a 15-30 µg/kg ogni 4-6 ore, generalmente per un minimo di tre dosi [2B].
Nei pazienti con altri deficit rari dei fattori della coagulazione non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza per l'impiego nel peri-operatorio di rFVIIa, desmopressina o TXA.
Gestione del paziente con piastrinopenia acquisita
Si suggerisce che la decisione di trasfondere concentrati piastrinici nel post-operatorio si basi non esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma anche sulla valutazione clinica del paziente (in particolare: presenza di temperatura corporea > 38,5 °C, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici) [2C].
Nel paziente chirurgico che nel post-operatorio ha normale funzionalità piastrinica, e nel quale la trasfusione di piastrine è raramente indicata se la conta piastrinica è superiore a 100 x 10 ⁹ /L, si suggerisce , invece, di prenderla in considerazione quando la conta è inferiore a 50 x 10 ⁹ /L ed è presente un sanguinamento eccessivo [2C].
Nel caso di valori intermedi (conta piastrinica tra 50 e 100 x 10 ⁹ /L) si suggerisce di prendere in considerazione la trasfusione di piastrine in situazioni specifiche quali la disfunzione piastrinica secondaria o il rischio di sanguinamento in sedi critiche, come occhio e tessuto cerebrale [2C].
Nel caso di deficit funzionali piastrinici acquisiti (ad esempio: farmaci antiaggreganti, <i>by-pass</i> cardiopolmonare) si suggerisce di ricorrere alla trasfusione piastrinica, indipendentemente dalla conta, in presenza di emorragia peri-operatoria non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie [2C].
Nella coagulazione intravascolare disseminata acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, si suggerisce di mantenere la conta piastrinica intorno a 50 x 10 ⁹ /L [2C].

Nei pazienti con coagulazione intravascolare disseminata, in assenza di sanguinamento, si suggerisce la trasfusione profilattica di concentrati piastrinici nei casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongano per un'elevata probabilità di sanguinamento [2C].
Si suggerisce di non ricorrere routinariamente alla trasfusione profilattica di piastrine quando la piastrinopenia è dovuta a un'aumentata distruzione piastrinica (piastrinopenia epatario-indotta, piastrinopenia autoimmune, porpora trombotica trombocitopenica) perché in questi casi essa è inefficace [2C].
Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20 \times 10^9/L$), senza emorragia in atto, per ridurre il rischio emorragico, si suggerisce di incrementare l'ematocrito fino a circa il 30% [2B].
Ottimizzazione della tolleranza all'anemia
Periodo pre-operatorio
Valutare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia e i fattori di rischio
In tutti i pazienti potenzialmente a rischio per anemia acuta peri-operatoria, si raccomanda , in sede di valutazione pre-operatoria, l'esecuzione di uno studio della riserva funzionale cardio-respiratoria, seguendo specifici percorsi diagnostici e <i>flow-chart</i> sulla base delle migliori indicazioni attuali periodicamente aggiornate [1C].
Adozione di soglie trasfusionali restrittive
Si raccomanda l'adozione di una soglia trasfusionale restrittiva (Hb 70-80 g/L) in tutti i pazienti ospedalizzati e clinicamente stabili [1A].
Nei pazienti ospedalizzati con precedenti patologie cardiovascolari, si suggerisce l'adozione di una soglia trasfusionale restrittiva [2B].
Si suggerisce di prendere in considerazione la terapia trasfusionale nei pazienti ospedalizzati con precedenti patologie cardiovascolari se sintomatici o con Hb ≤ 80 g/L [2B].
Nei pazienti con sindrome coronarica acuta ospedalizzati ed emodinamicamente stabili si suggerisce un'attenta e adeguata valutazione clinica finalizzata ad adottare una soglia trasfusionale personalizzata [2C].
Periodo intra-operatorio
Ottimizzare la gittata cardiaca. Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione
Si raccomanda una pronta e tempestiva gestione intra-operatoria dell'emodinamica secondo i principi della GDT [1B].
Si raccomanda di evitare l'ipervolemia e l'ipovolemia [1B].
Al fine di guidare la fluidoterapia, si raccomanda di preferire sistemi di monitoraggio di flusso [1B].
In caso di anemia acuta intra-operatoria in pazienti in anestesia generale e ventilazione meccanica, si suggerisce una ventilazione polmonare in iperossia ($FiO_2 = 1$). Tale tecnica, specie se usata in combinazione con un'emodiluizione normovolemica può rivelarsi utile, almeno per consentire la migliore disponibilità di ossigeno tissutale fino al controllo del sanguinamento [2C].
Periodo post-operatorio
Ottimizzare la tolleranza all'anemia. Massimizzare l'apporto di ossigeno. Minimizzare il consumo di ossigeno
Nel caso di pazienti con una riserva fisiologica ridotta, che causi una possibile riduzione peri-operatoria della tolleranza all'anemia, si raccomanda di programmare un'osservazione post-operatoria per un congruo periodo (la cui durata varia a giudizio dei curanti) in ambienti a intensità di cura variabile secondo il grado di impegno del paziente. Presso tali strutture sarà possibile monitorizzare, ed eventualmente supportare, le variabili fisiologiche coinvolte nel processo di adattamento all'anemia [1C].
Al fine di ottimizzare il trattamento antalgico, si raccomanda una periodica valutazione del livello del dolore post-operatorio (a riposo e non), utilizzando una delle scale internazionali: NRS, VAS e VRS. Tale dato deve essere registrato nella documentazione clinica del paziente [1A].
Data la sua migliore efficacia rispetto all'uso di oppiacei sistemici, si raccomanda il ricorso a tecniche di analgesia epidurale [1A].
Nella chirurgia degli arti, si raccomanda l'impiego di tecniche di blocco continuo dei nervi periferici [1A].

Legenda:

PBM: *Patient Blood Management*.

Hb: emoglobina.

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità.

PT: tempo di protrombina.

aPTT: tempo di protrombina parziale attivato.

COX-2: ciclossigenasi 2.

ASA: aspirina.

AVK: farmaci antagonisti della vitamina K.

EBPM: eparina a basso peso molecolare.

FA: fibrillazione atriale.

CHADS₂: Congestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥ 75 years, **D**iabetes mellitus, prior **S**troke or transient ischemic attack or thromboembolism.

TEV: tromboembolismo venoso.

NAO: nuovi anticoagulanti orali.

ClCr: *clearance* della creatinina.

SSRi: inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina.

MvW: malattia di von Willebrand.

FvW: fattore von Willebrand.

FVIII: fattore VIII.

LG: linee guida.

TXA: acido tranexamico.

rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante.

CCP: concentrato/i di complesso protrombinico.

FVII: fattore VII.

EAN: emodiluizione acuta normovolemica.

RIO: recupero intra-operatorio.

CDF: colla di fibrina.

POC: *point-of-care*.

TEG: tromboelastografo.

ROTEM: tromboelastometro.

ENF: eparina non frazionata.

FXa: fattore X attivato.

INR: *International Normalized Ratio*.

EA: emofilia A.

FIX: fattore IX.

EB: emofilia B.

GDT: *goal directed therapy*.

FiO₂: frazione inspiratoria di ossigeno

NRS: *Numeric Rating Scale*.

VAS: *Visual Analogical Scale*.

VRS: *Verbal Rating Scale*.

*: Per la raccomandazione sull'impiego della diagnostica POC si rimanda alla sezione specifica.

** : Per le raccomandazioni specifiche sull'impiego del fibrinogeno e del rFVIIa si rimanda alla sezione sulla diagnostica POC; per le raccomandazioni specifiche sull'impiego dei CCP si rimanda alla successiva sezione su monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio.