

DOCUMENTO

Doc. 25

MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE

REVISIONI DOCUMENTO		DESCRIZIONE DELLE MODIFICHE ALLA VERSIONE PRECEDENTE
REV. N°	DATA	
1	02/03/2011	Adeguamento alle linee guida del CNS
2	02/05/2012	Adeguamento alle linee guida del CNS
3	02/06/2016	Adeguamento al D.M. 02/11/2015 (G.U. n.300 S.O. n.69 del 28/12/2015).
4	26/04/2018	Trasferimento nuovi locali.
5	20/12/2019	Raccomandazione n.5 Aggiornamento Ministero della Salute

FASI	FUNZIONE	NOME	DATA	FIRMA
REDAZIONE	Direttore f.f U.O.C	Dr.ssa G. Talarico	20/12/2019	
	RSQ	Dr.ssa A. Nisticò		
VERIFICA	RSQ	Dr.ssa A. Nisticò	23/12/2019	
APPROVAZIONE	Direttore f.f U.O.C.	Dr.ssa G. Talarico	27/12/2019	

SOMMARIO

INTRODUZIONE

1. SCOPO	<i>pag 3</i>
2. CAMPO DI APPLICAZIONE	<i>pag 3</i>
3. RICHIESTA DETERMINAZIONE GRUPPO SANGUIGNO, TEST DI COOMBS INDIRETTO, TEST DI COOMBS DIRETTO E DI EMOCOMPONENTI	<i>pag 4</i>
4. ASSEGNAZIONE DEGLI EMOCOMPONENTI E INDAGINI PRE-TRASFUSIONALI	<i>pag 8</i>
5. CONSEGNA DELLE UNITA'	<i>pag 8</i>
6. TRASPORTO UNITA'	<i>pag 9</i>
7. CORRETTA MODALITA' DI TRASFUSIONE	<i>pag 9</i>
8. SORVEGLIANZA DURANTE LA TRASFUSIONE	<i>pag 10</i>
9. RESTITUZIONE DELLE UNITA'	<i>pag 11</i>
10. COMPLICANZE TRASFUSIONALI	<i>pag 11</i>
11. VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA TRASFUSIONALE	<i>pag 14</i>
12. IL BUON USO DEL SANGUE	<i>pag 14</i>
13. RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI PLASMADERIVATI	<i>pag 14</i>
14. LE INDICAZIONI ALLA DONAZIONE DI SANGUE AUTOLOGO (PREDEPOSITO) E NUOVE STRATEGIE PER RIDURRE IL RICORSO A TRASFUSIONI OMOLOGHE	<i>pag 36</i>
15. RACCOMANDAZIONI PER LE PROCEDURE DI AFERESI TERAPEUTICA	<i>pag 37</i>
16. ALLEGATI	<i>pag 37</i>
17. RIFERIMENTI	<i>pag 41</i>
18. LISTA DI DISTRIBUZIONE	<i>pag 41</i>

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 3 di 42
---	---	--

INTRODUZIONE

La trasfusione di sangue è una procedura terapeutica complessa che comporta, da parte dei medici che la attuano, una precisa e aggiornata conoscenza delle indicazioni e dei rischi, tanto che *"la mancanza di una precisa e inconfutabile indicazione alla trasfusione, ne costituisce già una controindicazione"*.

Agli specialisti di Medicina Trasfusionale compete il ruolo di confrontarsi su indicazioni, complicanze e soluzioni di eventuali problematiche connesse alla terapia trasfusionale, ed è pertanto tenuto a valutare l'appropriatezza clinica delle richieste trasfusionali.

Negli ultimi venticinque anni l'evoluzione delle procedure terapeutiche ha portato ad un uso più selettivo del sangue e dei suoi componenti rispondendo in maniera più adeguata alle indicazioni cliniche.

Due sono i principali motivi che hanno contribuito alla moderna impostazione della terapia trasfusionale:

- 1) i progressi tecnologici che consentono oggi una adeguata separazione dei singoli componenti cellulari e plasma in preparazioni sufficientemente purificate per scopi clinici;
- 2) la migliore conoscenza delle complicanze da trasfusione correlate non solo ai rischi infettivi, ma anche alla immunodepressione, al sovraccarico marziale, all'immunizzazione verso antigeni eritrocitari, leucocitari, piastrinici, all'intolleranza verso proteine plasmatiche.

Per una corretta pratica trasfusionale è necessario ricordare alcune nozioni sulla raccolta, conservazione, lavorazione del sangue; questa conoscenza è alla base del buon uso degli emocomponenti:

- nella donazione "standard" di sangue intero il sangue viene raccolto in un sistema di sacche PHT-DEHP sterili, che vengono centrifugate a $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ permettendo la separazione in emazie filtrate, plasma e buffy-coat;
- nelle procedure di aferesi vengono selettivamente raccolti i singoli componenti del sangue: plasma, piastrine ed emazie concentrate.
- mediante procedure dette "multicomponent" si raccolgono da un unico donatore più componenti del sangue: eritrociti + piastrine, oppure plasma + piastrine oppure piastrine + piastrine.

Tutti gli emocomponenti sono preparati, conservati e forniti direttamente dal Servizio Trasfusionale; la maggior parte del plasma ottenuto per separazione dal sangue intero e il plasma raccolto con i separatori cellulari è destinata alla produzione industriale di frazioni plasmatiche come l'albumina, i fattori della coagulazione, le immunoglobuline (emoderivati).

Il presente Manuale, adeguato al D.M. 2 Novembre 2015, fa riferimento alle attuali Linee Guida in materia Trasfusionale che devono dettare i comportamenti nell'ambito di sicurezza e appropriatezza della terapia trasfusionale. Tali Raccomandazioni sono rappresentate da: Standard di Medicina Trasfusionale 2017 ; Linee Guida OMS Acido Tranexanico 2017 (WHO Recommendation on tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage); Raccomandazioni SIMTI per la terapia trasfusionale in Neonatologia 2014; Raccomandazioni per l'implementazione del programma di PATIENT BLOOD MANAGEMENT 2015; Raccomandazioni per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO (Racc. 5 marzo 2008),

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 4 di 42
---	---	--

Decalogo ABO del CNS e dall'Aggiornamento della raccomandazione n.5 per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO

Si raccomanda a tutti gli operatori coinvolti nel processo trasfusionale (Operatori del SIMT, Medico Richiedente, Medico Trasfusore, Infermieri Professionali) la loro consultazione sul sito per una maggiore aderenza nella pratica quotidiana.

1. SCOPO

Scopo di questo manuale è migliorare la gestione degli emocomponenti al fine di riserbarne l'utilizzo a quelle situazioni cliniche in cui gli emocomponenti siano effettivamente necessari ed il rischio giustificato dal miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica in tutte le UU.OO dell'A.O.P.C. e alle strutture convenzionate afferenti al SIMT.

Tabella I: Erogazioni, servizi e prodotti

Tipologia prestazione	Orario di accettazione	Tempistica
- Gruppo ABO/Rh - Fenotipo Rh - Test di Coombs Indiretto - Test di Coombs Diretto - Gruppo ABO/Rh Neonato - Agglutinine Fredde - Isoagglutinine - Determinazione Antigeni vari	Routine : entro le ore 11:00 Urgenza: 24 ore su 24 Emergenza : 24 ore su 24	E' prevista la refertazione entro 6 ore per i prelievi interni e 24 ore per i prelievi esterni.
Richiesta emocomponenti Interventi programmati	Entro le ore 14 del giorno precedente	Per le ore 8:00 della data dell'intervento
Richiesta emocomponenti ordinaria/DH	Entro le ore 11	Entro 3 ore dall'arrivo della richiesta
Richiesta emocomponenti urgenti	24 ore su 24	Entro 1 ora dall'arrivo della richiesta
Richiesta emocomponenti urgentissima	24 ore su 24	La richiesta è evasa immediatamente

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 5 di 42
---	---	--

3. RICHIESTA DETERMINAZIONE GRUPPO SANGUIGNO, TEST DI COOMBS INDIRETTO, TEST DI COOMBS DIRETTO E DI EMOCOMPONENTI

Medici ed infermieri si trovano quotidianamente a gestire l'emotrasfusione in tutti i suoi aspetti. L'elemento che deve guidare le attività di queste due categorie di professionisti è la consapevolezza della grande responsabilità che si assumono di fronte al paziente e a se stessi.

È fondamentale che essi sappiano costantemente definire e rispettare i reciproci e diversificati ruoli professionali nell'esecuzione di un atto comparabile ad un trapianto d'organo, infatti la trasfusione di sangue è a tutti gli effetti un trapianto di tessuto emopoietico circolante.

Il medico ha la responsabilità della terapia trasfusionale e, prima di procedere alla richiesta di emocomponenti, deve provvedere a far leggere al paziente **"L'informativa per la trasfusione di sangue, Emocomponenti ed Emoderivati"** (Mod. 86) e ad ottenerne il **"Consenso Informato alla trasfusione di Emocomponenti ed Emoderivati"** (Mod. 50) scritto come specificato nell'Allegato VII DM del 02.11.2015.

In caso di minore, il consenso deve essere firmato da entrambi i genitori o da un tutore ; se i genitori rifiutano, il consenso va richiesto al giudice tutelare.

In caso di imminente pericolo di vita e di incoscienza del paziente, il medico può procedere a trasfusione di emocomponenti anche senza il consenso dello stesso.

"Il ricevente la trasfusione...(omissis)..., preventivamente informato che tali procedure possono non essere comunque esenti da rischio, è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso o dissenso". Vedi nota informativa.

3.1 PRELIEVO DEL CAMPIONE

I campioni di sangue destinati alla tipizzazione eritrocitaria, alla ricerca di anticorpi irregolari e all'esecuzione delle prove di compatibilità, devono essere raccolti in provette sterili contenente litio-eparina da 5/10ml, ognuna identificata in modo univoco con le generalità anagrafiche del paziente (cognome, nome e data di nascita), la data e l'ora del prelievo, il reparto di provenienza e la firma di chi ha effettuato il prelievo, tale procedura deve essere conclusa preferibilmente al letto del paziente.

L'identificazione del paziente deve essere fatta con un documento valido di identità e, dove possibile, procedere con l'**identificazione attiva** del paziente, al quale va richiesto di dichiarare, direttamente e senza suggerimenti (non chiedere mai "siete voi il signor...?"): cognome , nome, data di nascita.

Se paziente non cosciente: chiedere ad un parente l'identità del ricevente oppure domandare ad un altro membro del personale di verificare l'identità del paziente.

Le informazioni ottenute vanno comparate con i campioni e con le richieste prima di procedere al prelievo e con i dati in cartella clinica: in caso di discrepanze queste vanno risolte prima dell'esecuzione del prelievo.

Se, al momento, i dati anagrafici del paziente fossero ignoti, sarà importante identificare il paziente sui prelievi e sulle richieste in modo univoco come previsto dai protocolli in uso presso le U.O. (è fondamentale comunicare al SIMT le anagrafiche corrette appena disponibili tramite dichiarazione firmata dal sanitario) e con l'invio di un nuovo prelievo.

Si fa presente inoltre che:

- ✓ Il prelievo deve essere eseguito non più di 2-4 ore prima dell'invio al SIMT.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 6 di 42
---	---	--

- ✓ Il SIMT garantisce la conservazione dei campioni di sangue del ricevente e di quelli relativi ad ogni unità eritrocitaria trasfusa per almeno 7 giorni dopo la trasfusione. (Allegato VII punto C del D.M. 02.11.2015).
- ✓ Possibilmente il prelievo deve essere eseguito su vena di grosso calibro con un ago idoneo ad evitare l'emolisi del campione.
- ✓ Per evitare la diluizione del campione è preferibile non effettuare il prelievo da una vena in cui sia in corso una fleboclisi.
- ✓ Si raccomanda di effettuare i prelievi per gruppo sanguigno e prove di compatibilità prima di iniziare un'infusione di emagel o di altri plasmaexpanders perché tali sostanze interferiscono con le suddette analisi.

Si ricorda che le prove di compatibilità hanno valore solo per 72 ore trascorse le quali si rende necessario l'invio di una nuova richiesta associata ad un nuovo campione (Allegato VII del D.M. 02.11.2015).

3.2 COMPILAZIONE DELLA RICHIESTA ES. IMMUNOEMATOLOGICI ED EMOCOMPONENTI

La richiesta di sangue e/o emocomponenti (Mod. 49 "Richiesta emocomponenti") e la richiesta di esami immunoematologici (Mod. 47 "Richiesta esami immunoematologici"), contenente le generalità del paziente e l'indicazione alla trasfusione, deve essere firmata dal medico, in modo tale da consentire di risalire agevolmente all'identità del richiedente anche mediante l'uso del timbro identificativo, su apposito modulo in duplice copia fornito dalla struttura trasfusionale e compilato scrupolosamente in ogni sua parte. La firma del richiedente attesta la verifica dell'indicazioni clinica alla trasfusione, nonché la responsabilità.

Ai fini di garantire la tracciabilità, una copia della richiesta verrà conservata presso il Servizio Trasfusionale e una copia deve essere conservata nella cartella clinica o documentazione sanitaria del paziente (Allegato VII punto B del D.M. 02.11.2015).

3.3 INVIO CAMPIONI E RICHIESTE

L'invio delle provette e della richiesta al SIMT deve essere effettuato nel rispetto delle regole inerenti la sicurezza degli operatori e l'integrità del materiale trasportato, seguendo le direttive previste dalla Direzione Sanitaria.

La legge (Allegato VII del D.M. 02.11.2015), stabilisce che la determinazione del gruppo sanguigno prima dell'assegnazione di emocomponenti, sia eseguita almeno 2 volte su 2 campioni prelevati in momenti differenti e i risultati delle determinazioni siano concordanti.

Questo è previsto per evitare pericolosi errori, peraltro già verificatisi, di scambio di paziente, scambio di provette, scambio di etichette, ricordando che errori di questo genere possono avere conseguenze fatali per la vita del paziente. La quota principale di rischio trasfusionale è infatti rappresentata dalla trasfusione di emocomponenti al paziente sbagliato, che costituisce il 60-70% degli eventi avversi associati alla trasfusione.

Le provette con le generalità del paziente devono essere sempre firmate da chi esegue il prelievo. In caso di campioni non idonei o discrepanze richiesta/campioni la richiesta verrà bloccata fino alla risoluzione delle discrepanze. Potrà essere necessario un nuovo invio di richiesta/campioni conformi.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 7 di 42
---	---	--

3.4 RICHIESTA ORDINARIA DI TRASFUSIONE DI EMAZIE FILTRATE PRESTORAGE

Le richieste devono pervenire al SIMT accompagnate dall'apposito modulo **Mod. 49 "Richiesta emocomponenti"**

La richiesta deve indicare:

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

La richiesta deve riportare in forma leggibile il cognome e nome e la firma del medico richiedente, nonché il cognome e nome e la firma di chi ha effettuato il prelievo.

Al fine di garantire la tracciabilità, copia della richiesta di emocomponenti deve essere conservata nella cartella clinica del paziente.

La richiesta di emocomponenti deve essere accompagnata da un campione di sangue del ricevente per l'effettuazione delle indagini pre-trasfusionali, vedi paragrafo 3.7.

3.5 RICHIESTA URGENTE DI TRASFUSIONE DI EMAZIE FILTRATE PRESTORAGE

Qualora da un ritardo della trasfusione possa derivare pericolo di vita per il paziente, in situazioni d'emergenza, nel caso non sia noto il gruppo sanguigno, possono essere inviate contemporaneamente:

- la provetta per il gruppo sanguigno, e la relativa richiesta cartacea;
- la provetta per le prove di compatibilità, e la relativa richiesta.

Appena possibile, e comunque prima del ritiro del sangue, eseguire ed inviare al SIMT un nuovo prelievo, per il doppio controllo.

Se, al momento, i dati anagrafici del paziente fossero ignoti, sarà importante identificare il paziente sui prelievi e sulle richieste in modo univoco come previsto dai protocolli in uso presso le U.O. (è fondamentale comunicare al SIMT le anagrafiche corrette appena disponibili tramite dichiarazione firmata dal sanitario) e l'invio di un'altra provetta.

Ogni richiesta urgente deve essere preceduta da una comunicazione telefonica al medico del SIMT, durante la quale sarà importante saper comunicare il "grado di urgenza" della trasfusione e i dati del paziente. L'intera procedura di assegnazione di emazie concentrate filtrate pre-storage in urgenza (cross-match, controllo del gruppo, ecc.) dura circa 60 minuti dal ricevimento del campione di sangue.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 8 di 42
---	---	--

3.6 RICHIESTA DI TRASFUSIONE DI EMAZIE FILTRATE PRESTORAGE IN EMERGENZA

Nel caso venisse comunicato al SIMT che non si possa attendere il tempo necessario all'esecuzione delle prove pre-trasfusionali, nel volgere di pochi minuti dall'arrivo della richiesta e del campione di sangue (se prelevato), saranno consegnate unità di emazie 0 negativo (in base alla disponibilità e all'età del paziente), unità di emazie omogruppo in caso di paziente noto. Si ricorda la necessità di eseguire un prelievo per la determinazione degli esami immunoematologici prima di procedere all'infusione per prevenire la possibile presenza di campi misti.

Sulla richiesta deve essere firmata l'attestazione di quadro clinico tale da non consentire l'attesa per l'esecuzione delle indagini pre-trasfusionali.

3.7 RICHIESTA DI PLASMA E PIASTRINE

Le richieste devono pervenire al SIMT accompagnate dall'apposito modulo **Mod. 49 "Richiesta emocomponenti"** e valgono le stesse regole citate a proposito delle Emazie Concentrate Pre-filtrate, precisando che occorre una doppia determinazione del gruppo per l'assegnazione dell'emocomponente in questione.

La terapia PIASTRINICA deve essere concordata con un medico del Servizio Trasfusionale prima di inviare la richiesta.

4. ASSEGNAZIONE DEGLI EMOCOMPONENTI E INDAGINI PRE-TRASFUSIONALI

Per l'assegnazione di **emocomponenti eritrocitari** deve essere garantita l'esecuzione delle indagini pre-trasfusionali:

- La prima determinazione del gruppo ABO (prova diretta e indiretta) e del tipo Rh (D) del ricevente, eseguita anche in tempi antecedenti la richiesta, nel rispetto dei criteri di sicurezza relativi alla identificazione del paziente;
- Controllo del gruppo ABO (prova diretta) e del tipo Rh(D) del ricevente su campione di sangue prelevato in momento diverso rispetto al campione utilizzato per la prima determinazione del gruppo sanguigno. Il controllo del gruppo ABO (prova diretta) e del tipo Rh (D) del ricevente deve essere ripetuto ad ogni richiesta trasfusionale, sul campione ematico che accompagna la richiesta stessa;
- La ricerca di alloanticorpi irregolari anti-eritrocitari, volta ad escludere la presenza di anticorpi di rilevanza trasfusionale; nel neonato, al primo evento trasfusionale, la ricerca può essere effettuata sul siero materno;
- Prova di compatibilità tra i globuli rossi del donatore e il siero o plasma del ricevente; nel neonato, al primo evento trasfusionale, la prova di compatibilità può essere effettuata con il siero materno.

Per l'assegnazione di **emocomponenti non-eritrocitari**(plasma e concentrati piastrinici) deve essere garantita l'esecuzione delle indagini pre-trasfusionali:

- La prima determinazione del gruppo ABO (prova diretta e indiretta) e del tipo Rh (D) del ricevente, eseguita anche in tempi antecedenti la richiesta, nel rispetto dei criteri di sicurezza relativi alla identificazione del paziente;

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 9 di 42
---	---	--

- Controllo del gruppo ABO (prova diretta) e del tipo Rh(D) del ricevente su campione di sangue prelevato in momento diverso rispetto al campione utilizzato per la prima determinazione del gruppo sanguigno. Il controllo del gruppo ABO (prova diretta) e del tipo Rh (D) del ricevente deve essere ripetuto ad ogni richiesta trasfusionale, sul campione ematico che accompagna la richiesta stessa.

5. CONSEGNA DELLE UNITA'

Nota bene: si raccomanda, prima di provvedere al ritiro della unità di emocomponenti dal SIMT, di accertare le condizioni di fattibilità della trasfusione quali: disponibilità del paziente verificando che il consenso sia stato richiesto e che il paziente non abbia modificato la propria volontà al riguardo, che non debba assentarsi per eventuali accertamenti strumentali, che non abbia terminato da poco tempo il pasto, e che la temperatura corporea, la pressione arteriosa, il ritmo e la frequenza cardiaca e respiratoria siano compatibili con l'infusione di emocomponenti.

Al fine di evitare possibili scambi di persona non verranno consegnate unità su richiesta verbale o telefonica: la consegna delle unità avviene solo dietro presentazione del documento atto al ritiro

Mod. 64 "Ritiro emocomponenti"

All'atto della consegna, ogni unità di emocomponenti è accompagnata da apposita modulistica

Mod. 19, generato dal sistema informatico, recante le informazioni relative agli emocomponenti consegnati e al ricevente cui gli emocomponenti stessi sono destinati.

Su ogni unità di emocomponente assegnata è applicata un'etichetta (etichetta di assegnazione) recante i dati anagrafici del ricevente cui l'emocomponente è destinato, l'attestazione di compatibilità e i dati identificativi dell'emocomponente stesso.

Il documento di gruppo, consegnato in formato cartaceo dal SIT oppure disponibile in versione on-line, deve essere utilizzato per gli opportuni controlli al momento della trasfusione e conservato in modo accurato ma visibile nella cartella clinica del paziente.

6. TRASPORTO UNITA'

Gli emocomponenti devono essere trasportati ad una temperatura più vicina possibile a quella di conservazione, in particolare le emazie ed il plasma fresco congelato a temperatura compresa tra +1°C e +10°C e i concentrati piastrinici a 22°C± 2.

Per il trasporto al di fuori del presidio ospedaliero: gli emocomponenti devono essere trasportati ad una temperatura più vicina possibile a quella di conservazione, in particolare le emazie ed il plasma fresco congelato a temperatura compresa tra +1°C e +10°C e i concentrati piastrinici a 22°C± 2 in contenitori conformi alla normativa vigente (Marcatura CE, Circolare n.16 del 20.07.1994);

Le sacche di emocomponenti debbono essere ispezionate immediatamente prima del trasporto ed in caso di eventuali anomalie dell'aspetto e del colore debbono essere eliminate. L'esame ispettivo deve essere ripetuto da chi riceve i preparati inviati, unitamente alla verifica degli eventuali dispositivi di controllo della temperatura interna dei contenitori ove richiesto.

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 10 di 42
--	--	---	---

7. CORRETTA MODALITA' DI TRASFUSIONE

Chi somministra il sangue rappresenta l'ultima persona che può rilevare un errore di identificazione, prima che il paziente riceva la trasfusione.

La presenza **contemporanea di medico ed infermiere** al letto del paziente, prevista da normativa vigente, ha lo scopo di evitare errori di identificazione, attraverso il **doppio controllo** di due diversi professionisti.

Prima di trasfondere, pertanto, devono essere verificati da due operatori sanitari (medico ed infermiere):

- 1) la corrispondenza del nome del paziente e la data di nascita con i dati riportati sull'etichetta della sacca e sul modulo di trasfusione con relativa compatibilità;
- 2) la compatibilità teorica di gruppo ABO e Rh tra l'unità da trasfondere e del ricevente (referto gruppo del paziente in cartella clinica)
- 3) identificazione del ricevente al letto del paziente con la sua collaborazione e deve sempre includere la verifica dei dati identificativi riportati sul braccialetto (nome, cognome e data di nascita) che devono coincidere con quelli presenti sull'unità da trasfondere e sui moduli di accompagnamento.

Il medico e l'infermiere documentano l'esecuzione del controllo compilando e firmando il **Mod.51 "Scheda di registrazione dei controlli pre-trasfusionali"**.

All'inizio della trasfusione è necessario annotare in cartella: data, ora , numero di identificazione e tipo dell'emocomponente assegnato. Inoltre devono essere controllati e registrati i parametri vitali del paziente immediatamente prima e al termine della trasfusione, eventuali reazioni avverse rilevate ed il trattamento conseguentemente effettuato. Tali registrazioni devono essere effettuate entro e non oltre 60 minuti dal termine della trasfusione.

Inoltre, il paziente è monitorato nelle 24 ore successive a trasfusione per l'insorgenza di eventuali reazioni avverse tardive. In caso di dimissione di paziente in ricovero ordinario entro le 24 ore dalla trasfusione e in caso di paziente in day-hospital, ambulatoriale o domiciliare, lo stesso è adeguatamente istruito in merito alla necessità di contattare un medico di riferimento in caso di comparsa di segni o sintomi inattesi.

È importante precisare che agli emocomponenti contenuti nella sacca non possono essere aggiunti farmaci né soluzioni di alcun tipo né è possibile utilizzare lo stesso accesso per infusione di altri liquidi e/o farmaci.

Per la trasfusione devono essere utilizzati appositi deflussori standard (con filtro da 200 µm) per trasfusione di sangue ed emocomponenti.

È opportuno rammentare che alcune delle soluzioni più utilizzate, quali il glucosio al 5% e la soluzione di Ringer Lattato, miscelate con l'emocomponente nel set da trasfusione, possono causare emolisi delle emazie (il glucosio) o provocare la formazione di coaguli (il Ringer Lattato per la presenza di ioni calcio).

7.1 DISPOSITIVI PER LA TRASFUSIONE

- **Riscaldatori:** il sangue da trasfondere deve essere a temperatura ambiente. In alcune situazioni è possibile utilizzare degli appositi dispositivi per riscaldare il sangue mentre fluisce attraverso il set di infusione. Non si deve scaldare il sangue contenuto nella sacca con altri sistemi non standardizzati (bagnomaria, acqua calda corrente, termosifoni, monitor, ecc.);

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 11 di 42
---	---	---

- **Dispositivi d'infusione elettromeccanici:** le pompe meccaniche che consentono l'infusione a velocità controllata sono utili soprattutto per le trasfusioni a pazienti in età pediatrica o neonatale. Quando si utilizzano questi dispositivi è necessario controllare che non si verifichi emolisi;
- **Aghi:** l'infusione sotto pressione attraverso aghi di piccolo calibro può danneggiare le emazie. In genere per la trasfusione di emocomponenti l'impiego di un ago di calibro pari a 18-19 gauge consente un flusso sufficiente, senza problemi per il paziente. Gli aghi a parete sottile (23 gauge) sono utili per tutte le trasfusioni pediatriche e per gli adulti le cui vene di grosso calibro risultino non accessibili. Quando è necessaria un'infusione rapida, l'utilizzo di presidi che esercitano una pressione esterna consente la trasfusione di un'unità in pochi minuti: questi dispositivi richiedono l'uso di aghi di grosso calibro liquidi compatibili: nessun farmaco o soluzione endovenosa, oltre la fisiologica, può essere infuso insieme all'emocomponente da trasfondere.

8. SORVEGLIANZA DURANTE LA TRASFUSIONE

Il medico inizia la trasfusione e rimane nelle immediate vicinanze per i primi 15-20 minuti dell'infusione di ogni unità.

Gli eventi clinici più gravi, come le reazioni anafilattiche o l'emolisi massiva dovuta ad incompatibilità ABO solitamente si manifestano già dopo l'infusione di piccole quantità di sangue. Quanto prima viene evidenziata l'insorgenza di tali reazioni tanto più precocemente può essere interrotta la trasfusione e iniziata la terapia di supporto.

Particolare attenzione deve essere posta per quei pazienti con: pregresse reazioni trasfusionali, pazienti allergici, pazienti con anticorpi anti-eritrocitari (Test di Coombs diretto e/o indiretto positivi), pazienti in stato di incoscienza o poco collaboranti.

Dopo 15 minuti dall'inizio della trasfusione devono essere valutate le condizioni cliniche del paziente e, se non si sono verificati segni di reazione, la velocità può essere aumentata fino al valore stabilito. La velocità di infusione ottimale varia a seconda della volemia e delle condizioni emodinamiche del paziente

VELOCITÀ D'INFUSIONE

La velocità d'infusione ottimale varia a seconda della volemia e delle condizioni emodinamiche del paziente.

- **emazie concentrate:** i primi 15 minuti a goccia lenta (10-15 gtt/min) in seguito l'unità va trasfusa di regola in non più di due ore (2 mL/min che equivale a circa 40 gtt/min);
- **plasma fresco congelato:** nei primi 15 minuti infondere circa 25-50 mL, poi aumentare la velocità in modo da trasfondere l'unità da 200 mL in 30 minuti (circa 100 gtt/min);
- **piastrine** (sia pool che aferesi): nei primi 15 minuti infondere 25-50 mL, poi aumentare la velocità in modo da trasfondere l'unità in circa 40 minuti (circa 100 gtt/min).

L' infermiere deve proseguire la sorveglianza del paziente ad intervalli durante tutta la trasfusione, avvertire il medico in caso di insorgenza di possibili eventi avversi: è **responsabilità** del medico intervenire tempestivamente in caso di necessità: pertanto il Medico deve essere presente (prontamente disponibile) per tutta la durata della trasfusione

Al termine della trasfusione devono venire registrati l'ora, le condizioni cliniche e i parametri vitali del paziente.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 12 di 42
---	---	---

Il medico responsabile della trasfusione e l'infermiere compilano il modello di accompagnamento dell'unità trasfusionale che deve essere restituito al SIMT come documento di avvenuta trasfusione.

9. RESTITUZIONE DELLE UNITA'

Premesso che nessuna unità dovrebbe essere ritirata se non per essere immediatamente trasfusa, in caso di mancato utilizzo l'unità deve essere restituita, al più presto, al SIMT.

L'unità restituita deve essere accompagnata dal rispettivo modulo di assegnazione/trasfusione (**Mod. 19**), che deve essere compilato nello spazio dedicato alle "unità non utilizzate", attestante la sua integrità e conservazione a temperatura idonee, controfirmato dal medico di reparto.

10. COMPLICANZE TRASFUSIONALI

La terapia trasfusionale, come ogni altra terapia, oltre a evidenti benefici comporta anche dei rischi. La conoscenza di questi rischi è particolarmente importante per chi ha la responsabilità di prescrivere la trasfusione di emocomponenti. Per questo motivo la legislazione prevede che al paziente, o a chi ne fa le veci, debba essere richiesto il consenso informato alla trasfusione di emocomponenti e/o alla somministrazione di emoderivati (D.M. 3/3/2005 art. 11) dopo aver letto l'informativa per la trasfusione di sangue, emocomponenti ed emoderivati.

Nel caso di sospetta reazione trasfusionale: cosa fare?

Il tempo che intercorre tra il sospetto di una reazione trasfusionale e l'inizio della terapia di supporto deve essere il più breve possibile. La responsabilità di riconoscere una reazione è del medico che esegue la trasfusione. La comparsa di febbre o brividi può verificarsi sia in caso di reazioni trasfusionali emolitiche, pericolose per la vita, sia nel caso di reazioni, molto meno gravi, di tipo allergico o mediate da leucociti.

In ogni caso le misure da predisporre sono le seguenti:

- interrompere la trasfusione allo scopo di limitare la quantità di sangue infuso;
- mantenere pervia la via endovenosa di somministrazione avviando provvedimenti terapeutici adeguati;
- controllare tutte le etichette e i sistemi d'identificazione del paziente allo scopo di accertare che abbia ricevuto l'emocomponente corretto;
- comunicare immediatamente il sospetto di reazione trasfusionale al personale del SIMT;
- inviare al più presto al SIMT i campione di sangue (Litio eparina ed EDTA) del paziente insieme con l'unità trasfusionale interrotta (completa del set d'infusione), il **Mod. 19** di accompagnamento riportante il motivo dell'interruzione e il modulo di reazione trasfusionale compilato in tutti i suoi punti (**Mod. 33**).

Le reazioni trasfusionali vengono classificate in base al criterio temporale di insorgenza come acute, se avvengono entro 24 ore, oppure ritardate se la loro insorgenza si verifica dopo giorni o settimane dall'avvenuta trasfusione. In base alla patogenesi dell'evento vengono invece classificate come immuno-mediate se sono la conseguenza di una attivazione del sistema immunitario o non immuno-mediate se riconoscono una diversa genesi.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 13 di 42
---	---	---

Tabella II – Segni e sintomi delle principali reazioni trasfusionali

TIPO DI REAZIONE	ESORDIO	CAUSA	SEGNI E SINTOMI
Reazione emolitica acuta (in genere da incompatibilità ABO)	Più spesso entro i primi 10-15 minuti dall' inizio della trasfusione	Incompatibilità ABO quasi sempre dovuta ad un errore di identificazione del paziente	• Febbre • Brivido • Shock • Dolore oppressivo al torace • dispnea • Emoglobinemia • emoglobinuria • oliguria • DIC
Febbrile non emolitica	In genere durante ma anche qualche ora dopo la trasfusione	Anticorpi del ricevente nei confronti di globuli bianchi e piastrine	• Brividi e/o febbre (>1,5 °C) • Cefalea • Mialgie • Nausea e/o vomito
Reazione allergica orticariode	In genere poco dopo l'inizio della trasfusione	Anticorpi del ricevente contro proteine plasmatiche	• Variabili: da orticaria localizzata a prurito a rash cutaneo • Raramente anafilassi
Reazione anafilattica	Immediatamente dopo l'inizio della trasfusione	Più spesso dovuta ad anticorpi anti IgA in pazienti geneticamente privi	• Severa crisi respiratoria • Collasso cardiovascolare
TRALI (Transfusion related acute lung injury)	Durante la trasfusione fino ad alcune ore dopo	Alto titolo di anticorpi antileucociti nel plasma del donatore	• Ipossia severa • Dispnea
Sovraccarico circolatorio TACO	Durante o immediatamente dopo la trasfusione	Eccessiva velocità di trasfusione in rapporto alla riserva cardiovascolare	• Tachicardia • Dispnea • Congestione polmonare • Cefalea
Sepsi	Insorgenza molto rapida	Contaminazione batterica dell'emocomponente trasfuso (spesso piastrine)	• Febbre alta (>2°C) • Brividi • Vomito • Diarrea • Ipotensione
Intossicazione da citrato	Durante la trasfusione	Il citrato presente nell'emocomponente abbassa il Ca++	• Formicolio attorno la bocca • segni di ipocalcemia

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 14 di 42
---	---	---

11. VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA TRASFUSIONALE

Per la valutazione dell'efficacia della trasfusione si raccomanda l'esecuzione dei seguenti controlli in seguito all'infusione di:

- emazie concentrate: controllo dell' Hb effettuato, dopo un'ora e a 48-72 ore;
- plasma: controllo di PT e PTT effettuato dopo 4 ore;
- piastrine: conteggio piastrinico effettuato dopo 1 ora e dopo 18-24 ore.

12. IL BUON USO DEL SANGUE

INDICAZIONE ALLA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI

Il sangue per uso trasfusionale è di esclusiva origine umana. Si tratta di una risorsa terapeutica limitata e deperibile che accanto a vantaggi comporta anche rischi limitati ma misurabili. Per ridurre i rischi ed evitare carenze, il sangue va utilizzato solo quando ne esista precisa indicazione e ricorrendo all'emocomponente specifico per il difetto che si vuole correggere.

Nel SIMT il sangue prelevato viene separato nei suoi principali componenti: globuli rossi, plasma, piastrine (emocomponenti di primo livello). Le indicazioni (e le controindicazioni) all'uso di sangue, emocomponenti ed emoderivati sono riportate di seguito.

12.1 I GLOBULI ROSSI

I globuli rossi prodotti presso il SIMT dell'AOPC sono:

-Concentrato eritrocitario leucodepleto e risospeso in soluzione additiva (SAG-Mannitolo)

Sono ottenute da sangue intero centrifugato, dopo rimozione del plasma e del buffy-coat, filtrate prima della loro conservazione mediante filtro in linea e successivamente risospese in una soluzione additiva composta da soluzione fisiologica, adenina, glucosio e mannitolo, che consente di ridurre al minimo la quantità di plasma residuo e di conservare i globuli rossi fino a 42 giorni.

La leucodeplezione mediante filtrazione subito dopo il prelievo consente di ottenere globuli rossi sostanzialmente privi di globuli bianchi e di piastrine.

Il contenuto di leucociti deve essere inferiore a 1×10^6 per unità che si ritiene una dose non capace di indurre immunizzazione anti-HLA.

La leucodeplezione mediante filtrazione subito dopo il prelievo consente inoltre di ridurre:

- a. le reazioni indesiderate dovute alla presenza di leucociti (le reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche, la trasmissione di CMV, l'immunizzazione primaria contro antigeni leucocitari causa della refrattarietà alla trasfusione piastrinica)
- b. le reazioni indesiderate, per lo più febbrili, dovute alla liberazione da parte dei leucociti, durante i primi giorni della conservazione, di citochine che non possono essere eliminate con la filtrazione al letto del malato.

-Concentrati eritrocitari Irradiati

Si ottengono dalla irradiazione del Concentrato eritrocitario leucodepleto e risospeso in soluzione additiva (SAG-Mannitolo) con una dose di 25 Gy (2500 rad). Il metabolismo cellulare di globuli rossi e piastrine non viene alterato dall'irradiazione e quindi la trasfusione di tali emocomponenti

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 15 di 42
---	---	---

risulta efficace anche dopo il trattamento. Tuttavia, l'irraggiamento favorisce il rilascio di potassio dai globuli rossi.

Sono indicati:

- Nella prevenzione della graft versus host disease da trasfusione: in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di PBSC (cellule staminali da sangue periferico) da 7 giorni prima della raccolta delle cellule staminali sino a 3 mesi dal trapianto (6 mesi se sottoposti a total body irradiation);
- Nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin;
- Nei pazienti in trattamento con fludarabina ed analoghi nucleosidici quali clorodesossadenosina e desossicoformicina, per almeno 1 anno dalla fine del trattamento;
- Nei pazienti in condizionamento per trapianto midollare allogenico;
- Nei pazienti gravemente immunodepressi quali i neonati prematuri e/o con basso peso alla nascita;
- Nei bambini sottoposti a CEC fino a 1 anno di vita;
- Nella trasfusione intrauterina;
- Nella trasfusione di emocomponenti da familiare;

Concentrati eritrocitari Lavati

Si ottengono da un concentrato eritrocitario leucodepleto a cui viene aggiunta soluzione salina e successiva rimozione del sovrantante. Con questa procedura viene rimosso oltre il 97 % delle proteine plasmatiche.

Sono indicati:

- Prevenzione delle reazioni allergiche da costituenti plasmatici non sensibili agli antistaminici.
- Pazienti con deficit di immunoglobuline A (IgA).
- Reazioni febbrili post-trasfusionali, presenti anche con impiego di emazie leucodeplete.

I concentrati eritrocitari sono indicati per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti.

Il valore soglia di emoglobina che giustifica la trasfusione di globuli rossi nel paziente chirurgico adulto è circa 7-8 g/dL.

Fanno eccezione i casi con patologie che comportano marcata diminuzione dell'ossigenazione tissutale: in tali casi la soglia può essere innalzata fino a 9-10 g/dL, a seconda delle condizioni cliniche del paziente. Non esiste indicazione alla trasfusione quando l'emoglobina è superiore a 10 g/dL.

Le linee guida raccomandano un regime restrittivo (Hb 7-8 g/dl) in tutti i pazienti ricoverati emodinamicamente stabili, anche in presenza di precedenti cardiovascolari.

In caso di anemia cronica la soglia è generalmente più bassa, fatti salvi i protocolli di regime ipertrasfusionale della talassemia.

Mediamente un'unità di globuli rossi concentrati incrementa il valore di emoglobina di 1 gr/dl o l'ematocrito del 3% e la capacità di trasporto di ossigeno delle emazie trasfuse è massima dopo alcune ore necessarie per riacquistare la massima efficienza metabolica dopo il periodo di conservazione

In caso di emorragia acuta, in relazione all'entità e alla durata dell'evento, la perdita dei globuli rossi circolanti è molto meno importante dell'improvvisa riduzione della volemia totale, che deve

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 16 di 42
--	--	---	---

essere corretta con l'infusione di liquidi, posticipando la trasfusione di globuli rossi concentrati alla correzione dell'ipovolemia, in base ai valori dell'emoglobina e alle condizioni cliniche del paziente.

Nel neonato la soglia è più elevata (10 g/dL) ed ancora più alta (13 g/dL) nelle prime 24 ore di vita o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria. Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle Raccomandazioni congiunte della Società Italiana di Neonatologia e della SIMTl .

Non sono indicati:

- per espandere il volume ematico a scopo ricostituente.

Le caratteristiche delle unità prodotte presso SIMT dell'AOPC sono le seguenti:

Standard di prodotto (valore medio)	Valori normativi di riferimento
Volume 250 ml $\pm$ 10%	
Htc 63%	50 – 70
Contenuto Hb 57g	>40g
Contenuto residuo leucociti 0.09×10^6 per unità	$< 1 \times 10^6$ per unità

12.2 IL PLASMA FRESCO CONGELATO

Il plasma fresco congelato prodotto e disponibile presso il SIMT dell'AOPC è rappresentato da:

-Plasma Fresco Congelato da aferesi

Si ottiene da un singolo donatore, il volume di ogni unità è di almeno 600 ml (oltre a circa 80 ml di anticoagulante). Le unità vengono congelate entro 6 ore dalla donazione. Il congelamento tempestivo serve a mantenere intatta la struttura dei fattori della coagulazione, che degradano rapidamente a temperatura ambiente.

Presso il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dell'AOPC viene destinato sia all'uso clinico sia avviato alla lavorazione industriale.

-Plasma Fresco Congelato da separazione

Si ottiene dalla lavorazione del sangue intero e dalla sua separazione in emocomponenti, il volume di ogni unità è in media di 260 ml e, salvo casi eccezionali, viene avviato sia alla lavorazione industriale per la produzione di farmaci plasmaderivati che all'utilizzo per uso clinico.

Il plasma fresco congelato per uso clinico deve provenire da donatori di genere maschile, per ridurre una delle più gravi reazioni indesiderate della trasfusione di plasma che è costituita dalla insufficienza polmonare acuta post-trasfusionale (TRALI) indotta da anticorpi anti-leucocitari più facilmente presenti nelle donne pluripare.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 17 di 42
---	---	---

-Plasma di origine industriale

E' una soluzione di Plasma umano congelato AB0 gruppo specifico contenente tutti i normali componenti del plasma quali albumina, immunoglobuline ed altre globuline, fattori della coagulazione, fattori del complemento e loro inibitori, ottenuto dalla lavorazione industriale del plasma fresco congelato. Deriva da pool di PFC sottoposto a trattamento farmaceutico secondo le cGMP. Come risultato del trattamento solvente - detergente (SD) e della purificazione, il contenuto in lipidi e lipoproteine è ridotto.

È indicato:

- nella fase acuta della coagulazione intravascolare disseminata (DIC), in presenza di diatesi emorragica. In assenza di emorragia l'impiego del plasma non è indicato. Non esiste evidenza che l'uso profilattico possa prevenire la DIC o ridurre il fabbisogno trasfusionale.
- nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica (P.T.T.) come liquido sostitutivo nelle procedure di plasma-exchange e/o per infusione endovenosa.
- nei deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione, in presenza di emorragia, quando non siano disponibili i concentrati dei singoli fattori, con PT e/o aPTT ratio > 1.5.
- nel sanguinamento microvascolare in corso di trasfusione massiva.
- nei deficit coagulativi in caso di emorragia e per la prevenzione del sanguinamento in caso di intervento o manovra invasiva-chirurgica ad altro rischio di sanguinamento.

Non è indicato:

- per espandere il volume plasmatico.
- come apporto di sostanze nutritive.
- nei deficit congeniti o acquisiti dei fattori della coagulazione in assenza di emorragia.
- a scopo profilattico in caso di trasfusione massiva o negli interventi in circolazione extracorporea.
- nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia.

E' controindicato:

- in pazienti allergici (ipersensibile) alle proteine plasmatiche.
- In pazienti con Deficit di IgA con presenza documentata di anticorpi anti-IgA

Dose e somministrazione

- Sebbene la dose di Plasma Fresco Congelato da somministrare dipenda dalla situazione clinica, il dosaggio standard può essere compreso tra 10 e 15 ml/Kg.
- Controllo dell'efficacia
- Documentare i valori di PT, PTT e Fibrinogeno pre-trasfusionali e 4 ore dopo l'infusione.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 18 di 42
---	---	---

12.3 LE PIASTRINE

I concentrati piastrinici prodotti e disponibili presso il SIMT dell'AOPC sono:

-Concentrato piastrinico da pool di buffy-coat (BC)

Si ottiene dall'assemblaggio di 5 buffy-coat (piastrine e leucociti) ottenuti dalla separazione delle unità di sangue intero. I buffy-coat vengono assemblati e risospesi in soluzione additiva (T-Sol); dopo centrifugazione si procede al trasferimento delle piastrine nella sacca definitiva, previa filtrazione in linea, per la rimozione dei leucociti. Presso questa struttura la procedura è automatizzata mediante l'impiego di una attrezzatura (TACSI-Terumo), capace di produrre fino a sei concentrati piastrinici da pool di buffy-coat per ciclo, garantendo il mantenimento del circuito chiuso, fondamentale ai fini della sterilità del prodotto, nonché il raggiungimento della conta piastrinica e leucocitaria previsti dalla legge.

Il numero di piastrine contenuto in un pool corrisponde ad una dose terapeutica e deve essere di almeno 2×10^{11} secondo quanto previsto dalla normativa vigente. I concentrati piastrinici da pool di buffy-coat prodotti hanno un contenuto medio pari a $3,2 \times 10^{11}$.

I concentrati piastrinici devono essere mantenuti ad una temperatura controllata tra +20°C e +22°C, per 5 giorni sotto costante e delicata agitazione in un apposito apparecchio, pertanto devono essere ritirate dal SIT immediatamente prima della loro somministrazione.

Sono sempre disponibili presso il Servizio Trasfusionale per fronteggiare necessità urgenti o la terapia trasfusionale routinaria.

-Concentrato piastrinico da aferesi multicomponent

Si ottiene da singolo donatore, mediante procedura di aferesi.

Le piastrine vengono risospese in soluzione additiva (T-Sol), per ridurre le reazioni indesiderate alla trasfusione di plasma.

La procedura di aferesi consente di predisporre un concentrato piastrinico leucodepleto (n. di leucociti residui $< 1 \times 10^6$).

Il numero di piastrine contenute in un'unità di piastrine da aferesi multicomponent deve essere di almeno 2×10^{11} , secondo quanto previsto dalla normativa vigente. I concentrati piastrinici da aferesi prodotti hanno un contenuto medio pari a $2,7 \times 10^{11}$.

-Concentrati piastrinici irradiati

L'irradiazione del concentrato piastrinico con una dose di radiazioni compresa tra 25 e 50 Gray, consente di inattivare i linfociti presenti.

- I linfociti vitali contenuti in un emocomponente possono causare una grave forma di Graft versus Host Disease associata alla trasfusione (TA-GvHD) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche, in soggetti gravemente immunodepressi, neonati con basso peso alla nascita (con peso < 1500 gr), bambini sottoposti a CEC fino a 1 anno di vita.

La produzione di concentrati piastrinici irradiati viene programmata per casi selezionati.

-Concentrati piastrinici inattivati

La procedura di inattivazione è volta a inattivare/ridurre la contaminazione batterica, e contemporaneamente inattivare virus, protozoi e leucociti. Il sistema in uso presso il SIT è un

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 19 di 42
---	---	---

sistema di inattivazione fotochimica. Si basa sulla capacità dello psoralene di legarsi, dopo attivazione con raggi ultravioletti, al DNA e al RNA impedendo la replicazione degli acidi nucleici e gli agenti patogeni di rendering che possono causare malattia.

Dose e somministrazione

Per i pazienti adulti si somministra solitamente 1 concentrato piastrinico da pool di buffy-coat oppure 1 concentrato da aferesi.

Per i pazienti in età pediatrica si trasfondono solitamente $0,5-0,7 \times 10^{11}$ piastrine da aferesi per ogni 10 Kg di peso corporeo. Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle raccomandazioni congiunte della Società Italiana di Neonatologia e della SIMTI.

Sono indicate

Nel trattamento di pazienti con emorragie clinicamente significative e severa piastrinopenia.

Per i pazienti medici, affetti da malattie onco-ematologiche, in condizioni stabili e senza complicanze emorragiche, il valore soglia raccomandato è 10.000 /mL. La trasfusione piastrinica ad un livello soglia più elevato, generalmente definito a 20.000 /mL, è indicata nei pazienti con segni di emorragia in atto o con fattori detrimentalmente (febbre elevata, infezione, conteggio piastrinico rapidamente decrescente, sepsi...), in corso di trattamento chemioterapico, in presenza di anomalie della coagulazione, in pazienti che devono essere sottoposti a procedure invasive.

Per i pazienti chirurgici il valore soglia raccomandato è intorno alle 50.000/mL; livelli più elevati (50.000-100.000 /mL) sono richiesti solo in particolari condizioni (neurochirurgia, campi operatori altamente vascularizzati, procedure a cielo coperto, anestesia subaracnoidea e peridurale).

Il ruolo svolto dalle piastrine nel processo emostatico non è correlato solamente al loro numero, ma anche alla loro funzionalità.

In particolare, nei casi di impiego di farmaci antiaggreganti, quali l'acido acetilsalicilico o la ticlopidina, deve essere considerato che alla sospensione del farmaco non si ha il recupero immediato della funzionalità piastrinica, in quanto l'inibizione della funzione aggregante indotta dal farmaco è irreversibile e il suo ripristino può avvenire solo con le piastrine di nuova produzione. L'effetto antiaggregante perciò persiste nel sangue, sia pure decadendo progressivamente, in relazione al normale turn-over delle piastrine (7-8 giorni).

Non sono indicate:

- nei pazienti con porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica, coagulazione intravascolare disseminata, piastrinopenia indotta da eparina, per il rischio di precipitare un evento trombotico;
- nella coagulazione intravascolare disseminata (CID) l'eventuale utilizzo di concentrati piastrinici non è mai di prima scelta; può essere considerato solo in relazione alla gravità delle condizioni cliniche del paziente, dopo aver intrapreso altri provvedimenti terapeutici;
- nelle piastrinopenie da eccessiva distruzione periferica, come la piastrinopenia autoimmune o farmaco-indotta, dove solo raramente si rende necessaria la trasfusione piastrinica, in caso di emorragia che minaccia la vita.
- nella trasfusione massiva a scopo profilattico;

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 20 di 42
--	--	---	---

- come profilassi se il conteggio piastrinico è superiore ai valori soglia indicati e il paziente è in condizioni stabili e senza complicazioni.

Refrattarietà alla trasfusione piastrinica

Un paziente si definisce refrattario quando non presenta recuperi soddisfacenti di piastrine dopo ripetute trasfusioni.

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

$$CCI = \frac{CP-POST - CP-PRE}{N^{\circ} PLT \text{ trasfuse (x 1011)}} \times BSA$$

Legenda: CP-POST: conta piastrinica post-trasfusione (PLT/ μ L) CP-PRE: conta piastrinica pre-trasfusione (PLT/ μ L) CCI: incremento corretto (corrected count increment) BSA: superficie corporea in m²

La trasfusione viene considerata:

efficace CCI >7500 alla 1^a ora e a 4.500 alla 20^a - 24^a ora.

parzialmente efficace CCI tra 5000-7500

inefficace CCI <5000

Le cause di refrattarietà possono essere non immunologiche (ad esempio sepsi, febbre, splenomegalia, farmaci, CID) oppure immunologiche e tra queste ultime la più importante è l'alloimmunizzazione contro gli antigeni HLA.

Quando il paziente è refrattario e sono state escluse le cause non immunologiche, occorre effettuare una ricerca degli anticorpi anti-HLA e, se questi sono negativi, quella degli anticorpi piastrinospecifici (anti-HPA). Nel caso in cui si siano identificati uno o più anticorpi, il paziente va trasfuso con piastrine compatibili per antigeni HLA e/o piastrinospecifici o in assenza di queste con pool da buffy coat.

**Tabella IIIa Compatibilità delle unità di globuli rossi concentrati
Secondo il sistema di gruppo AB0**

Gruppo AB0 del ricevente	Gruppo AB0 delle unità di globuli rossi compatibili
A	A, 0
B	B, 0
0	0
AB	0, A, B, AB

**Tabella IIIb - Compatibilità delle unità di globuli rossi concentrati
Secondo il sistema Rh**

Gruppo Rh (D) del ricevente	Gruppo Rh (D) delle unità di globuli rossi
POSITIVO	POSITIVO O NEGATIVO
NEGATIVO	NEGATIVO POSITIVO solo in caso di carenza di scorte ed in assenza di alloanticorpi eritrocitari Le donne negative in età fertile devono tassativamente ricevere unità negative

**Tabella IIIc - Compatibilità delle unità di plasma e piastrine
secondo il sistema di gruppo AB0**

Gruppo AB0 del ricevente	Unità di Plasma compatibili	Unità di Piastrine compatibili*	
		Prima Scelta	Seconda Scelta
A	A, AB	A, AB	B, 0
B	B, AB	B, AB	A, 0
0	0, A, B, AB	0	A, B, AB
AB	AB	AB	A, B, 0

L'assegnazione AB0 omogruppo di "prima scelta" per le piastrine è raccomandabile in caso di disponibilità. Tuttavia siccome le piastrine sono l'emocomponente con la shelf-life più breve, 5 giorni, non sempre è possibile avere a disposizione il concentrato piastrinico omogruppo. In caso di trasfusione di piastrine AB0 incompatibili è possibile una ridotta, anche se in genere sufficiente, risposta clinica.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 22 di 42
---	---	---

13. RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI PLASMADERIVATI

In questo documento vengono trattate le indicazioni all'uso clinico di albumina, di immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa e di concentrati di complesso protrombinico che, come tutti gli altri plasmaderivati, vengono preparate utilizzando pool di plasma umano proveniente da alcune migliaia di donatori di sangue.

Oltre ai normali criteri di selezione utilizzati per gli emocomponenti (selezione clinica del donatore, test di laboratorio), i plasmaderivati vengono anche sottoposti a trattamenti industriali capaci di rimuovere o di inattivare numerosi agenti patogeni. Resta comunque, anche se a livelli molto bassi, un rischio residuo legato al fatto che alcuni microorganismi possono essere resistenti ai trattamenti impiegati, ad esempio il virus dell'epatite A, il parvovirus B19, i prioni o altri patogeni attualmente non conosciuti. Deve essere, pertanto, mantenuta l'attenzione ad un uso rigorosamente appropriato.

13.1 USO CLINICO DI ALBUMINA UMANA

L'albumina umana costituisce il 50% delle proteine plasmatiche in un individuo normale ed è responsabile del 70% della pressione oncotica plasmatica, da cui la sua importanza nella distribuzione dei fluidi nei compartimenti intra- ed extra-vascolari.

L'albumina è prodotta dagli epatociti in quantità di 10-15 g/die; non esistono scorte epatiche apprezzabili, ma in condizioni fisiologiche solo il 30% degli epatociti è impegnato a sintetizzare albumina, mentre in condizioni di aumentato fabbisogno la produzione può aumentare del 200-300% grazie al reclutamento delle cellule epatiche rimanenti. Il catabolismo della proteina, che ha luogo nell'endotelio, è quantitativamente apprezzabile in 9-12 g/die.

L'albumina è una proteina presente prevalentemente negli spazi extra-vascolari e la concentrazione plasmatica è di circa 40 g/L (massa totale intra-vascolare 120 g). La massa extra-vascolare è stimabile in circa 160 g totali.

La circolazione di albumina fra il comparto intra- e quello extra-vascolare è costante ed il 4-5% della quota intra-vascolare lascia il circolo ogni ora.

Indicazioni appropriate all'uso di albumina umana per le quali esiste ampio consenso e condivisione e indicate nelle **"Raccomandazioni AISF-SIMTI: l'uso appropriato dell'albumina nei pazienti con cirrosi epatica" 2016**, vengono di seguito riassunte:

Dopo **PARACENTESI** per **ASCITE** nei pazienti cirrotici

L'albumina dovrebbe essere somministrata dopo paracentesi di grande volume (superiore a 5 L) alla dose di 6-8 g/L di ascite rimossa, in quanto riduce l'incidenza di disfunzione circolatoria post-paracentesi (DCPP) e migliora l'esito clinico del paziente.

Quando la quantità di ascite rimossa supera 5 L, l'uso di espansori plasmatici alternativi non è consigliato perché sono meno efficaci nella prevenzione della DCPP. Inoltre non è raccomandato l'uso combinato di albumina e altri espansori di plasma per ridurre la dose di albumina.

Quando la quantità di ascite rimossa è inferiore a 5 L, l'albumina può essere utilizzata se ci sono controindicazioni alla somministrazione di cristalloidi o colloidi sintetici (sovraccarico di volume, insufficienza renale, coagulopatia).

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 23 di 42
---	---	---

L'uso di vasocostrittori invece dell'albumina o l'uso di dosi ridotte di albumina dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati.

Sebbene non esistano studi sulle modalità di somministrazione di albumina, sembra opportuno infonderla in modo relativamente lento per evitare un possibile sovraccarico cardiaco in caso di esistenza di cardiomiopatia cirrotica latente, iniziando nella parte finale della paracentesi o alla fine della paracentesi quando il volume di ascite rimossa è noto e l'aumento della gittata cardiaca indotto dalla paracentesi inizia a ritornare a livelli basali.

Nella **PERITONITE BATTERICA SPONTANEA**

La peritonite batterica spontanea (PBS) rappresenta una complicanza comune e grave della cirrosi ascitica e si verifica in circa il 20-30% dei pazienti; è caratterizzata da una infezione spontanea del liquido ascitico, senza sorgente infettiva addominale e può evolvere, in circa il 30% dei casi, in sindrome epatorenale.

L'albumina (1,5 g/kg/pc al momento della diagnosi e 1 g/kg/pc il giorno 3) dovrebbe essere somministrata in associazione con la terapia antibiotica nei pazienti cirrotici con PBS, dal momento che questo approccio riduce l'incidenza d'insufficienza renale e migliora la sopravvivenza.

I pazienti con bilirubina sierica al basale <4 mg/dL e creatinina sierica <1 mg/dL hanno un basso rischio di sviluppare insufficienza renale dopo PBS. In questo gruppo di pazienti il beneficio dell'uso di albumina non è chiaro e la decisione della sua somministrazione dovrebbe essere individualizzata.

L'uso di cristalloidi e colloidi sintetici invece dell'albumina o in associazione all'albumina non è raccomandato.

L'uso di dosi ridotte di albumina dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati.

Nella **SINDROME EPATORENALE**

La Sindrome epatorenale (SER) consiste in un deterioramento della funzione renale, che si manifesta nel 10% dei pazienti con cirrosi epatica avanzata ed ascite. E' considerata l'esito estremo della disfunzione emodinamica della cirrosi, associata a ridotta funzione cardiaca per ridotto ritorno venoso.

Il deterioramento della funzione renale può essere rapidamente progressivo (SER tipo 1) o stabile-lentamente progressivo (SER tipo 2). La mortalità è elevatissima nella SER1, con sopravvivenza mediana inferiore a 1 mese senza terapia.

La somministrazione di albumina (1 g/kg/pc per due giorni consecutivi) dovrebbe essere utilizzata per espandere il volume plasmatico per la diagnosi differenziale di SER.

L'albumina dovrebbe essere somministrata con terlipressina in pazienti con SER di tipo 1 alla dose di 1 g/kg/pc il giorno 1 seguita da 20-40 g al giorno fino a quando la terlipressina viene sospesa. Quando possibile, la dose dell'albumina dovrebbe essere calibrata in base al livello della pressione venosa centrale. In alternativa, l'albumina dovrebbe essere ridotta o interrotta in presenza di segni clinici di sovraccarico di volume e/o edema polmonare.

L'albumina dovrebbe essere somministrata con altri vasocostrittori (noradrenalina o midodrina più octreotide) in pazienti con SER di tipo 1 alle stesse dosi usate con la terlipressina.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 24 di 42
---	---	---

Se i pazienti con SER di tipo 2 sono trattati con vasocostrittori, l'albumina dovrebbe essere aggiunta secondo i dosaggi utilizzati nella SER di tipo 1.

Nelle procedure di **PLASMA-EXCHANGE**

L'impiego di albumina come liquido di scambio è appropriato se vengono sostituiti più di 20 ml/Kg di plasma per seduta o più di 20 ml/Kg/sett. in sedute successive. I cristalloidi dovrebbero essere considerati un'alternativa negli scambi di piccoli volumi.

Indicazioni occasionalmente appropriate

Ove siano soddisfatti ulteriori criteri

IPOVOLEMIA ACUTA

Nelle condizioni con ipovolemia acuta da perdita di sangue, plasma o liquidi, l'efficacia dell'albumina è stata confrontata con quella di altri colloidi o di soluzioni di cristalloidi: l'uso di albumina si associa ad un più elevato rischio di mortalità nei pazienti trattati.

Lo scompenso cardiaco provocato dal richiamo di liquidi dallo spazio interstiziale a quello intra-vascolare, l'edema polmonare per il passaggio di albumina e liquidi nello spazio interstiziale polmonare, l'effetto negativo su emostasi ed aggregabilità piastrinica possono spiegare il risultato dal punto di vista fisiopatologico.

I cristalloidi sono da considerarsi di 1a scelta, salvo per albuminemia < 25 g/L.

Shock emorragico: 1a scelta: soluzioni di cristalloidi; 2a scelta: soluzioni di colloidi non proteici; l'albumina è in genere controindicata, può essere usata solo quando è richiesta una restrizione del sodio (albumina al 20% diluita al 5% con soluzione glucosata) o quando è presente una documentata sensibilizzazione ai colloidi non proteici.

Shock non emorragico (da alterazioni della distribuzione): 1a scelta soluzioni di cristalloidi; 2a scelta: soluzioni di colloidi non proteici, in assenza di risposta dopo infusione di almeno 2 litri di cristalloidi; albumina solo se documentata sensibilizzazione ai colloidi non proteici.

USTIONI dopo le prime 24 ore

Il trattamento iniziale (prime 24 ore) si deve basare sull'impiego di soluzioni di cristalloidi; la somministrazione, in associazione ai cristalloidi, di colloidi è giustificata solo se coesistono le seguenti condizioni: le ustioni interessano più del 50% della superficie corporea, sono trascorse più di 24 ore dal momento in cui sono avvenute le ustioni, il trattamento con cristalloidi non ha corretto l'ipovolemia.

In pazienti con gravi ustioni, con volemia inizialmente mantenuta con infusione di cristalloidi, il passaggio all'infusione di albumina ha determinato una significativa riduzione della filtrazione glomerulare.

Albumina solo se documentata sensibilizzazione ai colloidi non proteici.

TRATTAMENTO DELL'ITTERO NEONATALE GRAVE

per legare la bilirubina indiretta

Non si dovrebbe somministrare albumina in associazione a fototerapia.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 25 di 42
---	---	---

L'albumina non dovrebbe essere considerata terapia di prima scelta rispetto all'exsanguinotrasfusione; nel caso venisse utilizzata dovrebbe essere somministrata solo in concomitanza alla trasfusione di sangue.

RESEZIONE EPATICA

Nel caso di una resezione che interessi più del 40% del fegato, si raccomanda, per il controllo della volemia, l'uso di soluzioni di cristalloidi. L'uso dell'albumina può essere indicato nei pazienti con alterata funzionalità del fegato residuo e albuminemia < 20 g/L, dopo la normalizzazione della volemia.

L'uso dell'albumina può essere indicato nel post-operatorio, in condizioni di elevata perdita di liquido ascitico dai drenaggi. (vedi uso dopo paracentesi per ascite). Per qualunque tipo di intervento, l'uso immediato di albumina nel post-operatorio è sempre sconsigliato

USO A LUNGO TERMINE DI ALBUMINA PER IL TRATTAMENTO DELL'ASCITE

L'albumina a lungo termine può essere efficace nel trattamento dell'ascite in associazione con diuretici. L'efficacia, il dosaggio e la tempistica di somministrazione di albumina devono essere definiti da studi randomizzati controllati adeguatamente potenti.

CIRROSI EPATICA

Non vi sono dati che giustifichino l'uso dell'albumina per correggere l'ipoalbuminemia cronica nel paziente con cirrosi epatica. Tuttavia la terapia con albumina a lungo termine può essere efficace nel trattamento dell'ascite in associazione coi diuretici, indipendentemente dai valori di albuminemia del paziente. L'efficacia, il dosaggio e i tempi di somministrazione devono tuttavia ancora essere definiti da studi randomizzati controllati.

L'uso di albumina associato ai diuretici sembra incrementare la risposta al diuretico, ridurre i tempi di ospedalizzazione e prevenire la ricomparsa di ascite nei cirrotici (12.5 g/die di albumina in fase di ospedalizzazione, seguita da trattamento domiciliare di 25 g/settimana).

SINDROME NEFROSICA

Un aspetto particolare della sindrome nefrosica è l'aumento della proteinuria post-infusione di albumina, che ne vanifica in tempi brevi ogni effetto sull'albuminemia e sulla volemia.

Considerazioni di ordine fisiopatologico possono suggerire l'impiego di albumina in pazienti con albuminemia < 20 g/L che presentino manifestazioni cliniche di grave ipovolemia e/o edema polmonare.

L'uso di albumina può essere indicato nella sindrome nefrosica acuta, all'inizio della terapia steroidea.

CARDIOCHIRURGIA

I cristalloidi dovrebbero essere considerati i liquidi di prima scelta per la soluzione di riempimento dei circuiti delle pompe nei bypass cardiopolmonari.

Per l'espansione post-operatoria della volemia i cristalloidi rappresentano il trattamento di prima scelta; i colloidi non proteici quello di seconda scelta e l'albumina la terza scelta.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 26 di 42
---	---	---

A.R.D.S.

Albumina solo dopo normalizzazione della permeabilità dei capillari polmonari. L'uso terapeutico in combinazione con diuretici può ridurre l'edema polmonare ed aumentare l'ossigenazione.

IPONATRIEMIA E CIRROSI

La correzione dell'iponatriemia nel paziente cirrotico dovrebbe essere iniziata con concentrazioni di sodio sierico < 130 mmol/L, attraverso la riduzione della somministrazione dei liquidi, la sospensione dei diuretici e l'infusione di soluzioni saline ipertoniche. Sulla base di un forte razionale fisiopatologico, cioè la riduzione dell'ipersecrezione di ADH attraverso l'ipovolemia, molti epatologi considerano la terapia con albumina un efficace trattamento dell'iponatriemia, soprattutto nei pazienti con sintomi o in attesa di trapianto di fegato.

In quasi tutte le precedenti indicazioni occorre tener presente che i colloidi sintetici sono preferibili all'albumina, salvo casi di documentata ipersensibilità.

L'ALBUMINA UMANA NON E' INDICATA NELLE SEGUENTI CONDIZIONI

- Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta.
- A scopo nutritivo; non vi è alcuna giustificazione all'utilizzo di albumina per ristabilire i normali livelli di albuminemia in caso di malnutrizione. La somministrazione di albumina nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione entrale, può essere considerata se coesistono tutte le seguenti condizioni: volume della diarrea maggiore di 2 L/die; albumina sierica < 20 g/L; nessun'altra causa che giustifichi la diarrea
- Ustioni: nelle prime 24 ore a causa dell'alterata permeabilità
- Cicatrizzazione delle ferite: uso privo di fondamento scientifico
- Nefrosi cronica, a causa della rapida escrezione
- Enteropatie protidodisperdenti e malassorbimento
- Pancreatiti acute e croniche
- Dialisi
- Ischemia cerebrale: le soluzioni di colloidi non devono essere usate nell'emorragia e nell'ischemia cerebrale acuta, poiché non esiste evidenza della loro utilità
- in pazienti con cirrosi e infezioni batteriche diverse dalla PBS

In generale, l'albumina non è indicata in tutte le ipoalbuminemie croniche.

Si raccomanda di ottenere e conservare il consenso informato nonché registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 27 di 42
---	---	---

13.2 USO CLINICO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

Le preparazioni di Immunoglobuline Umane per Somministrazione Endovenosa (IVIG) attualmente in commercio contengono molecole immunoglobuliniche strutturalmente e funzionalmente intatte.

Contengono oltre il 95% di IgG monomeriche, rappresentate da tutte e quattro le sottoclassi nel rapporto presente nel plasma normale e con caratteristiche di struttura e funzionalità uguali a quelle degli anticorpi nativi, e piccole quantità di dimeri, di IgA e di IgM.

L'emivita della maggior parte dei preparati di immunoglobuline è di 18-32 giorni, anche se esiste una considerevole variabilità individuale.

Le principali indicazioni all'impiego delle IVIG sono quelle indicate nel D.M 2 ottobre 2002, di seguito riportate:

- deficienze primitive di immunoglobuline (agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenita; immunodeficienza comune variabile; immunodeficienze combinate gravi), dove le immunoglobuline somministrate per via endovenosa rimpiazzano le immunoglobuline mancanti a causa del difetto di produzione;
- deficienze secondarie di immunoglobuline, ove le IVIG vengono impiegate con funzione di profilassi antibatterica ed antivirale in malattie (neoplasie con deficit anticorpale, es. mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica; sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia) nelle quali possano verificarsi complicanze infettive;
- patologie dipendenti da meccanismi immunitari o autoimmunitari: nei disordini disregolativi del sistema immunitario (malattie autoimmuni sistemiche, porpora trombocitopenica idiopatica, anemia emolitica autoimmune) sono stati di volta in volta chiamati in causa diversi meccanismi per chiarire l'azione immunomodulatoria delle IVIG: un generico blocco del sistema reticolo-endoteliale, l'aumento dei T linfociti suppressor, l'aumento delle cellule NK, il decremento della sintesi anticorpale, la presenza di anticorpi anti idiotipo, un'azione anti-infiammatoria. E' stato inoltre dimostrato che le IVIG contengono un elevato livello di anticorpi anti-citochine, recettori e molecole di membrana potenzialmente importanti nel regolare la risposta immune. Ad alte dosi le IVIG hanno azione immunosoppressiva ed antiflogistica, così da trovare applicazione nella terapia immunomodulante di patologie autoimmuni e/o infiammatorie.

Esiste, inoltre, un'ampia gamma di condizioni cliniche per le quali le IVIG sono state impiegate, ma per le quali non esiste una documentazione scientificamente provata di efficacia. Per tali condizioni l'uso delle IVIG è da considerarsi non raccomandato, ma può essere considerato nei singoli casi.

Indicazioni

DEFICIENZE PRIMITIVE DI IMMUNOGLOBULINE

Immunodeficienze umorali:

- Agammaglobulinemia congenita
- Immunodeficienza comune variabile

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 28 di 42
---	---	---

- Immunodeficienza con iper IgM
- Deficit delle sottoclassi IgG
- Immunodeficienze combinate:
- Tutti i tipi di immunodeficienza grave combinata
- Sindrome di Wiskott-Aldrich
- Atassia teleangectasica

L'obiettivo della terapia con IVIG è il mantenimento delle IgG a livelli pre-infusionali di almeno 500 mg/dL, che consente al paziente di avere un minor numero di episodi febbrili e, in generale, di infezioni.

Il dosaggio consigliato è di 400-600 mg/Kg ogni 28 giorni circa, tenendo presente la possibilità di personalizzare la dose; è possibile aumentare il dosaggio fino a 800 mg/Kg o ridurre l'intervallo di somministrazione in caso di necessità, per esempio in corso di infezioni o di stress chirurgici.

DEFICIENZE SECONDARIE DI IMMUNOGLOBULINE

- Trapianto di midollo osseo allogenico
Indicazione: severa e documentata ipogammaglobulinemia in ricevente di trapianto per la prevenzione delle infezioni e in particolare quelle da CMV se donatore portatore di CMV. 38
La posologia è di 400-600 mg/Kg ogni settimana durante il ricovero, poi una volta al mese; va personalizzata per mantenere livelli basali di IgG superiori a 500 mg/dL. La somministrazione di IVIG riduce significativamente l'incidenza di polmoniti interstiziali, infezioni batteriche e da CMV.
- Malattie linfoproliferative con deficit anticorpale (Mieloma Multiplo, Leucemia Linfatica Cronica)

Indicazione: prevenzione delle infezioni nel MM e nella LLC in fase stabile, con storia di una o più infezioni batteriche severe.

La posologia è di 250 mg/Kg ogni 4 settimane.

Sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia

Indicazione: bambini con infezione da HIV di grado moderato o severo, per la prevenzione di infezioni batteriche.

La posologia è di 400 mg/Kg ogni 4 settimane.

PATOLOGIE DIPENDENTI DA MECCANISMI IMMUNITARI O AUTOIMMUNITARI

- Sindrome di Guillain-Barré
Indicazione: come alternativa equivalente alla plasmateresi.
Posologia: 400 mg/Kg per 5 giorni oppure 2 g/Kg in 2 giorni.
- Poliradicolonevrite demielinizzante infiammatoria cronica
Indicazione: come alternativa alla terapia corticosteroidea, nei casi in cui questa non è risultata efficace, non è tollerata o è controindicata; le IVIG hanno dimostrato un'efficacia equivalente a quella della plasmateresi.

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 29 di 42
--	--	---	---

Posologia: 400 mg/Kg per 5 giorni oppure 2 g/Kg in 2 giorni.

- **Malattia di Kawasaki**
Uso raccomandato in associazione con l'aspirina, nei pazienti severamente affetti. Il dosaggio è di 2g/Kg in 8-12 ore in singola infusione, in associazione ad alte dosi di ASA. La modalità di trattamento con alte dosi in singola infusione si è dimostrata più efficace nella prevenzione degli aneurismi delle coronarie, rispetto a dosi minori ripetute.
- **Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI)**
La raccomandazione si riferisce alle seguenti situazioni:
sanguinamenti importanti in atto
fattori di rischio aumentati per sanguinamento (ad esempio comorbidità per ulcera peptica, coagulopatie)
preparazione alla splenectomia se le piastrine sono < a 20.000/mL
preparazione ad interventi chirurgici o invasivi con piastrine < a 20.000/mL, in urgenza o in pazienti refrattari allo steroide.
Posologia: 400 mg/Kg per 5 giorni o 1 g/Kg per 2 giorni.
- **Porpora post-trasfusionale**
Le IVIG possono essere considerate la terapia di prima linea in pazienti severamente affetti.

PATOLOGIE NELLE QUALI L'USO ROUTINARIO NON E' RACCOMANDATO

Si riportano di seguito alcune delle condizioni cliniche per le quali l'impiego delle IVIG non è basato su evidenze documentate di efficacia e non può essere raccomandato come prima scelta terapeutica, ma può essere considerato in relazione ai singoli casi e sulla base di un razionale dimostrabile.

- Malattia emolitica neonatale
- Anemia emolitica autoimmune
- Neutropenia immunomediata
- Aplasia pura della serie rossa
- Refrattarietà alla trasfusione piastrinica
- Trombocitopenia neonatale alloimmune
- Crisi miastenica
- Sindrome di Lambert-Eaton
- Neuropatia Motoria Multifocale
- Sclerosi Multipla
- Epilessia intrattabile dell'infanzia
- Dermatomiosite
- Polimiosite
- L.E.S. refrattario
- Sindrome da anticorpi anti-Cardiolipina
- Artrite cronica giovanile
- Miosite da corpi inclusi
- Vasculiti sistemiche

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 30 di 42
---	---	---

- Prevenzione della sepsi in neonati pretermine o con basso peso alla nascita

Esiste una formulazione sottocutanea di Immunoglobuline(IGSC) per le quali le indicazioni sono attualmente limitate a :

- Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anti
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL), per i quali la profilassi con antibiotici è inefficace o controindicata.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).
- Ipogammaglobulinemia in pazienti pre- e post- trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).
- Nella polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP)

Si raccomanda di ottenere e conservare il consenso informato nonché registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

13.2 RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI CONCENTRATI DI ANTITROMBINA

Introduzione

I concentrati di antitrombina (AT) rappresentano un presidio terapeutico utile nelle carenze primitive e secondarie; il loro impiego, da riservare a condizioni cliniche nelle quali bassi livelli di AT funzionale si associano ad uno squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico, deve essere ancora confortato da evidenze scientifiche.

Elementi di fisiologia

L'AT è una glicoproteina a sintesi epatica, di peso molecolare 58.000 Da, presente nel plasma ad una concentrazione di 150 Ig/mL. Essa è un inibitore delle proteasi, appartenente alla famiglia delle serpine o inibitori delle serin-proteasi. Viene prodotta da fegato e dall'endotelio dei vasi sanguigni. Si tratta del più potente inibitore naturale della coagulazione, che gioca un ruolo fondamentale nell'equilibrio della bilancia emostatica. L'effetto inibitorio si esercita su numerosi fattori della cascata della coagulazione: i fattori IIa (trombina attivata), Xa, XIIa, XIa e IXa. L'azione dell'ATIII necessita della presenza di eparina: il complesso ATIII - eparina neutralizza rapidamente la trombina prodotta dalla cascata coagulativa attivata. L'equilibrio fisiologico (omeostasi) risulta dal bilanciamento tra ATIII e trombina. Nel caso di difetti funzionali o deficit quantitativi dell'ATIII l'equilibrio si sposta verso un aumento del rischio di trombosi ed embolia. La carenza di ATIII può essere ereditaria (di tipo I, carenza quantitativa della proteina, o di tipo II, difetto funzionale) o acquisita (ridotta produzione per cirrosi o insufficienza epatica cronica, perdita nella sindrome nefrosica, elevato consumo in corso di trombosi profonda e tromboflebite, embolia polmonare, coagulazione intravascolare, dopo intervento chirurgico). L'attività dell'ATIII si riduce in presenza di aumentati livelli di estrogeni (terapia contraccettiva, gravidanza).

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 31 di 42
---	---	---

Possiede inoltre proprietà antiinfiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostaciline da parte delle cellule endoteliali.

I valori normali di attività dell'AT nel plasma sono compresi fra 80 e 120%. In condizioni normali l'emivita biologica è di 1,5-2,5 giorni; invece, soprattutto nelle carenze acquisite e in presenza di eparina, l'emivita può ridursi notevolmente, fino anche a poche ore.

Preparazioni di antitrombina

I concentrati di AT, così come tutti gli altri plasmaderivati, vengono preparati utilizzando pool di plasma umano, proveniente da non meno di 1.000 donatori diversi.

Sono registrati per impiego clinico prodotti di varie ditte, sottoposti a procedure di inattivazione mediante pasteurizzazione, talora seguita da nanofiltrazione.

Sono disponibili flaconi da 500 - 1.000 - 1.500 - 2.000 UI.

Meccanismo d'azione

L'AT viene impiegata come terapia sostitutiva, nelle condizioni di carenza congenita e acquisita, in particolari situazioni.

I soggetti carenti di AT presentano un aumentato rischio trombotico, specie in presenza di altre condizioni trombofiliche associate.

Carenza congenita di AT

La prevalenza stimata è di 1/2.000-5.000 nella popolazione generale, e di 2-3% in una popolazione selezionata di pazienti con eventi trombotici.

Esistono due diversi tipi di carenza congenita di AT, che si trasmettono come carattere autosomico dominante:

- TIPO I (difetto quantitativo), nel quale si verifica una riduzione proporzionale della concentrazione proteica e dell'attività funzionale dell'AT.
- TIPO II (difetto qualitativo), caratterizzato da livelli normali di proteina, in presenza di ridotta attività funzionale.

Carenza acquisita di AT

Diverse condizioni cliniche sono associate ad uno stato di carenza acquisita di AT:

1) ridotta sintesi:

- epatopatie acute e croniche;
- neonati prematuri;
- terapia con L-asparaginasi.

2) Aumentata escrezione/perdita:

- enteropatia proteino-disperdente;
- sindrome nefrosica;
- ustioni.

3) Diluizione:

- trasfusione massiva;
- plasmaexchange;
- circolazione extracorporea.

4) Aumentato consumo:

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 32 di 42
---	---	---

- CID;
- chirurgia maggiore;
- infusione di eparina;
- politraumi;
- sepsi severa/shock settico;
- tromboembolismo severo;
- sindrome uremico-emolitica;
- pre-eclampsia.

Indicazioni

L'impiego di concentrati di AT, da riservare a condizioni cliniche nelle quali bassi livelli di AT funzionale si associano ad uno squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico, deve essere ancora confortato da evidenze scientifiche.

Pazienti con deficit congenito di AT

La carenza congenita, in assenza di sintomatologia o di fattori di rischio, non costituisce indicazione alla terapia sostitutiva con concentrati di AT, che va temporaneamente riservata, in associazione a terapia eparinica, alle seguenti condizioni :

- profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni ad alto rischio: interventi di chirurgia maggiore, procedure ostetriche (quali parto o aborto), traumi, immobilizzazione;
- trattamento di manifestazioni trombotiche in atto, fino al raggiungimento del livello di anticoagulazione orale indicato.

I pazienti con deficit congenito di AT e ripetuti episodi di tromboembolismo devono essere sottoposti a terapia anticoagulante orale a tempo indeterminato.

Pazienti con deficit acquisito di AT

Vi sono scarse evidenze per il trattamento con AT in condizioni di deficit acquisito; la terapia con AT può trovare giustificazione, anche se il livello delle evidenze non è elevato, nella CID associata a sepsi severa, nella quale l'impiego di alte dosi, non associate a eparina, potrebbe migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

Sono necessari ulteriori studi per quanto riguarda l'uso di concentrati di AT in caso di:

- CID associata a trauma, ustioni, gravidanza;
- neonati da madri carenti o con storia familiare di tromboembolismo venoso severo;
- trombosi in atto con bassi livelli di AT e resistenza all'eparina;
- tromboembolismo acuto in corso di terapia con L-asparaginasi;
- circolazione extracorporea;
- trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto ortotopico di fegato;
- malattia veno occlusiva dopo trapianto di midollo.

L'uso di AT, inoltre, non è generalmente indicato (non vi sono prove di efficacia clinica), anche in presenza di livelli di AT decisamente inferiori alla norma, come nelle condizioni di carenza cronica non scompensata di seguito riportate: epatopatia acuta o cronica, sindrome nefrosica, enteropatia proteino-disperdente, pre-eclampsia, sindrome da distress respiratorio neonatale, politrauma e postoperatorio in assenza di CID.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 33 di 42
---	---	---

Calcolo della dose di AT da somministrare

Non c'è alcuna evidenza clinica che livelli sopranormali di AT garantiscano una migliore protezione rispetto ai livelli fisiologici, peraltro un sovradosaggio non implica un aumento del rischio emorragico. Prima di iniziare la terapia sostitutiva con concentrato specifico, è consigliato eseguire un dosaggio di AT funzionale. In considerazione del fatto che la somministrazione di 1UI/kg di peso aumenta l'attività dell'AT plasmatica di 1,5%, la dose da somministrare risulta così calcolata:

Unità di AT = peso corporeo (kg) x [livello desiderato-attività dosata(%)]/1,5.

Esempio: 60 kg x (100-38%)/1,5 = 2.480 UI.

La dose e il *timing* delle successive somministrazioni sono legate al monitoraggio dell'attività plasmatica dell'AT ogni 12-48 h.

Effetti collaterali e reazioni avverse

In genere l'infusione di AT è ben tollerata; sono possibili comunque reazioni di tipo allergico.

L'uso di concentrati di AT, in contemporanea con la somministrazione di eparina, aumenta il rischio di emorragia e, pertanto, è necessario un attento controllo clinico e laboratoristico, specie nei pazienti ad alto rischio emorragico.

Si raccomanda di ottenere e conservare il consenso informato nonché registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

13.4 RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO

I concentrati di complesso protrombinico (CCP) rappresentano un presidio terapeutico utile per la correzione acuta e temporanea della carenza dei fattori del complesso protrombinico. Può essere indicato per la correzione rapida (trattamento) di un difetto acquisito (epatopatie o coagulopatie da dicumarolici) dei fattori II, VII, IX, X della coagulazione associato ad emorragie gravi o potenzialmente fatali (es. intracranica). Non esistono trial clinici randomizzati e controllati di dichiarata evidenza sull'impiego dei CCP, ma solo studi osservazionali o retrospettivi, sulla base dei quali vengono formulate le seguenti raccomandazioni.

Preparazioni di concentrato di complesso protrombinico

I CCP contengono il fattore II (Fu), il fattore IX (FIX) e il fattore X (FX), ad azione procoagulante, nonché inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C, la proteina 5 e tracce di antitrombina, eparina e vitronectina. Sono disponibili CCP contenenti fattori della coagulazione non attivati e un concentrato di fattori attivati. I CCP, così come tutti gli altri plasmaderivati, sono preparati utilizzando pool di plasma umano, proveniente da non meno di 1.000 donatori diversi.

Sono registrati per impiego clinico prodotti di varie ditte, sottoposti a metodiche di inattivazione virale, sia fisiche (riscaldamento o vapore), sia chimiche (impiego di solvente-detergente). Sono disponibili flaconi da 200 - 500 - 1.000 UI.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 34 di 42
---	---	---

Indicazioni

Deficit congeniti

Il CCP non attivato è impiegato solo in caso di documentato deficit dei singoli fattori II e X, per la profilassi o il trattamento delle emorragie; se non disponibile, in alternativa, può essere utilizzato il PFC; analogamente, nel caso di deficit congeniti di FVII e FIX, si può ricorrere al CCP solo in assenza di concentrati specifici.

IL CCP attivato, rappresenta un'alternativa terapeutica, insieme con il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), per il trattamento di episodi emorragici in emofilia A con inibitori.

Per il deficit congenito di FII o FX è indicato un dosaggio di 20-30 UI/kg, secondo la gravità, localizzazione ed estensione dell'emorragia. Una volta somministrata la dose iniziale, è necessario monitorare il livello dei singoli fattori carenti, per poter decidere sulla dose di mantenimento successiva, considerando che il livello minimo emostatico richiesto per il FU è 20-30 UI/dL e per il FX è 10-15 UI/dL.

Deficit acquisiti

Nei deficit acquisiti dei fattori del complesso protrombinico (grave epatopatia, riduzione da perdita o diluizione) il CCP può essere somministrato in alternativa al PFC, come presidio di seconda scelta, tenendo presente il maggior rischio trombotico rispetto al plasma (non usare in emorragia massiva non in TAO o in epatopatie severe, dove è meglio usare PFC).

La somministrazione di CCP è indicata:

1. In pazienti con deficit singoli o multifattoriali del complesso protrombinico, in presenza di emorragia.
2. In presenza di limitazioni all'uso del PFC per rischio di sovraccarico del circolo o per necessità di emostasi immediata, nelle seguenti situazioni:
 - patologia epatica severa con grave emorragia o in preparazione di interventi chirurgici programmati con rischio di emorragia (trapianto di fegato);
 - carenza di vitamina K (da terapia antibiotica, diarrea persistente, malassorbimento, malnutrizione), in presenza di emorragie a rischio di vita.
3. Per correggere un eccesso di anticoagulazione da dicumarolici o per interrompere una terapia anticoagulante orale (TAO) in situazioni di emergenza (emorragia acuta maggiore, intervento chirurgico indifferibile).

In caso di TAO, il CCP può essere il farmaco di prima scelta anche se, secondo la causa, localizzazione ed estensione di un'emorragia manifesta o potenziale, occorre valutare l'utilizzo di altri presidi terapeutici, come la vitamina K.

Sebbene non siano ancora disponibili studi clinici adeguati, in circostanze di estrema urgenza e a rischio per la vita del paziente, può essere considerata l'infusione di rFVIIa, in sostituzione del CCP, qualora questo non sia disponibile.

4. Nell'emofilia acquisita, dove può essere impiegato il CCP contenente fattori della coagulazione attivati.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 35 di 42
---	---	---

Posologia e modalità di somministrazione

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

Prima della somministrazione di CCP vanno eseguiti test dell'emostasi, compatibilmente con l'urgenza clinica (PT/INR, a PTT e, se possibile, il dosaggio dei fattori del complesso protrombinico), per decidere dosi e durata della terapia.

Per emorragie gravi o interventi chirurgici maggiori la dose media iniziale da somministrare in bolo è di 20-25 UI/kg.. Dopo una prima somministrazione del farmaco occorre controllare a distanza di 30-60' il PT/INR, per poter valutare se proseguire la terapia e a quale dosaggio.

Correzione dell'eccesso di anticoagulazione da TAO

In caso di emorragie maggiori o interventi chirurgici in emergenza e indifferibili occorre:

- a) sospendere la TAO in corso.
- b) Eseguire controllo INR.
- c) Somministrare vitamina K al dosaggio di 10 mg/100 mL di soluzione fisiologica, lentamente ev in circa 30'.
- d) Infondere CCP ai seguenti dosaggi, lentamente, in circa 10-15':
 - per INR < 2 somministrare 20 UI/kg;
 - per INR fra 2 - 4 somministrare 30 UI/kg;
 - per INR > 4 somministrare 50 UI/kg.
- e) Ripetere l'INR dopo la fine dell'infusione e accertarsi che sia < 1,5; in caso contrario ripetere la somministrazione di CCP, secondo lo schema precedente. In alternativa e, soprattutto se il CCP non è disponibile, somministrare PFC alla dose Iniziale di 15-20 mL/kg.

Controindicazioni, effetti collaterali e reazioni avverse

La CID rappresenta controindicazione all'impiego di CCP.

Possibili effetti collaterali e reazioni avverse sono rappresentati da:

- complicanze tromboemboliche.
- Reazioni allergiche e anafilattiche.
- Rialzi febbrili.

Il CCP ha una azione reverse efficace della TAO in corso di sanguinamento, non è invece efficace in corso di terapia con NAO.

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

14. LE INDICAZIONI ALLA DONAZIONE DI SANGUE AUTOLOGO (PREDEPOSITO) E NUOVE STRATEGIE PER RIDURRE IL RICORSO A TRASFUSIONI OMOLOGHE.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 36 di 42
---	---	---

Il predeposito è stato negli anni 80 la procedura di autotrasfusione più diffusa, conosciuta e raccomandata nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia elettiva programmata. Il razionale di questo approccio era sostanzialmente basato sulla considerazione del rischio di trasmissione di infezioni con la trasfusione di sangue, emocomponenti e plasma derivati da donatore omologo che avevano caratterizzato i decenni precedenti e, in particolare, la trasmissione della infezione da HIV nei pazienti emofilici da fattore VIII plasmaderivato inquinato negli anni '80; nonché alla scarsa disponibilità di sangue allogenico.

Nell'ultimo decennio il ricorso a questa procedura si è ridotto notevolmente.

Le cause di questo cambio radicale di orientamento sono le seguenti:

- I criteri di selezione dei donatori e i test molecolari introdotti nello screening hanno drasticamente ridotto il rischio di trasmissione di malattie infettive con la trasfusione: il rischio residuo oggi calcolato di trasmettere una infezione con la trasfusione varia da 1 su 1 milione a 1 su 20 milioni di unità trasfuse;
- Permane su livelli molto più elevati (1 su 30 - 50.000) il rischio di errore di identificazione del paziente e della unità da trasfondere, comprese le unità autologhe;
- Il miglioramento della qualità degli emocomponenti derivati da donazione omologa: sono oggi disponibili unità di globuli rossi privati, attraverso la filtrazione pre-storage, delle altre componenti cellulari (globuli bianchi e piastrine) che sono responsabili di reazioni trasfusionali importanti; è infatti documentata la maggiore frequenza di reazioni trasfusionali in pazienti trasfusi con unità autologhe rispetto a quelli trasfusi con unità omologhe; la conservazione delle unità autologhe con tutte le componenti cellulari comporta la liberazione all'interno dell'unità di citochine e fattori di crescita responsabili di reazioni indesiderate. Inoltre nelle unità autologhe permane il rischio di una contaminazione batterica.
- Il miglioramento delle tecniche chirurgiche comporta spesso la inutilità della trasfusione di per sé: in effetti, nelle varie casistiche, si assiste alla eliminazione dal 40 al 60% delle unità pre-depositate;

Le linee guida internazionali così come gli Standard SIMTI di Medicina Trasfusionale e il D.M. 2 novembre 2016 limitano il ricorso alla procedura di predeposito a situazioni selezionate:

- a. pazienti con fenotipo eritrocitario raro ;
- b. pazienti con alloimmunizzazioni complesse per i quali è impossibile reperire emocomponenti compatibili;
- c. pazienti che rifiutino il consenso alla donazione allogenica (motivi religiosi);
- d. donatore di cellule staminali emopoietiche midollari;
- e. paziente pediatrico candidato ad intervento di scoliosi vertebrale.

Viene suggerito, ove appropriato, il ricorso a tecniche di recupero del sangue nel peri-operatorio e Emodiluizione preoperatoria normovolemica moderata, ma soprattutto l'applicazione del **PBM (Patient Blood Management)** che implica un approccio multidisciplinare e multimodale al paziente volto a valutare e modificare i fattori di rischio trasfusionale con il risultato di ridurre l'utilizzo di trasfusioni omologhe.

Il PBM mira a gestire la risorsa "sangue del paziente" spostando l'attenzione dall'emocomponente al paziente stesso che, quindi, acquista un ruolo centrale e prioritario questo ha il risvolto di implementare l'uso appropriato degli emocomponenti e dei plasmaderivati.

Il PBM si fonda su tre pilastri:

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 37 di 42
---	---	---

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'utilizzo dell'Acido Tranexamico come farmaco antiemorragico trova indicazione per prevenire o ridurre le perdite ematiche in diverse condizioni cliniche. Risulta già dimostrato che la somministrazione in tempi rapidi di acido tranexamico migliora la gestione dei pazienti con trauma severo e delle pazienti con emorragia post-partum senza aumentare il rischio di tromboembolia.

Si rimanda alle linee guida OMS che raccomandano l'infusione del farmaco in tutte le donne con emorragia post-partum come trattamento standard entro 3 ore dal parto (*WHO Recommendation on tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage*).

Sicuramente il supporto farmacologico dato dall'ac. Tranexamico nella chirurgia ortopedica si inserisce nei programmi di PBM (Patient Blood Management) cioè di ottimizzazione della "risorsa sangue", come in quelli già dimostrati per la traumatologia e l'ostetricia.

15. RACCOMANDAZIONI PER LE PROCEDURE DI AFERESI TERAPEUTICA

15.1 Plasmaferesi terapeutica

Definizione e indicazioni

La plasmaferesi terapeutica è una procedura che prevede, con l'impiego di specifiche apparecchiature, la rimozione di plasma del paziente e la sua sostituzione, a seconda delle indicazioni, con soluzioni di albumina o soluzioni a base di cristalloidi o plasma fresco congelato.

L'intento terapeutico è quello di rimuovere dal circolo fattori plasmatici (fattore di von Willebrand ad alto peso molecolare, paraproteine monoclonali, crioglobuline, immunocomplessi, immunoglobuline, auto o alloanticorpi, lipoproteine che veicolano il colesterolo) che intervengono nella patogenesi di alcune forme morbose, o che possono essere responsabili delle manifestazioni cliniche della malattia o delle sue complicanze. Per tale motivo il piano terapeutico deve essere spesso integrato con altri trattamenti anche farmacologici. Poiché tale principio è applicabile a un grande numero di condizioni patologiche, negli anni passati l'impiego delle procedure di aferesi terapeutica è stato esteso, in modo anche improprio, senza riscontro di vantaggi clinici.

Più recentemente, sono state selezionate con maggior rigore le patologie per le quali la plasmaferesi terapeutica è considerata terapia di prima linea e quelle per le quali è invece considerata discutibile, oppure priva di efficacia, con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 38 di 42
---	---	---

Vengono di seguito riportate le categorie di patologie definite dall'American Society for Apheresis (ASFA), cui si fa riferimento anche per questo documento, che hanno valore di raccomandazioni ad un uso appropriato della plasmaferesi terapeutica, aggiornate all'ultima revisione del 2016.

Modalità di attivazione e di conduzione delle procedure di aferesi

L'indicazione alla procedura di plasmaferesi può essere proposta dai Medici di ogni reparto ospedaliero al Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale.

Il Medico del Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, valutata l'appropriatezza della richiesta, verificherà l'idoneità del paziente a sostenere la procedura stessa e l'avvenuta formalizzazione del consenso informato del paziente.

Definire, poi, il piano terapeutico concordando con il Medico richiedente il numero e la frequenza delle sedute e la sede ove la procedura dovrà essere eseguita (ambulatorio, reparto, terapia intensiva).

Il Medico del Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dovrà, inoltre, definire il programma degli accertamenti laboratoristici e strumentali utili alla valutazione dell'efficacia terapeutica.

Indicazioni cliniche alla plasmaferesi terapeutica

CATEGORIA I

Rientrano in tale categoria le patologie per le quali la plasmaferesi viene indicata come approccio terapeutico primario unico o in aggiunta e combinata con altri trattamenti.

- Poliradiculoneuropatia infiammatoria acuta demielinizzante (Sindrome di Guillain-Barré)
- Polineuropatia cronica demielinizzante
- Polineuropatie demielinizzanti con paraproteinemia IgG/IgA/IgM
- Miastenia Gravis
- PANDAS (esacerbazioni)
- Corea di Sydenham
- Sindrome di Goodpasture (dialisi-indipendente o con emorragia alveolare diffusa)
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA-associata (dialisi-dipendente o con emorragia alveolare diffusa)
- Crioglobulinemia severa/sintomatica
- Glomerulosclerosi focale segmentaria (ricidiva in trapianto renale)
- Trapianto renale ABO compatibile (rigetto anticorpo-mediato, desensibilizzazione per cross-match positivo in trapianto da donatore vivente)
- Trapianto renale ABO incompatibile (desensibilizzazione in trapianto da donatore vivente)
- Sindrome emolitico-uremica atipica (anticorpi anti Fattore-H)
- Trapianto di fegato ABO incompatibile (desensibilizzazione in trapianto da donatore vivente)
- Iperviscosità in gammopatia monoclonale (sintomatica, profilassi per terapia con Rituximab)
- Porpora Trombotica Trombocitopenica idiopatica
- Microangiopatia trombotica associata a ticlopidina
- Morbo di Wilson (forma fulminante)
- Encefalite Anti-NMDA

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 39 di 42
---	---	---

- Leucoencefalite multifocale progressiva associata a natalizumab

CATEGORIA II

Rientrano in tale categoria le patologie per le quali la plasmaferesi viene generalmente accettata come terapia di supporto.

- Encefalomielite acuta demielinizzante (ADEM)
- Sindrome miastenica di Lambert-Eaton
- Sclerosi Multipla (malattia infiammatoria acuta del Sistema Nervoso Centrale)
- Neuromielite ottica (acuta)
- Malattia di Refsum (malattia da accumulo di acido fitanico)
- Anticorpi anti canali del potassio
- Mieloma (cast nephropathy)
- Ipercolesterolemia familiare (forma omozigote in pazienti di piccolo volume ematico)
- Anemia emolitica autoimmune (forma severa da agglutinine fredde)
- Lupus Eritematoso Sistemico (severo)
- Sindrome emolitica uremica (da mutazioni dei geni regolatori del complemento)
- Trapianto renale ABO incompatibile (rigetto umorale)
- Sindrome catastrofica da antifosfolipidi
- Trapianto di cellule staminali ABO incompatibile (incompatibilità maggiore)
- Avvelenamento da funghi
- Encefalopatia di Hashimoto
- Vasculite

CATEGORIA III

Rientrano in tale categoria le patologie per le quali non si hanno indicazioni univoche sui risultati terapeutici e sul rapporto rischio/beneficio. La sua applicazione può essere riservata a singoli pazienti come tentativo di approccio terapeutico.

- Sindrome di Guillain Barré (post trattamento con Immunoglobuline endovena)
- Encefalite focale cronica (Encefalite di Rasmussen)
- Neuromielite ottica (terapia di mantenimento)
- Sindromi neurologiche paraneoplastiche
- Polineuropatia demielinizzante associata a mieloma multiplo
- Sindrome dell'uomo rigido (Stiff man syndrome)
- Perdita improvvisa dell'udito
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA-associata (dialisi-indipendente)
- Sindrome di Goodpasture (dialisi-dipendente e senza emorragia alveolare diffusa)
- Porpora di Schonlein-Henoch
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva da immunocomplessi
- Nefropatia da IgA (con crescents o cronica progressiva)
- Fibrosi Sistemica Nefrogenica

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 40 di 42
---	---	---

- Trapianto renale ABO compatibile (desensibilizzazione, elevato PRA in trapianto da donatore cadavere)
- Sindrome emolitico-uremica associata ad infezione da Streptococco Pneumoniae
- Microangiopatia trombotica (associata a: clopidogrel, ciclosporina, tacrolimus)
- Insufficienza epatica acuta
- Trapianto di fegato ABO incompatibile (desensibilizzazione in trapianto da donatore cadavere, rigetto umorale)
- Trapianto di Polmone (rigetto anticorpo-mediato)
- Trapianto cardiaco(desensibilizzazione per cross-match positivo da anticorpi anti-HLA donatore specifici, rigetto anticorpo-mediato)
- Cardiomiopatia dilatativa idiopatica (NYHA II-IV)
- Pemfigo
- Sclerosi Sistemica Progressiva (Sclerodermia)
- Pancreatite con ipertrigliceridemia
- Porpora post-trasfusionale
- Piastrinopenia indotta da eparina (HIT)
- Inibitori di fattori della coagulazione (autoanticorpi)
- Anemia aplastica
- Aplasia pura eritrocitaria (Pure Red Cell Aplasia)
- Anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi (severa)
- Shock da Ustioni
- Avvelenamenti
- Tireotossicosi
- Sepsì con insufficienza multiorgano
- Necrolisi Epidermica Tossica (sindrome di Lyell e sindrome di Stevens-Johnson)
- Dermatite Atopica refrattaria
- Lupus cardiaco neonatale
- Porfiria eritropoietica con danno epatico
- Sindrome dolorosa regionale complessa
- HELLP Syndrome post parto
- Desensibilizzazione HLA in trapianto di CSSP
- Prevenzione alloimmunizzazione anti RhD dopo trasfusione di GRC
- Prurito associato a malattia epatobiliare.
- Microangiopatia trombotica coagulazione dipendente

CATEGORIA IV

- Rientrano in tale categoria le patologie per le quali è documentata la non efficacia della plasmaferesi terapeutica rispetto alle altre terapie.
- Amiloidosi sistemica
- Sclerosi laterale amiotrofica
- Inibitori di fattori della coagulazione (alloanticorpi)
- Dermatomirosite e Polimiosite
- Inclusion body mirositis

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 41 di 42
---	---	---

- Piastrinopenia Immune(refrattaria)
- Sindrome emolitico-uremica atipica (da mutazioni del MCP)
- Sindrome emolitico-uremica associata a Shiga-toxin
- POEMS
- Trapianto renale ABO incompatibile (gruppo A2/A2B in donatore cadavere di gruppo B)
- Lupus Eritematoso Sistemico (nefrite)
- Microangiopatia trombotica associata a gemcitabina o chinino
- HELLP Syndrome pre parto

15.2 Indicazioni cliniche alla leucoferesi terapeutica

- Iperleucocitosi con leucostasi (cat.I)

15.3 Indicazioni cliniche all'eritroferesi terapeutica

- Drepanocitosi:
 - Complicanze a rischio (cat.I)
 - Profilassi dello stroke (cat. II)
 - Prevenzione del sovraccarico di ferro (cat. II)
- Policitemia vera :
 - Sintomatica (cat. II)

15.4 Indicazioni cliniche alla piastrinoferesi terapeutica

- Trombocitosi:
 - Sintomatica (cat. II)
 - Secondaria; Profilassi (cat.III)

 Azienda Ospedaliera "Pugliese – Ciaccio" di Catanzaro S.O.C. Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale	DOCUMENTO MANUALE PER IL BUON USO DEL SANGUE	Doc. 25 Rev. 5 Data: 20-12-2019 Pag. 42 di 42
---	---	---

16. ALLEGATI

- Mod.33 "Notifica reazione trasfusionale indesiderata e grave"
- Mod.47 "Richiesta esami immunoematologici"
- Mod.49 "Richiesta emocomponenti"
- Mod.50 "Consenso informato alla trasfusione"
- Mod.51 "Scheda di registrazione dei controlli pre-trasfusionali"
- Mod.61 "Restituzione unità e corretta conservazione"
- Mod.64 "Ritiro emocomponenti"
- Mod.86 "Informativa per la trasfusione di sangue, emocomponenti ed emoderivati"

17. RIFERIMENTI

- DM 2 Novembre 2015
- Standard di Medicina Trasfusionale 3^a Edizione ottobre 2017
- EDQM 19^a Edizione 2017
- Raccomandazioni AISF-SIMTI: l'uso appropriato dell'albumina nei pazienti con cirrosi epatica Edizione 2016
- Raccomandazioni SIMTI per la terapia trasfusionale in Neonatologia In collaborazione con SIN - Edizione 2014
- D.M 2 OTTOBRE 2002
- Raccomandazioni per l'implementazione del programma di PATIENT BLOOD MANAGEMENT Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto - Edizione 2015.
- WHO Recommendation on tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage 2017.
- Raccomandazione per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO
- Ministero della Salute (Racc.n. 5 Aggiornamento)

18. LISTA DI DISTRIBUZIONE

- Direttore Sanitario Aziendale
- Direttore Sanitario dei Presidi
- Direttori Sanitari delle Cliniche Convenzionate:
- S. Anna Hospital;
- Villa Serena;
- Villa del Sole;
- Direttore Sanitario Azienda Ospedaliera "Mater Domini"