

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

Ed. 00 Rev. 3		
Data	30/03/2024	
Redazione	UOC SIMT - Dott. A. Trimarchi	<i>Alfredo Quindici</i>
	UOC SIMT – Dott. P. Nunnari	<i>P. Nunnari</i>
	UOC Terapia Intensiva e Anestesia - Dott. S. Macheda	<i>S. Macheda</i>
	UOC Ematologia – Dott. M. Martino	<i>M. Martino</i>
	UOC Neonatologia - Dr.ssa I. Mondello	<i>I. Mondello</i>
Peer Review Documento	Esperto Consulente Esterno - Dott. G. Bresolin	<i>Giuseppe Bresolin</i>
Verifica	Responsabile UOSD Governo Clinico e Risk Management	
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

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

U.O.C. Servizio Immunotrasfusionale
Direttore Dr. Alfonso Trimarchi

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

ANNO 2024

“Comitato per il Buon Uso del Sangue”
G.O.M. “B.M.M.”

COMITATO SCIENTIFICO

DR. SALVATORE COSTARELLA

DIRETTORE SANITARIO

DR. GIUSEPPE BRESOLIN

ESPERTO CONSULENTE ESTERNO

DR. ALFONSO TRIMARCHI

DIRETTORE U.O.C. SERVIZIO IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. PIETRO NUNNARI

U.O.C. SERVIZIO IMMUNOTRASFUSIONALE

DR.SSA C. MARZIA STILO

U.O.C. SERVIZIO IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. ANGELO ATTINÀ

U.O.C. SERVIZIO IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. VALERIO MELIADÒ

U.O.C. SERVIZIO IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. EMANUELE CIANO ALBANESE

U.O.C. SERVIZIO IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. MASSIMO MARTINO

DIRETTORE U.O.C. EMATOLOGIA

DR. SEBASTIANO MACHEDA

DIRETTORE U.O.C. RIANIMAZIONE

DR.SSA ISABELLA MONDELLO

DIRETTORE U.O.C. NEONATOLOGIA

La stesura e la ricerca bibliografica sono state curate dai Dr. Alfonso Trimarchi e Dr. Pietro Nunnari

INDICE

Paragrafo	Pagina
1 STORIA DOCUMENTO	5
2 SCREENING	9
3 SELEZIONE E VALUTAZIONE DELLE FONTI DOCUMENTALI	12
4 MATERIALI E METODI	17
5 PERCORSO DI CURA	18
6 MONITORAGGIO/INDICATORI	85
7 ALLEGATI	86

1. STORIA DOCUMENTO

1.1. Revisione del Documento

Il progetto di revisione del precedente documento aziendale (2021) è nato, in seno alla U.O.C. Immunoematologia e Medicina TrASFusionale, nell'ottica di garantire un intervento diagnostico e terapeutico volto ad individuare ed applicare, nel miglior modo possibile, le appropriate terapie trasfusionali, integrandole fra loro, per ottenere un idoneo controllo della risorsa "Sangue".

1.2. Principali Azioni Correttive apportate al Percorso

- Guida per visualizzazione stato richiesta emocomponente tramite applicativo informatizzato
- Appraisal delle linee guida nazionali ed internazionali più recenti sul tema della trasfusione di emocomponenti
- Aggiornamento di tutte le principali indicazioni all'impiego di emocomponenti nella pratica clinica
- Inserimento di indicatori per la valutazione dell'appropriatezza nell'utilizzo degli emocomponenti ed il monitoraggio del percorso di cura

1.3. Obiettivi del Documento

L'obiettivo di questo documento è quello di proporre un minimo comune denominatore riguardo l'uso dei principali emocomponenti per i pazienti trattati nella Provincia di Reggio Calabria, sia all'interno delle strutture sanitarie che costituiscono la Rete a cui afferiscono i cittadini, che per la medicina del territorio.

L'adesione delle strutture sanitarie\servizi ed il riconoscimento di un utilizzo condiviso clinico ed organizzativo favorisce l'omogeneizzazione e l'uniformità delle pratiche assistenziali. Il perno del documento è centrato sulla multidisciplinarietà che, ad ogni passaggio, garantisce la miglior pratica clinica ed assistenziale.

1.4. Produzione Documento

Il presente documento è stato redatto dal Gruppo di Lavoro (Working Group) e revisionato con il supporto di un Supervisor (A.T.), modulando il lavoro di compilazione sulle corrispettive macrofasi in cui è stato suddiviso il percorso.

1.5. Verifica Documento

Il documento è stato sottoposto a processo di verifica formale e metodologica dal Risk Manager del GOM "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria.

1.6. Peer Review Documento

Il lavoro è stato sottoposto a processo di approvazione dei contenuti diagnostico-terapeutici ed assistenziali da parte di un Esperto Consulente Esterno (G.B.) con vasta esperienza e competenze riconosciute sia in ambito nazionale che internazionale.

1.7. Validazione Documento

Il presente documento è stato sottoposto a processo di validazione dal Direttore Sanitario del GOM "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria.

1.8. Diffusione Documento

Il documento è stato diffuso in modo controllato attraverso il Co.Bu.S e risulta consultabile dagli operatori sul sito Aziendale

1.9. Validità Documento

Il presente lavoro sarà ritenuto valido, sulla base dei requisiti organizzativi generali dell'accreditamento istituzionale, salvo mutamenti normativi/legislativi, variazioni organizzative e/o necessità di modifica dei contenuti che comporti un aggiornamento dello stesso.

1.10. Revisione Documento

Il PDTA verrà sottoposto a monitoraggio nei 12 mesi successivi alla sua pubblicazione, riportando le eventuali corrispettive azioni correttive intraprese e le risorse aggiuntive necessarie per raggiungere i nuovi obiettivi.

1.11. Limitazione di Responsabilità

Il presente documento fornisce informazioni ed indicazioni che riflettono lo stato dell'arte al momento della pubblicazione del documento per la gestione del paziente nel contesto di una condizione patologica sospetta o acclarata. I professionisti coinvolti nella implementazione del presente PDTA, una volta preso in carico il paziente, dovranno comunque intraprendere decisioni correlate ad aspetti organizzativi, clinici, etici, sociali, economici e legali secondo il principio del "RISPETTO COMPETENTE" delle evidenze scientifiche che deve rappresentare sempre l'impianto di ogni condotta socioassistenziale virtuosa. La sola aderenza alle evidenze permetterà di risultare esenti da responsabilità nei casi in cui venga riconosciuta colposa la condotta del professionista per morte o lesioni personali dovute a imperizia (Legge Gelli-Bianco 24/2017). L'implementazione di questo percorso dovrà essere effettuata dai professionisti della salute in modo appropriato osservando comportamenti sulla base di fatti e circostanze di ogni singolo caso e sulla disponibilità di risorse e competenze. Questo percorso non ha come finalità quella di sopprimere la valutazione del medico rispetto a particolari pazienti o situazioni cliniche né quella di sostituire la consultazione medico-paziente. Pertanto, l'applicazione da parte dell'operatore sanitario deve risultare volontaria e completamente fondata sulla base della sua responsabilità alla luce delle caratteristiche individuali di ciascun paziente.

1.12. Elenco Acronimi e Definizioni presenti nel Documento

AABB	Association for the Advancement of Blood & Biotherapies
ARDS	Sindrome da distress respiratorio nell'adulto
ASCT	Autologous stem cell transplantation
ATG	Immunoglobuline anti-timociti
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BMM	Bianchi Melacrino Morelli
BPCO	BroncoPneumoPatia Cronica Ostruttiva
BSA	Superficie Corporea
BV	Volume ematico del paziente
CCI	Corrected Count Increment – Incremento corretto
CCP/PCC	Concentrati di Complesso Protrombinico
CEC	Circolazione Extra-Corporea
CID	Coagulazione Intravascolare Disseminata
CMV	Citomegalovirus
CNS	Centro Nazionale Sangue
CoBUS	Comitato Buon Uso del Sangue
CP	Concentrati Piastrinici
CTMO	Centro Trapianti Midollo Osseo
CVC	Catetere Venoso Centrale
DH	Day Hospital
DM	Decreto Ministeriale
DTT	Ditiotreitolo
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
EMC	Emocomponenti
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FNHTR	Febrile Non-Haemolytic Transfusion Reaction
GdL	Gruppo di Lavoro
GOM	Grande Ospedale Metropolitano
GR	Globuli Rossi Concentrati
gr/dl	Grammi/decilitro
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
GRC	Globuli Rossi Concentrati
GRS	Global Rating Scale
Hb	Emoglobina

HELLP	Sindrome caratterizzata da Hemolysis, Elevated levels of Liver enzymes, Low Platelet count
HIT	Trombocitopenia Indotta da Eparina
HLA	Human Leukocyte Antigen - complesso maggiore d'istocompatibilità
HSCT	Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation
Htc	Ematocrito
INR	Rapporto Internazionale Normalizzato
INTER	International
IO	Istruzione Operativa
IOMI	Istituto Ortopedico Mezzogiorno d'Italia
IQR	Range interquartile
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
LG	Linea Guida
LLC	Leucemia Linfatica Cronica
MMG	Medico di Medicina Generale
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OBI	Osservazione Breve Intensiva
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PAP	Pressione Arteriosa Polmonare
PBM	Patient Blood Management
PBS	Peritonite Batterica Spontanea
PFC	Plasma Fresco Congelato
PI	Incremento Piastrinico Desiderato
PLT	Piastrine
PO	Procedura Operativa
POC	Point Of Care
PRP	Plasma Ricco di Piastrine
PT	Tempo di Protrombina
PTP	Porpora Post-Trasfusione
PTT	Tempo di Tromboplastina parziale
RC	Reggio Calabria
RCT	Randomized Controlled Trial
SCA	Sindrome Coronarica Acuta
SIMTI	Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia
SIN	Società Italiana di Neonatologia
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SISTRA	Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali
SIT/SIMT	Servizio Immunotrasfusionale
SSR	Servizio Sanitario Regionale
T&S	Type and Screen
TA-GVHD	graft-versus-host-disease trasfusione-associata
TACO	Transfusion-Associated Circulatory Overload
TAO	Terapia Anticoagulante Orale
TDT	Transfusion-Dependent Thalassaemia
TIF	Thalassaemia International Federation
TIPO	Terapia Intensiva Post-Operatoria
TRALI	Transfusion-Related Acute Lung Injury
TTP	Porpora Trombotica Trombocitopenica
UOC	Unità Operativa Complessa
UTIC	Unità di Terapia Intensiva Cardiologica
VAD	Dispositivo di Assistenza Ventricolare
WHO	World Health Organization

2. SCREENING

2.1. INTRODUZIONE

La trasfusione di emocomponenti rappresenta una delle procedure mediche più comuni nella pratica clinica quotidiana e risulta impiegata per pazienti con molteplici condizioni patologiche. La terapia trasfusionale, inoltre, consente procedure molto complesse, come i trapianti d'organo, l'esecuzione delle diverse tipologie di chirurgia ed i trapianti di cellule staminali.

D'altro canto, l'invecchiamento della popolazione generale rappresenta un altro tema di grande attualità, soprattutto se si considerano gli ultimi indicatori demografici del Bel Paese, forniti da ISTAT. Il processo di invecchiamento della popolazione è proseguito negli ultimi 3 anni, portando l'età media da 45,7 anni a 46,4 anni tra l'inizio del 2020 e l'inizio del 2023. La popolazione ultrasessantacinquenne, che nell'insieme raccoglieva 14.177.000 individui a inizio 2023, costituisce il 24,1% della popolazione italiana, mentre gli ultraottantenni rappresentano il 7,7% del totale. Risultano, al contrario, in diminuzione gli individui tra i 15 e 64 anni, che sono scesi da 37.489.000 (63,5%) a 37.339.000 (63,4%).

Questi dati sono di particolare rilevanza se si considera che l'invecchiamento della popolazione si accompagna all'aumento delle malattie croniche, che, di pari passo, determina un incremento delle attività sanitarie e della necessità di emocomponenti, con un conseguente notevole aumento della spesa pro capite. La fascia di popolazione che si sta gradualmente riducendo, invece, è proprio quella selezionata ai fini della donazione di sangue ed emocomponenti (età compresa tra i 18 ed i 65 anni e con deroga eventuale fino a 70 anni). Da ciò ne deriva che nei prossimi anni la risorsa "sangue" sarà sempre più preziosa.

Ad oggi, tuttavia, i programmi accademici e clinici presenti nel nostro Paese garantiscono ancora una ridotta esposizione e formazione nei confronti delle diverse tipologie di emocomponenti disponibili, della valutazione del rischio trasfusionale, degli eventi avversi e delle indicazioni e controindicazioni di questa pratica clinica così frequente. Mentre l'approccio alla medicina trasfusionale si è basato storicamente sull'esperienza personale, sulle pratiche locali e le expert opinion, la disponibilità odierna di dati di emovigilanza, che documenta gli eventi avversi delle trasfusioni, così come la formulazione di numerosi RCT che hanno dimostrato sia i benefici che i rischi trasfusionali, ha posto l'attenzione dei Clinici e fatto sviluppare un crescente dibattito sulle potenziali alternative terapeutiche all'atto trasfusionale. Tutto ciò sta conducendo la classe medica a rivalutare i trigger trasfusionali sia nei setting ospedalieri, che in quelli territoriali.

La sicurezza trasfusionale, inoltre, continua a rappresentare la più rilevante delle priorità per la nostra società e per questo gli sforzi attuali sono volti sempre più all'identificazione di metodi che siano in grado di ridurre il più possibile il rischio associato alle trasfusioni di emocomponenti.

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) sta, pertanto, promuovendo dal 2012 – in linea con la Risoluzione WHA63.12 del 21/05/2010 dell'OMS – il Patient Blood Management (PBM), una strategia diretta a predisporre "metodi e strumenti innovativi e più efficaci per garantire l'appropriatezza della gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue".

Il PBM è una strategia multidisciplinare e multimodale che mette al centro la salute e la sicurezza del paziente e migliora i risultati clinici basandosi sulla risorsa sangue dei pazienti stessi. Questo approccio riduce in modo significativo l'utilizzo dei prodotti del sangue, affrontando tutti i fattori di rischio trasfusionale modificabili ancor prima che sia necessario prendere in considerazione il ricorso alla terapia trasfusionale stessa.

L'appropriatezza clinica attiene alla specifica erogazione delle cure mediche, che deve essere di comprovata efficacia e soggetta ad una preventiva valutazione del rapporto beneficio/rischio.

La misurazione dell'appropriatezza clinica avviene attraverso una serie di indicatori che permettono di determinare le non appropriatezze, sia in eccesso che in difetto, e sono in grado di suggerire le aree di miglioramento del processo assistenziale. I rapporti stilati sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, grazie all'analisi delle cartelle cliniche, ha dimostrato che il problema dell'appropriatezza delle prestazioni in Italia è tutt'altro che risolto.

In ambito trasfusionale la valutazione dell'appropriatezza è normata a partire dal 2005. Il DM 3 marzo 2005 dispone che ogni struttura trasfusionale debba predisporre una procedura per la valutazione delle richieste di emocomponenti. Il successivo DM del 2 novembre 2015 prevede che tale procedura sia condivisa con il Comitato buon uso del sangue. La procedura deve indicare le condotte da tenere in caso di richieste risultate inappropriate, inoltre la struttura trasfusionale deve inviare un report con periodicità trimestrale, alla direzione medica e al CoBUS, contenente gli esiti della valutazione. Al fine di determinare l'appropriatezza della richiesta trasfusionale, il decreto prevede che la modulistica contenga i dati di laboratorio essenziali, quali contenuto di emoglobina, valori della coagulazione o contenuto in piastrine, in relazione alla tipologia di emocomponente. Solo in presenza di una richiesta compilata correttamente il medico del servizio trasfusionale può procedere all'assegnazione dell'emocomponente per le specifiche necessità del

paziente. Pertanto, la trasfusione risulta appropriata quando si è in presenza di evidenze dei possibili benefici per il paziente, non sono disponibili valide alternative, sono stati oggetto di attenta valutazione sia i benefici che i rischi e sono disponibili emocomponenti che soddisfino i requisiti di qualità richiesti.

Oltre all'appropriatezza clinica, è fondamentale l'appropriatezza organizzativa, che risulta direttamente correlata al contesto assistenziale e organizzativo dove la prestazione sanitaria viene erogata e si realizza quando le risorse impiegate si rivelano adeguate. Non è sufficiente quindi trattare il paziente giusto, nel momento giusto e per la giusta durata, affinché il percorso assistenziale si riveli corretto, ma è necessario che l'intervento sia eseguito nel posto giusto, dal professionista giusto, con la quantità di risorse adeguate.

Una cura ottimale del paziente e l'aderenza ai principi del PBM richiedono, pertanto, che gli staff medici siano concordi sull'attuazione di un set di linee guida, che possano supportare gli operatori tutti nella scelta clinica più appropriata e consapevole (vedi **PDTA "Gestione dell'anemia ferrocarenziale in Pronto Soccorso"** Ed. 00 Rev.00 16.10.2023; **PDTA "Anemie"** Rev.00 11.10.2018).

La progettazione del presente percorso è stata, pertanto, finalizzata alla definizione di un set di raccomandazioni omogeneo, strutturato e semplificato, che garantisca alti standard di sicurezza, fruibilità e competenza con forte coinvolgimento del personale sanitario, migliorando l'efficienza del sistema regionale.

Sulla scorta di questa premessa, la nostra speranza è che questo documento possa risultare come una risorsa pratica e di pronta consultazione per tutti gli operatori sanitari del nostro GOM, al fine del raggiungimento degli obiettivi che da anni vengono posti in termini di efficacia e sicurezza della trasfusione di emocomponenti.

2.2. MAPPATURA CONTESTO TRASFUSIONALE CITTÀ METROPOLITANA E GOM

Nella fase propedeutica alla revisione del presente documento, la UOC SIMT ha effettuato un Corso di Formazione, tenutosi in 4 differenti date nel settembre 2023, ed Audit Interni programmatici con le diverse Strutture del GOM di Reggio Calabria, con lo scopo di raccogliere informazioni in merito alla consapevolezza dei diversi operatori sanitari sulla trasfusione degli emocomponenti, alle possibili modalità di implementazione del PBM nel GOM, alle criticità correlate ed alle potenziali azioni correttive per attuare questo percorso di miglioramento.

Sulla base di questa premessa, per migliorare, nel modo migliore possibile, il flusso degli emocomponenti destinati ai pazienti del nostro Ospedale e conoscere nel dettaglio le necessità di donazione, è stata effettuata una valutazione della prevalenza dei gruppi ematici ABO ed Rh(D) maggiormente rappresentati nei pazienti politrasfusi nei primi 5 mesi del 2023, nelle diverse Unità Operative del GOM, così come per le Cliniche Convenzionate ed i pazienti che ricevono trasfusioni al domicilio, definendo la politrasfusione come la somministrazione di almeno 3 unità di GRC nel periodo di interesse.

Questa analisi ha mostrato una età mediana fra i pazienti di 56 anni (IQR 39-73), con una netta prevalenza di afferenza dal Dipartimento Oncoematologico (71,2% su 299 soggetti) ed un tasso di pazienti trasfusi con più di 10 unità di GRC nei 5 mesi pari al 44,1% (132/299 pazienti).

Dei 299 pazienti, il 41,1% (123/299) ha presentato gruppo 0 ed antigene Rh(D) positivo, seguito dal 31,8% (95/299) di pazienti con gruppo A ed antigene Rh(D) positivo, mentre i soggetti di gruppo B positivo ed AB positivo sono risultati, rispettivamente, pari al 13,4% (40/299) e 5% (15/299). Il gruppo ABO Rh meno rappresentato è stato il B negativo, con una prevalenza dell'1% (3/299 pazienti).

A completamento dell'analisi suddetta, è stata quindi effettuata una mappatura dei dati trasfusionali tra il gennaio 2020 ed il dicembre 2022, riguardante la Città Metropolitana di Reggio Calabria, rapportandola, per quanto possibile, alle medie regionali e nazionali sul tasso trasfusionale di globuli rossi, piastrine e plasma fresco congelato. Sono stati, inoltre, valutati nel dettaglio i valori relativi alle diverse Unità Operative del GOM di Reggio Calabria.

Come evidenziato, infatti, dal Decreto Ministeriale del 1 agosto 2023, pubblicato in Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana in data 5 settembre 2023 [serie generale, n. 207], riguardante il "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2023", in Italia la trasfusione eritrocitaria si attesta ancora su valori tra i più elevati tra quelli registrati nei Paesi europei, dove il tasso trasfusionale nel 2022 si confronta solamente con il medesimo tasso registrato in Germania nel 2019, mentre gli altri Paesi di livello socioeconomico e sanitario a noi paragonabile sono in generale ben al di sotto delle unità trasfuse in Italia.

La Regione Calabria, inoltre, si pone all'interno del Programma di autosufficienza nazionale come regione con indice di conferimento plasma inferiore a 18 kg/1000 abitanti e con un indice di raccolta di sangue intero inferiore a 40 unità/1000 abitanti, o con carenze relative, presi in considerazione come parametri di appropriatezza produttiva, e pertanto è

chiamata ad incrementare la raccolta di globuli rossi, oltre a ridurre gli eventuali consumi trasfusionali, ai fini dell'autosufficienza, con particolare riferimento ai periodi estivi.

La mappatura del contesto locale, effettuata sui dati 2022, ha evidenziato per la Città Metropolitana di Reggio Calabria un totale di:

- 22.379 unità di Emazie Concentrate Leucodeplete pre-storage trasfuse
- 2.734 unità di Concentrati Piastrinici da Pool di Buffy-Coat e Piastrine da aferesi trasfuse, di cui:
 - 2.397 unità di Concentrati Piastrinici da Pool di Buffy-Coat, suddivisi in:
 - 1.841 prodotti con metodica manuale
 - 556 prodotti con metodica automatizzata
 - 337 unità di Piastrine da aferesi
- 3.683 unità di Emazie Concentrate Leucodeplete pre-storage Irradiate trasfuse. Il **16,4%** delle **Emazie** Concentrate Leucodeplete pre-storage trasfuse è stato, infatti, **irradiato** prima della consegna, come da richiesta delle Unità Operative richiedenti.

La mappatura del contesto locale, effettuata sui dati 2022, ha evidenziato, invece, per il GOM di Reggio Calabria un totale di:

- 14.104 unità di Emazie Concentrate Leucodeplete pre-storage trasfuse (63% dell'intera Città Metropolitana)
- 2.514 unità di Concentrati Piastrinici da Pool di Buffy-Coat e Piastrine da aferesi trasfuse, di cui:
 - 1.670 Concentrati Piastrinici da Pool di Buffy-Coat prodotti con metodica manuale
 - 514 Concentrati Piastrinici da Pool di Buffy-Coat prodotti con metodica automatizzata
 - 330 Piastrine da aferesi
- 3.600 unità di Emazie Concentrate Leucodeplete pre-storage Irradiate trasfuse (97,7% dell'intera Città Metropolitana). Il **25,5%** delle **Emazie** Concentrate Leucodeplete pre-storage trasfuse è stato, infatti, **irradiato** prima della consegna, come da richiesta delle Unità Operative richiedenti.

Rapportando questi dati agli indici di appropriatezza trasfusionale conosciuti, per quanto riguarda:

- Le unità di **Emazie Concentrate Leucodeplete**, l'indice di appropriatezza trasfusionale è ≤ 40 unità/1000 abitanti/anno, mentre il tasso trasfusionale per la nostra Città Metropolitana nel 2022 è stato pari a 42,9 unità trasfuse/1000 abitanti/anno. Vi è stato pertanto un **consumo superiore al limite di 2,9 unità/1000 abitanti/anno**.
- Le unità di **Concentrati Piastrinici da Buffy-Coat e Piastrine da aferesi**, l'indice di appropriatezza trasfusionale è ≤ 4 unità/1000 abitanti/anno, mentre il tasso trasfusionale per la nostra Città Metropolitana nel 2022 è stato pari a 5,2 unità trasfuse/1000 abitanti/anno. Vi è stato pertanto un **consumo superiore al limite di 1,2 unità/1000 abitanti/anno**.
- Le unità di **Emazie Concentrate Leucodeplete Irradiate**, l'indice di appropriatezza trasfusionale è $\leq 2,5$ unità/1000 abitanti/anno, mentre il tasso trasfusionale per la nostra Città nel 2022 è stato pari a 7 unità/1000 abitanti/anno. Vi è stato pertanto un **consumo superiore al limite di 4,5 unità/1000 abitanti/anno**.
- Le unità di **PFC** l'indice di appropriatezza trasfusionale è ≤ 4 unità/1000 abitanti/anno, mentre il tasso trasfusionale per la nostra Città Metropolitana nel 2022 è stato pari a 1,7 unità trasfuse/1000 abitanti/anno e, pertanto, risulta già soddisfatto al 2022.

Se associassimo, quindi, i dati di appropriatezza trasfusionale, in nostro possesso, con il potenziale raggiungimento dei valori medi nazionali e internazionali, sarebbe possibile un teorico risparmio superiore a 200.000 €/anno per il GOM di Reggio Calabria ed un totale superiore ai 400.000 €/anno per la Città Metropolitana di Reggio Calabria.

3. Selezione e Valutazione delle Fonti Documentali

3.1. Selezione Linee Guida

La stesura del presente PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte nelle principali linee guida/raccomandazioni internazionali e nazionali.

Le linee guida sono «raccomandazioni di comportamento clinico prodotte con metodi sistematici per assistere operatori sanitari e pazienti nel decidere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche» (Institute of Medicine, 1990). Fatta eccezione per la mancata citazione dei manager tra i destinatari delle LG, questa definizione rimane ancora attuale.

Le linee guida costituiscono, infatti, lo strumento di governo clinico di riferimento per definire gli standard assistenziali su cui costruire indicatori di processo e di esito idonei a valutare le performance di professionisti e organizzazioni sanitarie. Pertanto, l'approccio più efficace ed efficiente per l'utilizzo delle linee guida - sviluppato nei dettagli dal framework GIMBE II - prevede una loro ricerca sistematica, la selezione di un numero limitato di linee guida di riferimento e la costruzione del documento, previo adattamento locale.

Su questa base, le linee guida utilizzate nel presente documento sono state validate, separatamente da due Valutatori (AT e PN), mediante l'utilizzo della Check List AGREE GRS, e la qualità di ciascuna è stata riportata sulla base delle dimensioni prevista dalla suddetta Check List, evidenziando le criticità correlate al processo di sviluppo, alla presentazione delle raccomandazioni, alla chiarezza e completezza espositiva e alla validità clinica.

LG 1	European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) guideline on transfusion strategies in nonbleeding critically ill adults	2020	Europa	doi: 10.1007/s00134-019-05884-8
LG 2	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline on blood transfusion. NG24	2015	UK	https://www.nice.org.uk/guidance/ng24
LG 3	Red Blood Cell Transfusion 2023 AABB International Guidelines	2023	USA – Inter	https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2810754#:~:text=Our%20panel%20recommends%20restrictive%20transfusion,that%20will%20differ%20between%20patients.
LG 4	Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine	2021	Europa	doi: 10.1007/s00134-021-06531-x
LG 5	Recommendations for the transfusion of plasma and platelets	2009	Italia	doi: 10.2450/2009.0005-09
LG 6	Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassaemia – 4 th edition	2021	Inter	https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021-v2/
LG 7	British Committee for Standards in Haematology (BCSH) guidelines on use of platelet transfusions	2017	UK	doi: 10.1111/bjh.14423

3.2. Valutazione Fonti selezionate

È stata effettuata una valutazione critica ("Appraisal") delle linee guida selezionate utilizzando la Checklist AGREE GRS (Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. The global rating scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. J Clin Epidemiol 2012;65(5):526-34; doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.10.008), evidenziando possibili criticità. I risultati sono riportati nella seguente tabella (**Tabella 1**).

Tabella 1. APPRAISAL LINEE GUIDA CON AGREE GRS								
LINEE GUIDA		LG1	LG2	LG3	LG4	LG5	LG6	LG7
		ESICM NON-BLEEDING	NICE	AABB	ESICM BLEEDING	SIMTI	TDT TIF	BCSH PLATELET TRANSFUSION
DIMENSIONI		2020	2015	2023	2021	2009	2021	2017
1.	PROCESSO DI SVILUPPO	75%	92%	58%	83%	50%	67%	58%
2.	PRESENTAZIONE CONTENUTI	83%	75%	67%	67%	83%	83%	75%
3.	COMPLETEZZA ESPOSITIVA	67%	92%	58%	83%	67%	67%	75%
4.	VALIDITÀ CLINICA	67%	83%	83%	67%	67%	83%	67%
A.	OVERALL SCORE AGREE GRS	73%	86%	67%	75%	67%	75%	69%
B.	QUALITÀ COMPLESSIVA LG (1-7)	5	6	4	5	4	5	4
C.	RACCOMANDAZIONE UTILIZZO LG (SI/NO/SI CON RISERVA)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
D.	UTILIZZO LG GUIDA PROFESSIONALE (SI/NO/SI CON RISERVA)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

La qualità delle linee guida selezionate è risultata, per tutte, soddisfacente, con una maggiore consistenza per quanto riguarda le linee guida NICE, le linee guida della Thalassaemia International Federation e le linee guida europee sulla gestione trasfusionale del paziente adulto critico con sanguinamento.

L'appraisal delle linee guida è risultato omogeneo (score $\geq 60\%$) con riferimento alle dimensioni (2.) "Presentazione Contenuti" e (4.) "Validità Clinica". La dimensione (1.) "Processo di Sviluppo" è stata considerata in dettaglio nelle Linee Guida NICE e nelle Linee Guida "ESICM 2021". Le Linee Guida dell'ESICM 2020, le Raccomandazioni SIMTI e le Linee Guida della Thalassaemia International Federation hanno riservato particolare riguardo al (2.) "Presentazione Contenuti", mentre la dimensione (4.) "Validità Clinica" è stata giudicata con uno score $\geq 75\%$ nelle Linee Guida NICE, nelle Linee Guida della AABB e nelle Linee Guida della Thalassaemia International Federation. Complessivamente, la qualità delle linee guida selezionate è stata valutata favorevolmente (7 SI/7 Linee Guida), raccomandandone l'uso per la redazione del presente percorso sul buon uso degli emocomponenti.

3.3. Riferimenti bibliografici

- AABB Technical Manual 15th Edition, 2005
- Accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 contenente "Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e Modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti"
- Accordo Stato-Regioni del 25 luglio 2012 contenente "Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti"
- American Association of Blood Banks. Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 20th Edition. 2002.AABB, Bethesda.
- Andersen C. Critical haemoglobin thresholds in premature infants. Arch Dis Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F146-8.
- Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1987; 110: 457-64.
- Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987; 70: 165-72
- Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. Randomised controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr 1993; 123: 285-91
- Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AKC. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns [review]. (ASH) Hematology 2001;358-74.
- British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. Transfusion Med 1998; 8: 59-71.
- British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion. Task Force. Guidelines on gamma-irradiation of blood components for the prevention of transfusion associated graft-versus-host disease. Transfusion Med 1996; 6: 261-71.

- British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Med* 1996; 6: 273-83.
- British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Use of Platelet Transfusions. *Br. J. Haematol* 2003; 122: 10-23.
- British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119: 295-309.
- British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124: 433-53.
- Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003. www.bundesärztekammer.de.
- Cairo MS. Immunotherapy in the prophylaxis and treatment of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 155-60.
- Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; 16: 187-99.
- Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 12. Art. No.: CD002042. DOI: 10.1002/14651858.CD002042.pub5. Accessed 01 October 2023.
- Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *N Engl J Med* 2017; 377:1261-1272. DOI: 10.1056/NEJMra1612789.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human Albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998; 317: 235-40.
- Council of Europe Recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. 11th edition. 2004. Council of Europe Publishing, Strasbourg.
- Dallman PR: In: *Pediatrics*, 16th ed. Rudolph A (editor). New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p.1111.
- Decreto 2 dicembre 2016: Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, anni 2016-2020
- Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261 "Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti"
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani"
- Decreto Legislativo 9 novembre 2007, n. 208 "Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali"
- Decreto Legislativo del 19 marzo 2018, n. 19 "Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali".
- Decreto Legislativo n. 191 del 19 Agosto 2005 Attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di Qualità e sicurezza del sangue umano e dei suoi componenti (Applicazione 8-11-2005)
- Decreto Ministero Salute del 2 novembre 2015, "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"
- Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001; 41: 803-8.
- Direttiva 2002/98/CE del 27 gennaio 2003 "che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE"
- Direttiva 2004/33/CE del 22 marzo 2004 "che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti"
- Direttiva 2005/61/CE del 30 settembre 2005 "che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi"
- Direttiva 2005/62/CE del 30 settembre 2005 "recante applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali"
- Direttiva 2016/1214/CE del 25 luglio 2016 "recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali"
- Duguid JK, Minards J, Bolton-Maggs PH. Lesson of the week: incompatible plasma transfusions and haemolysis in children. *Br Med J* 1999; 318: 176-7.
- Eder AF, Manno CS. Does red cell T activation matter? *Br J Haematol* 2001; 114: 25-30.
- Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1213-8
- Floss AM, Strauss RG, Goeken N, Knox L. Multiple transfusions fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. *Transfusion* 1986; 26: 419-22.

- Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br. J. Haematol* 2020; 191:704-724. <https://doi.org/10.1111/bjh.17015>. Disponibile al seguente link: <https://onlinelibrary.wiley.com/share/7T6QW5F3CZ9DVCUFSV7E?target=10.1111/bjh.17015>.
- Prokopchuk-Gauk O, Robitaille N, Timmouth A, Shih A, Musuka C, Devine D, et al. Recommendations for use of Irradiated Blood Components in Canada: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative. Ottawa: National Advisory Committee on Blood and Blood Products; October 17, 2017 [updated 2023 10 16]. Disponibile al seguente link: <https://nacblood.ca/en/resource/recommendations-use-irradiated-blood-components-canada>.
- Wiersum-Osselton JC, Slomp J, Falkenburg JHF, Geltink T, van Duijnhoven HLP, Netelenbos T, Schipperus MR. Guideline development for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: reduction of indications for irradiated blood components after prestorage leukodepletion of blood components. *British Journal of Haematology*. 195: 681-8, 2021. Disponibile al seguente link: <https://onlinelibrary.wiley.com/share/UYQMC9GWFJGKIXDUDN9H?target=10.1111/bjh.17822>.
- Guide to the preparation, use and quality assurance of BLOOD COMPONENTS; EDQM 19th Edition, 2017.
- Hambleton J, Leung LL, Levi L. Coagulation: consultative hemostasis. (ASH) *Hematology* 2002; 335-52
- Heal MH, Blumberg N. Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Reviews* 2004; 18: 149-65 Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF: Platelet transfusion prophylaxis for patient with haematological malignancies: where to now? *Br J Haematol* 2005; 131: 588-95
- Huber J, Stanworth SJ, Doree C, et al. Prophylactic plasma transfusion for patients without inherited bleeding disorders or anticoagulant use undergoing non-cardiac surgery or invasive procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 28;11(11):CD012745. doi: 10.1002/14651858.CD012745.pub2.
- International Forum. Prevention of post-transfusion cytomegalovirus: leucoreduction or screening? *Vox Sang* 2002; 83: 72-8.
- ISTAT – Istituto Nazionale di Statistica. Indicatori demografici. Anno 2022. <https://www.istat.it/it/files/2023/04/indicatori-anno-2022.pdf>
- Istituto Superiore di Sanità. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Rapporti ISTISAN 04/10.
- Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guideline. *Transfus Med Rev* 2007; 21:118-33
- Karam O, Tucci M, Combescure C, et al. Plasma transfusion strategies for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 28;(12):CD010654. doi: 10.1002/14651858.CD010654.pub2.
- Laupacis A, Brown J, Costello B et al. Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal leukoreduction: a consensus statement. *Transfusion* 2001; 41: 560-96.
- Lee RH, Kasthuri RS, Bergmeier W. Platelet transfusion for patients with platelet dysfunction: effectiveness, mechanisms, and unanswered questions. *Curr Opin Hematol*. 2020 Nov;27(6):378-385. doi: 10.1097/MOH.0000000000000608.
- Legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante "Nuova disciplina per le attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati"
- Lenet T, Baker L, Park L, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Intraoperative Red Blood Cell Transfusion Strategies. *Ann Surg*. 2022 Mar 1;275(3):456-466. doi: 10.1097/SLA.0000000000004931.
- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation [review]. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-92.
- Lippi G, Favaloro EJ, Buoro S. Platelet Transfusion Thresholds: How Low Can We Go in Respect to Platelet Counting? *Semin Thromb Hemost*. 2020 Apr;46(3):238-244. doi: 10.1055/s-0039-1696943. Epub 2019 Sep 28.
- Ludvigsen CW Jr, Swanson JL, Thompson TR, McCullough J. The failure of neonates to form red blood cell alloantibodies in response to multiple transfusions. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 250-1.
- Maier RF, Obladen M, Kattner E, et al. High- versus lowdose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132: 866-70.
- Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. *Vox Sang* 2005; 88: 107-13.
- Mohan P, Brocklehurst P. 51) Hambleton J, Leung LL, Levi L. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003956.
- Murray N A, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F101.7. Gruppo di Studio SIMTI-SIN *Blood Transfus* 2006; 4: 158-80
- Mussi-Pinhata MM, Pinto PC, YamamotoAY, et al. Placental transfer of naturally acquired, maternal cytomegalovirus antibodies in term and preterm neonates. *J Med Virol* 2003; 69: 232-9.
- Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, et al. Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*. 2015 Jan;29(1):3-13. doi: 10.1016/j.tmr.2014.11.004.
- Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. Randomised trial of prophylactic early fresh frozen plasma, gelatin or glucose in pre-term babies: outcome at 2 years. *Lancet* 1996; 348: 229-32.
- Nuova Disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati (applicazione 11 Novembre 2005)

- Osterman JL, Arora S. Blood Product Transfusions and Reactions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Dec;31(6):1159-1170. doi: 10.1016/j.hoc.2017.08.014.
- PDTA "Gestione dell'anemia ferrocarenziale in Pronto Soccorso" Ed. 00 Rev.00 16.10.2023. Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli" Reggio Calabria.
- PDTA "Anemie" Rev.00 11.10.2018. Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli" Reggio Calabria.
- Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an update report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006; 105: 198-208
- Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M. Transfusion-acquired cytomegalovirus infection in neonates. A prospective study. *Transfusion* 1988; 28: 205-9.
- Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-safe. blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Transfus Med Rev* 2000; 14: 112-36.
- Pupella S, Girelli G, Casadei AM, et al. Protocollo operativo per la terapia trasfusionale del neonato: risultati preliminari. *La Trasf del Sangue* 1999; 44: 298-303.
- Putaggio A, Tigano S, Caruso A, et al. Red Blood Cell Transfusion Guided by Hemoglobin Only or Integrating Perfusion Markers in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023 Nov;37(11):2252-2260. doi: 10.1053/j.jvca.2023.08.001.
- Raccomandazioni per la terapia trasfusionale neonatale. SIMTI-SIN
- Ramasethu J, Luban NLC. T activation. *Br J Haematol* 2001; 112: 259-63
- Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC reduced cellular blood components. *Transfusion*,2001; 41: 1310
- Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G. for the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1870.
- Rebullà P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transf Clin Biol* 2001; 8: 249-54 Wandt H, Schaefer-eckart K, Frank M, et al. A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 387-92
- Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88: F359.64
- Rodeck CH, Deans A. Red cell allo-immunisation. In: *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice.* Rodeck CH, Whittle MJ (editors). Churchill Livingstone, NewYork, 1999. p. 785-804.
- Romagnoli C. "Percorsi Assistenziali Neonatologici" Biomedica Edizione 2016
- Ronghe MD, Foot AB, Cornish JM, et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002;118: 124-7.
- Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42: 1398-413.
- Ross MP, Christensen RD, Rothstein G et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J Perinatol* 1989; 9: 246-53.
- Santagostino E, Mancuso ME, Morfini M, et al. Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders: dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Haematologica* 2006; 91: 634-9.
- Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519-38 Lawrence JB, Yomtavian RA, Hammons T, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001; 41:67-76
- Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 20;36(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.2017.76.1734.
- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
- Simonetti RG, Perricone G, Nikolova D, et al. Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 28;6(6):CD004039. doi: 10.1002/14651858.CD004039.pub2.
- Slichter Sj, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105: 4106-14 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). Standard di Medicina Trasfusionale.1st Edition, September 2007. Edizioni SIMTI, Italy.
- So KW, Fok TF, Ng PC, WongWW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: F43-6.
- Solves Alcaina P. Platelet Transfusion: And Update on Challenges and Outcomes. *J Blood Med.* 2020 Jan 24;11:19-26. doi: 10.2147/JBM.S234374.
- Stainsby D, McLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *British Journal of Anaesthesia* 2000, 85:487-491
- Standard di Medicina Trasfusionale, SIMTI, 3° edizione Maggio 2017

- Stanworth SI, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? Asystematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126: 139-52.
- Strauss RG, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Alloimmunization in preterm infants after repeated transfusions of WBC-reduced RBCs from the same donor. *Transfusion* 2000; 40: 1463-8.
- Strauss RG. Controversies in the management of the anemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusions and/or recombinant human erythropoietin. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 34-44.
- Strauss RG. Transfusion approach to neonatal anemia. *Neo Reviews* 2000; 1:74-80.
- Tibi P, McClure RS, Huang J, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Sep;35(9):2569-2591. doi: 10.1053/j.jvca.2021.03.011.
- Tinmouth AT.,Freedman J.Prophylactic Platelet Transfusions: Which Dose Is the Best Dose? A Review of the Literature. *Transf Med Reviews* 2003;17:181-193
- Van der Linden P. Transfusion strategy. *Eur J Anaesth* 2001;18:495-8
- Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance.*Transfusion Clin Biol* 2005; 12: 5-10
- Wardle SP, Crawley E, Yoxall CW et al. Peripheral oxygenation and anaemia in preterm babies. *Pediatr Res* 1998; 44:125. 31.
- Yarranton H, Cohen H, Pavord SR, et al: Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J Haematol* 2003, 121:778-785.

4. MATERIALI E METODI

Questo documento è frutto dell'attività di un Gruppo di Lavoro multidisciplinare e multiprofessionale che ha coinvolto gli Specialisti di diverse Unità Operative del GOM Bianchi Melacrino Morelli di Reggio Calabria. La funzione del Gruppo di Lavoro è stata quella di preparare, sviluppare e valutare l'intero progetto, condividendo nel modo più ampio possibile i tempi e gli obiettivi del lavoro.

4.1. Forza delle Raccomandazioni

Le principali raccomandazioni presenti nel documento sono state correlate alla classificazione del livello di evidenza e alla forza della raccomandazione mediante sistema classificativo GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, GRADE Working Group et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336(7650):924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad>), di seguito riassunto:

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

- Raccomandazione **DEBOLE A FAVORE** dell'intervento/procedura/terapia
- Raccomandazione **FORTE A FAVORE** dell'intervento/procedura/terapia

5. PERCORSO DI CURA

5.1. Articolazione del documento

L'articolazione del presente documento è stata effettuata suddividendo le raccomandazioni in 8 principali macrofasi:

- 5.1.1. ASPETTI FORMALI LEGATI ALLA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI
- 5.1.2. TRASFUSIONE DI GLOBULI ROSSI CONCENTRATI
- 5.1.3. TRASFUSIONE DI PIASTRINE
- 5.1.4. TRASFUSIONE DI PLASMA FRESCO CONGELATO
- 5.1.5. TERAPIA CON EMOCOMPONENTI AD USO NON TRASFUSIONALE
- 5.1.6. TERAPIA CON EMODERIVATI
- 5.1.7. TERAPIA TRASFUSIONALE NEONATALE
- 5.1.8. REAZIONI TRASFUSIONALI

5.1.1. ASPETTI FORMALI LEGATI ALLA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI

Aspetti chiave del paragrafo
<ul style="list-style-type: none">• Responsabilità• Il consenso informato alla trasfusione di emocomponenti• Riferimenti normativi• Comportamento in caso di rifiuto della terapia trasfusionale• Richiesta di test pretrasfusionali ed emocomponenti• Verifica stato richieste emocomponenti• Identificazione del paziente e delle unità consegnate• Osservazione Clinica della Trasfusione• Livello Scorte Emocomponenti• Procedura per le Trasfusioni Domiciliari e per le Residenze sanitarie

RESPONSABILITÀ

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

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

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

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

Il personale infermieristico di reparto è responsabile dei seguenti atti:

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

IL CONSENSO INFORMATO ALLA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI

L'articolo 24 del DM 2 novembre 2015, "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", sancisce l'obbligatorietà della compilazione del consenso informato per i pazienti che si sottopongono a trasfusione di sangue ed emoderivati, inclusi quindi tutti i medicinali plasmaderivati. Il consenso, una volta ottenuto, deve essere conservato nella cartella clinica del paziente. Il paziente, inoltre, è tenuto ad esprimere il consenso al trattamento dei dati personali sensibili, in conformità al Regolamento UE 2016/679.

Il ricevente la trasfusione di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, preventivamente informato, anche attraverso l'utilizzo di apposito materiale informativo, che tali procedure possono non essere completamente esenti da rischio, è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso, o dichiarare esplicitamente il proprio dissenso alla trasfusione.

Nei casi che comportano trattamenti trasfusionali ripetuti, il consenso raccolto all'inizio del trattamento si considera valido per tutta la durata della terapia, salvo esplicita revoca da parte del paziente.

Se il paziente è un minore, il consenso deve essere rilasciato da entrambi i genitori o dall'eventuale tutore. In caso i genitori rifiutino il consenso, o siano in disaccordo tra loro, il consenso va richiesto al giudice tutelare.

In considerazione del livello di maturazione raggiunto dal minore, è auspicabile raccogliere anche il suo assenso.

Quando vi sia un pericolo imminente di vita e sopravvenga una situazione di incoscienza del paziente che non consenta l'acquisizione del consenso, il medico può procedere a trasfusione di sangue, anche senza il consenso dello stesso. Devono, però, essere indicate e documentate nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che determinano tale stato di necessità.

Il ricevente esprime il proprio consenso alla trasfusione di sangue o di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, sottoscrivendo il modulo di cui all'Allegato VII, punto G, del DM 2 novembre 2015 (vedi **Allegato 1 e Allegato 9**).

I rischi legali per il medico possono consistere in una denuncia per violenza privata se trasfonde senza consenso, perché agisce contro il volere del paziente, o in una denuncia per lesione o omicidio se, nello stato di necessità, si astenesse da tale pratica, specie nel caso in cui la negazione del consenso da parte del paziente non risulti validamente espressa e documentata.

A) RIFERIMENTI NORMATIVI

- **Articolo 32 della Costituzione della Repubblica Italiana:**
La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti.
Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.
- **Articolo 50 (consenso dell'avente diritto) del Codice Penale:**
Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto, col consenso della persona che può validamente disporre.
- **Articolo 54 (stato di necessità) del Codice Penale:**
Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare se ed altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo.
- **Articolo 5 della legge 145 del 28 marzo 2001 "Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina. Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina (Oviedo, 4 aprile 1997) nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168 sul divieto di clonazione di esseri umani":**
Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto un'informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualunque momento, liberamente ritirare il proprio consenso.
- **Articolo 33 (informazione) del Nuovo Codice di Deontologia Medica (dicembre 2006):**
Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate.

Il medico dovrà comunicare con il soggetto tenendo conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima partecipazione alle scelte decisionali e l'adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche.

Ogni ulteriore richiesta di notizie da parte del paziente, anche in tema di prevenzione, deve essere soddisfatta.

La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata.

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

Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente.

Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sull'integrità fisica si renda opportuna una manifestazione inequivoca della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo di cui all'art. 33 del Nuovo Codice di Deontologia Medica.

In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona.

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

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

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

Allorché si tratti di minore, di interdetto o di inabilitato, il consenso agli interventi diagnostici e terapeutici, nonché al trattamento dei dati sensibili, deve essere espresso dal rappresentante legale.

In caso di opposizione da parte del rappresentante legale al trattamento necessario e indifferibile a favore di minori o di incapaci, il medico è tenuto ad informare l'autorità giudiziaria; se vi è pericolo per la vita o grave rischio per la salute del minore, il medico deve comunque procedere senza ritardo e secondo necessità alle cure indispensabili.

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

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

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

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

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

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

B) RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI

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

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

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

Deve essere comunicata ai pazienti la possibilità di effettuare, quando indicata, l'autotrasfusione e deve essere richiesto il consenso informato alla trasfusione di sangue ed emocomponenti ed alla somministrazione di emoderivati. Il consenso è espresso mediante sottoscrizione di apposita dichiarazione conforme al testo allegato al presente decreto, da unire alla cartella clinica.

Se il paziente è un minore, il consenso deve essere rilasciato da entrambi i genitori o dall'eventuale tutore. In caso di disaccordo tra i genitori, il consenso va richiesto al giudice tutelare.

Quando vi sia un pericolo imminente di vita, il medico può procedere a trasfusione di sangue anche senza consenso del paziente. Devono essere indicate nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che determinano tale stato di necessità.

Nei casi che comportano trattamenti trasfusionali ripetuti, il consenso si presume formulato per tutta la durata della terapia, salvo esplicita revoca da parte del paziente.

Al Comitato per il buon uso del sangue è trasmessa mensilmente, a cura dei singoli reparti ospedalieri, una scheda informativa sul numero di pazienti che hanno prestato il consenso alla trasfusione e che hanno rifiutato la trasfusione e sui casi di trasfusione senza consenso, determinata da stato di necessità.

I dati riassuntivi annuali sono comunicati alla Regione e al Centro Regionale di Coordinamento e Compensazione.

○ **Documento “Il buon uso del sangue” emanato dalla Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale:**

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

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

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

C) COMPORTAMENTO IN CASO DI RIFIUTO DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

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

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

➤ **Paziente maggiorenne**

1. Paziente che non corre pericolo imminente di vita o di danni gravi alla salute:
In tale caso l’eventuale rifiuto del paziente va rispettato, anche se le indicazioni cliniche suggeriscono una terapia trasfusionale.
2. Paziente che corre pericolo imminente di vita o di danni gravi alla salute:
Laddove le condizioni del paziente maggiorenne siano tali da rappresentare un pericolo grave ed imminente di vita o di danno grave alla salute va distinto il caso di un paziente in stato di coscienza vigile da quello di un paziente che non è più in grado di esprimere un parere valido.

- A) Nel primo caso (paziente vigile ed in grado di esprimere un parere valido) riteniamo che il medico curante non possa decidere autonomamente sull'opportunità di procedere alla trasfusione contro la volontà presente ed attuale del paziente. In questo caso il medico, preso atto della validità del dissenso (principio di autodeterminazione) del paziente, dopo corretta e completa informativa sullo stato clinico e sul pericolo concreto di vita derivanti dalla sua decisione, procederà innanzitutto a mettere in atto tutte le misure alternative salvavita possibili (es. trasfusione con sostitutivi del sangue), ad allertare il Magistrato, a documentare in modo puntuale e, se possibile, alla presenza di testimoni, tutte le tappe del percorso decisionale.
- B) Nel secondo caso (paziente in stato di incoscienza o comunque non in grado di esprimere validamente il consenso o il dissenso alla trasfusione) il medico può decidere secondo scienza e coscienza sull'opportunità di trasfondere, sia contro un'eventuale opposizione dei parenti, che non hanno alcuna potestà o diritto, sia contro dichiarazioni scritte (le cosiddette "direttive anticipate"), note o esibite, di rifiuto della terapia trasfusionale da parte del paziente, delle quali deve però tener conto nel rispetto della persona e della qualità della vita.

Questa fattispecie può anche configurare lo stato di necessità allorché, dal punto di vista clinico, vi sia la certezza del permanere di un prolungato stato di incoscienza e contemporaneamente vi sia la necessità di un trattamento trasfusionale, non ulteriormente differibile.

In entrambi i casi del punto 2. è bene avvertire tempestivamente il magistrato di turno e, per quanto possibile, attenderne il parere soprattutto nel caso a).

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

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

➤ **Paziente minore, interdetto o inabilitato**

Nel caso del paziente minore, per il quale vi sia rifiuto alla terapia trasfusionale espresso da entrambi i genitori o contrasto tra i genitori (uno favorevole, l'altro contrario all'intervento), ove ricorra il pericolo di vita, il medico curante deve avere come obiettivo primario la tutela della vita del minore. Per tale motivo è legittimato alla terapia trasfusionale, nel caso essa non sia differibile, procedendo comunque all'informazione del Tribunale dei Minori (in caso di minore) o del Tribunale Ordinario (in caso di adulto).

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

INDICAZIONI OPERATIVE

➤ **Paziente maggiorenne**

Per una singola trasfusione o per un ciclo di trasfusioni:

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

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

Se il paziente rifiuta il consenso alla terapia trasfusionale:

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

Inoltre, preso atto della validità del dissenso (principio di autodeterminazione) del paziente, dopo corretta e completa informativa sullo stato clinico e sul pericolo concreto di vita derivanti dalla sua decisione, procederà a:

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

- 2) Se il paziente è in stato di incoscienza, o comunque non in grado di esprimere validamente il consenso o il dissenso alla trasfusione, e corre un attuale pericolo di vita o di danno grave alla salute, il medico deve:
 - decidere secondo scienza e coscienza sull'opportunità di trasfondere, sia contro un'eventuale opposizione dei parenti, che non hanno alcuna potestà o diritto, sia contro dichiarazioni scritte (le cosiddette "direttive anticipate"), note o esibite, di rifiuto della terapia trasfusionale da parte del paziente, delle quali deve però tener conto nel rispetto della persona e della qualità della vita;
 - avvertire tempestivamente il magistrato di turno e, per quanto possibile, attendere il suo parere.
 - 3) Si indicano in cartella clinica in modo particolareggiato e, se possibile, alla presenza di testimoni, tutte le tappe del percorso decisionale relative ai punti 1) e 2) (medico curante);
- Quando vi sia un pericolo imminente di vita e impossibilità di chiedere preventivamente il consenso, procedere con la terapia trasfusionale, anche senza consenso del paziente, indicando nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che hanno determinato tale stato di necessità (medico curante).
 - Segnalare alla Direzione Sanitaria ogni caso di eventuale rifiuto.

➤ **Paziente minore, interdetto o inabilitato**

Per una singola trasfusione e per un ciclo di trasfusioni:

- Sottoporre ad entrambi i genitori, al tutore o all'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, per la firma, il foglio di informazione e consenso alla trasfusione.
- Sottoporre ad entrambi i genitori, al tutore o all'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, per la firma, il foglio di informazione e consenso all'autotrasfusione, per i casi in cui questa è indicata (medico curante).
- Fornire ai genitori, al tutore o all'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, informazioni integrative a quelle contenute nel modulo, qualora queste vengano richieste, e sulla possibilità di effettuare l'autotrasfusione, quando questa è indicata (medico curante).
- Se c'è il consenso firmato da entrambi i genitori, o dal tutore, o dall'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, si può procedere con la terapia trasfusionale.
- In caso di assenza di uno dei genitori, intesa come motivata impossibilità alla sua presenza o ad essere contattato, il consenso del genitore presente può ritenersi sufficiente.
- Se i genitori, il tutore, o l'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza, rifiutano il consenso alla trasfusione, oppure se c'è un contrasto tra i genitori (uno favorevole, l'altro contrario alla trasfusione):
 - se la trasfusione non è urgente, si informa il P.M. presso il Tribunale per i minorenni (per pazienti minorenni), o presso il Tribunale civile (per pazienti maggiorenni), e si attende la decisione del magistrato;
 - se la trasfusione è urgente, procedere alla trasfusione e informare il più tempestivamente possibile il Tribunale per i minorenni (per pazienti minorenni) o presso il Tribunale civile (per pazienti maggiorenni);
- Indicare in modo particolareggiato in cartella clinica le condizioni relative ai punti 1) e 2).
- Segnalare alla Direzione Sanitaria ogni caso di eventuale rifiuto.
- Quando vi sia un pericolo imminente di vita e impossibilità di chiedere preventivamente il consenso, procedere anche in assenza del consenso dei genitori, o del tutore, o dell'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza (che deve comunque essere ottenuto il più presto possibile), indicando nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che hanno determinato tale stato di necessità.

RICHIESTA DI TEST IMMUNOEMATOLOGICI ED EMOCOMPONENTI

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

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

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

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

NB: in caso di malfunzionamento del sistema EMODATAWEB o eventi critici urgenti, le UOC possono utilizzare i form cartacei distribuiti dal SIT (Allegato 2).

I campioni di sangue destinati alla tipizzazione dei sistemi gruppo-ematici ABO ed Rh, alla ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari, tramite TCI (Test di Coombs Indiretto) e/o all'esecuzione delle prove di compatibilità (Crossmatch), devono essere raccolti in provette sterili, ognuna identificata in modo univoco con le generalità anagrafiche del paziente (cognome, nome, data di nascita), la data del prelievo e la firma di chi ha effettuato il prelievo.

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

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

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

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

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

T&S =Type and Screen (Type = tipizzazione eritrocitaria con determinazione del gruppo ABO e del fenotipo Rh; Screen = ricerca degli anticorpi irregolari anti-eritrocitari – per le specifiche anticorpali vedi **Allegato 3**).

Il Servizio Trasfusionale del GOM assegna i GRC in modalità T&S, ove possibile, ovvero in tutti i casi in cui la ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari risulti negativa al Test di Coombs Indiretto (TCI). Nei casi, invece, in cui il TCI risulti positivo al momento dell'esecuzione dei test pretrasfusionali, od in caso di precedenti immunizzazioni note, od in caso di soggetti di età ≤6 mesi, l'assegnazione delle unità di GRC viene effettuato mediante modalità Crossmatch (prove di crociate di compatibilità) (**Allegato 7**).

Affinché possa essere assegnato e distribuito qualsiasi emocomponente (**GRC, PLT, PFC**), pertanto, è indispensabile che il SIT abbia a disposizione **almeno 2 determinazioni del gruppo ABO**, effettuate **in tempistiche differenti**.

VERIFICA STATO RICHIESTE EMOCOMPONENTI

Il sistema gestionale in uso presso tutte le UOC “Emodataweb” è in grado di tracciare in tempo reale lo stato delle richieste.

In particolare:

1. data e ora di primo login dell'operatore
2. data e ora di inoltro richiesta di emocomponenti al SIT
3. Data e ora di arrivo della richiesta e di accettazione al SIT
4. Data e ora di disponibilità degli EMC

La PO.12 “Assegnazione sangue ed EMC” già distribuita a tutte le UOC, indica i tempi massimi di consegna degli EMC.

Tempi di consegna degli emocomponenti

NON URGENZA	Si configura nei casi in cui le condizioni cliniche del paziente non richiedano un trattamento trasfusionale tempestivo e pertanto è possibile effettuare la selezione
--------------------	--

	dell'emocomponente e l'effettuazione e validazione dei test di compatibilità pretrasfusionali entro 3 giorni (come nel caso di chirurgia elettiva)
URGENZA	Si configura nei casi in cui le condizioni cliniche del paziente richiedano un trattamento trasfusionale tempestivo, in tempi che consentano la selezione dell'emocomponente e l'effettuazione e validazione dei test di compatibilità pretrasfusionali, entro 1 ora
EMERGENZA (URGENTISSIMA)	Si configura nei casi di imminente pericolo di vita per il paziente, che non consentono di effettuare le procedure di selezione e compatibilità utilizzate per le richieste urgenti o programmate

Per tale motivo tutte le richieste urgenti accettate dal SIT, saranno evase entro un'ora dalla accettazione, con la successiva consegna del prodotto, se il paziente è conosciuto, perché già identificato con doppia determinazione gruppo e con T&S negativo, come da IO 12.1. Dal portale Emodataweb sarà indicata la data di arrivo al SIT della richiesta e la successiva disponibilità dell'emocomponente/i. (si veda flow chart successiva).

In caso di problematiche relative alla richiesta (pz immunizzato con T&S positivo, carenza di sangue, ecc.) sarà cura degli operatori SIT comunicare alle varie UOC, attraverso il rispettivo cellulare di reparto, il motivo della mancata evasione o le azioni correttive da eseguire per dare avvio alla evasione della stessa. Si ribadisce l'importanza, in caso di interventi in elezione, di verificare che il paziente arrivi in sala operatoria con doppia determinazione gruppo e T&S negativo.

La presente non vale per le richieste dei pazienti in trattamento con DARATUMUMAB O SIMILARI (anti-CD38, anti-CD47), per i quali è ancora valida la procedura (IO 11.7) con le relative comunicazioni già inviate (nota 21445 del 13/06/2022 e 43139 del 21/10/2022) e per le richieste in modalità urgentissima, per le quali è stata emessa apposita PO (PO 16). **(Allegato 8).**

Di seguito le istruzioni per utilizzo Emodataweb su informazioni richieste EMC.

Oppure "richieste" (se il paziente non è stato aggiunto all'interno del reparto)



Inserire cognome e nome del paziente e codice prelievo (codice prelievo presente sulla richiesta di emc)

Grande Ospedale Metropolitan - Reggio Calabria
Servizio Immunematologia e Trasfusionale
Direttore Dr. Alfonso Trimarco
Via Giuseppe Melacino 21
89124 Reggio Calabria

RICHIESTA EMOCOMPONENTI

Cod. Paziente: 140095 Numero Richiesta: 14854003

COD. PRELIEVO: 773786

Cognome: ZU...
Nome: ...
Data di nascita: ... Sesso: F
Reparto: OSTETRICIA E GINECOLOGIA
Gruppo: A Positivo

Emocomponenti Richiesti	Quantità	Descrizione	Trattamenti
EMAZIE LEUCODEPLETE PRESTORAGE	2		

La presenza della voce "accettata" indica che la richiesta è arrivata al trasfusionale ed è in fase di processione.

The screenshot shows the EmodataWEB interface for user Trimarchi Alfonso. The patient is ADDARIO DOMENICO M, born 09/12/1942. The interface includes buttons for 'Nuova Richiesta', 'Stampa', 'Stampa Etichette', 'Stampa Moduli', and 'Chiudi'. The 'Ordinamento' is set to 'Data Prelievo' and 'Decrescente'. The 'Filtro' is 'Nessuno'. A table shows one request found, with the status 'Accettata' highlighted by an arrow.

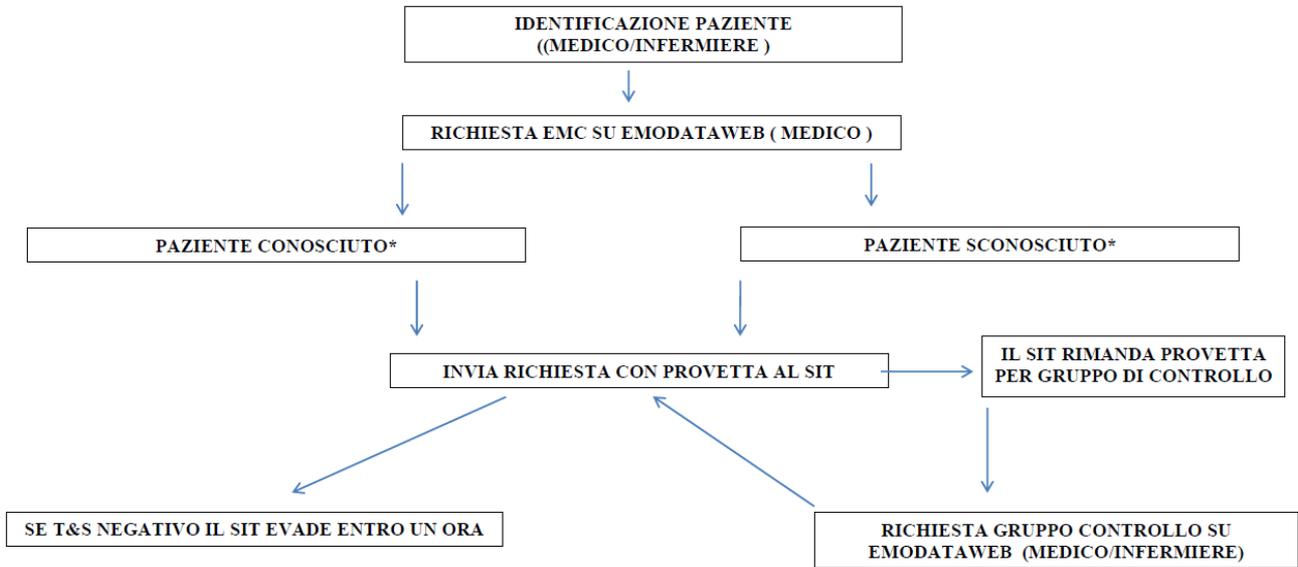
Ric.	Esi.	Eti.	Mod.	Ref.	Codice Richiesta	Codice Prelievo	Stato Invio	Stato	Data e Ora Richiesta	Urgenza	Modulo	Entità Erogante	Entità Richiedente
<input type="checkbox"/>					23-230474	769008	Inviata	Accettata	10/10/2023 11:12	Routine	2-Richiesta Emazie	Emodata WEB	CHIRURGIA VASCOLARE

Entro un ora dall'accettazione della richiesta comparirà la voce "in consegna". Da quel momento è possibile ritirare gli emocomponenti entro tre giorni. Per le richieste in urgentissimo si applica il protocollo già in uso

The screenshot shows the EmodataWEB interface for user Trimarchi Alfonso. The patient is ADDARIO DOMENICO M, born 09/12/1942. The interface includes buttons for 'Ricerca', 'Invia', 'Stampa Etichette', 'Stampa Moduli', 'Elimina', and 'Aggiorna'. The 'Ordinamento' is set to 'Cognome' and 'Crescente'. The 'Filtro' is 'Nessuno'. A table shows one request found, with the status 'In Consegna' highlighted by an arrow.

Elenco Richieste													
Tutte le entità organizzative accessibili all'utente													
Home Impostazioni Richieste Referti Pazienti Menu Servizi Help Chiudi													
Ricerca Invia Stampa Etichette Stampa Moduli Elimina Aggiorna													
Profilo di Consultazione													
Ordinamento: Cognome Crescente													
Filtro: Nessuno													
Seleziona Tutto													
Elementi Trovati : 1													
Fine Pagina													
Codice Paziente													
Cognome Nome Sesso Data Nascita													
Ric.	Esi.	Eti.	Mod.	Ref.	Codice Richiesta	Codice Prelievo	Stato Invio	Stato	Data e Ora Richiesta	Urgenza	Modulo	Entità Erogante	Entità Richiedente
<input type="checkbox"/>					23-232078	773786	Inviata	In Consegna	30/10/2023 10:43	Routine	2-Richiesta Emazie	Emodata WEB	OSTETRICIA E GINECOLOGIA
Elementi Trovati : 1													
Inizio Pagina													

FLOWCHART OPERATIVA SU MODALITA' RICHIESTA EMC (ESTRATTO IO 12.1)



*** SE IL PZ E' SCONOSCIUTO ALLA STAMPA DELLA RICHIESTA EMC ACCANTO ALLA VOCE "GRUPPO" COMPARIRA' (PZ SCONOSCIUTO RICHIEDERE GRUPPO CONTROLLO)**

IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE E DELLE UNITÀ CONSEGNATE

È necessario prevedere:

- **un doppio controllo**, da parte dell'infermiere responsabile e del medico trasfusore, dell'identità tra ricevente e nominativo al quale l'unità è stata assegnata - All. VII del D.M. 2 novembre 2015 (vedi **Allegato 4**):

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

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

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

...I dati obbligatori minimi da riportare sugli appositi braccialetti identificativi sono: cognome, nome, data di nascita, sesso.

In caso di paziente collaborante è essenziale la sua identificazione attiva in tutte le fasi del processo di trasfusione (richiesta di declinare attivamente le proprie generalità).

Per il paziente non collaborante l'identificazione attiva può essere effettuata attraverso un parente o tutore, se presenti.

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

Il paziente candidato alla trasfusione di emocomponenti, preventivamente informato che tale procedura può non essere completamente esente da rischio, è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso o dissenso, attraverso il modulo di cui al paragrafo G.

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

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

Un medico e un infermiere devono procedere ai controlli di identità, corrispondenza e compatibilità immunologica teorica confrontando i dati presenti su ogni singola unità di emocomponenti con quelli della richiesta e della documentazione resa disponibile dal servizio trasfusionale, quali il referto di gruppo sanguigno e le attestazioni di compatibilità delle unità con il paziente.

Tali controlli devono essere documentati.”

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

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

“L'identificazione del ricevente deve sempre essere effettuata con la collaborazione del paziente, ove le sue condizioni cliniche lo consentano, mediante la richiesta di declinare attivamente le proprie generalità (nome, cognome e data di nascita) e deve sempre includere la verifica dei dati identificativi riportati sul braccialetto, confrontati con quelli riportati su ogni singola unità da trasfondere e sulla documentazione di assegnazione delle unità di emocomponente.”

OSSERVAZIONE CLINICA DELLA TRASFUSIONE

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

“La trasfusione è eseguita sotto la responsabilità del medico, che deve essere tempestivamente disponibile in caso di reazioni avverse. Il paziente è tenuto sotto osservazione, in particolare nei primi 15-20 minuti dall'inizio della trasfusione, al fine di rilevare tempestivamente eventuali reazioni avverse. Immediatamente prima e non oltre 60 minuti dopo la trasfusione sono rilevati e registrati in cartella i segni vitali (temperatura, frequenza cardiaca, pressione arteriosa). Inoltre, il paziente è monitorato nelle 24 ore successive alla trasfusione per l'insorgenza di eventuali reazioni avverse tardive. In caso di dimissione di paziente in ricovero ordinario entro le 24 ore dalla trasfusione e in caso di paziente in day hospital, ambulatoriale o domiciliare, lo stesso è adeguatamente istruito in merito alla necessità di contattare un medico di riferimento in caso di comparsa di segni o sintomi inattesi.”

FLUSSO OPERATIVO PER RICHIEDERE E TRASFONDERE SANGUE

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

RICHIESTA

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

TRASFUSIONE

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

COMPILAZIONE DEL MODULO DI ACCOMPAGNAMENTO DELLE UNITÀ DI EMOCOMPONENTI

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

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

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

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

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

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

LA DOCUMENTAZIONE

La registrazione di tutti i dati pertinenti la trasfusione risponde all'esigenza di documentare l'osservanza delle norme di legge e delle misure atte a tutelare sia i pazienti, sia gli operatori sanitari. I moduli di richiesta documentano le indicazioni alla trasfusione e l'osservanza delle norme di sicurezza: è quindi indispensabile la loro accurata compilazione e la loro conservazione in cartella, a tutela in caso di contenzioso. Ciò non toglie che nel diario della cartella clinica debbano essere riportati data, ora di inizio della trasfusione, numero di carico dell'unità, firma di chi ha eseguito la trasfusione ed eventuali complicazioni.

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

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

LIVELLO SCORTE EMOCOMPONENTI

La consistenza quantitativa e qualitativa delle scorte di emocomponenti, incluso quelle di emergenza, presso la UOC SIMT GOM. "B.M.M." di Reggio Calabria, sono definite in apposito documento "LIVELLI SCORTE EMOCOMPONENTI", che viene aggiornato annualmente, sulla base delle unità distribuite l'anno precedente (vedi P.O.16).

Procedura per le Trasfusioni Domiciliari e per le Residenze sanitarie

Il Medico responsabile che ha in carico il paziente compila la richiesta sul ricettario regionale/ricetta dematerializzata, inserendo i codici della tabella seguente, specificando la non differibilità della trasfusione, la non trasportabilità del paziente, l'indicazione (con i valori di Hb) e la diagnosi, corredata da fotocopia di un documento di identità in corso di validità dell'assistito.

La richiesta deve essere firmata dal medico, in modo tale da consentire di risalire agevolmente all'identità del richiedente, mediante l'uso del timbro identificativo. La firma del richiedente attesta la verifica dell'appropriatezza della richiesta, nonché la responsabilità.

Nella sezione Note relativo al codice "Trasfusione di sangue o emocomponenti" (vedi sotto) va indicato chiaramente il tipo di emocomponente richiesto (**emazie concentrate leucodeplete prestorage, piastrine, plasma fresco congelato**); vanno inoltre sempre riportate il numero di unità richieste e la motivazione della richiesta stessa.

Il Medico Curante dovrà riportare sulla ricetta i seguenti codici relativi alle prestazioni richieste:

CODICE	ESAME	QUANTITA'	QUANDO
99.07.1	Trasfusione di sangue o emocomponenti	n° di unità richieste (es. 1, 2, 3..)	SEMPRE
90.65.3	Gruppo sanguigno ABO e Rh	1	ALLA PRIMA TRASFUSIONE
90.65.4	Gruppo sanguigno di controllo ricevente	1	SEMPRE
90.65.4	Gruppo sanguigno di controllo della/e unità richiesta/e	1 NB. La quantità deve corrispondere al n° di unità richieste	SEMPRE
90.49.3	Test di Coombs Indiretto	1	SEMPRE
90.73.2	Prova crociata di compatibilità trasfusionale	1 NB. La quantità deve corrispondere al n° di unità richieste	SEMPRE

In situazioni particolari, quali pazienti politrasfusi, che abbiano manifestato precedenti reazioni trasfusionali, concordate con il SIMT, è possibile richiedere emocomponenti filtrati, lavati o irradiati.

I campioni devono essere identificati con cognome, nome e data di nascita, sesso del paziente, devono riportare la data e ora del prelievo e recare la firma del responsabile del prelievo. La firma del responsabile del prelievo, che può essere l'infermiere o il medico, attesta la corretta identificazione del paziente e la correttezza dei dati riportati (DM 2/11/2015).

Nel caso di:

- **Paziente di gruppo noto** (paziente con precedente tipizzazione di gruppo) è sufficiente il campione relativo alle prove di compatibilità (provetta in litio-Eparina 6/10 ml)
- **Paziente di gruppo sconosciuto** (paziente senza precedenti tipizzazioni di gruppo): oltre al campione relativo alla richiesta di prove di compatibilità, è necessario un secondo campione prelevato in un tempo diverso da quello per prove di compatibilità, possibilmente da un diverso operatore, con nuova identificazione attiva del paziente (provetta in litio-Eparina 6/10 ml). Il referto verrà allegato alle unità al momento del ritiro.

Le provette possono essere ritirate presso il SIMT.

Le richieste possono pervenire al SIMT mediante familiari del paziente, purché opportunamente identificati. In caso di trasfusioni periodiche e ravvicinate sono accettate impegnative cumulative secondo il massimale di prestazioni consentite dalla vigente legge.

Istruzioni per la Richiesta di Emotrasfusioni

Azioni
In seguito al riscontro dello stato clinico del paziente assistito, il medico compila impegnativa e Richiesta
Programmazione/esecuzione prelievo ematico per: - Gruppo sanguigno/Rh se Paziente mai trasfuso; - Prova di compatibilità
Esecuzione del prelievo ematico
Inviare al Servizio Trasfusionale: 1. Impegnativa MMG con la richiesta di trasfusione di sangue o emocomponenti e test immunoematologici riportante nome, cognome, data e luogo di nascita del paziente. 2. Provetta/e in eparina da 6 ml firmata dal prelevatore con nome, cognome, data di nascita del paziente; data e ora del prelievo.

Erogazione e ritiro di sangue e/o emocomponenti

Le richieste pervenute entro le ore 10:30 verranno evase dopo le ore 14:00 dello stesso giorno; se pervenute in orari successivi, verranno evase dopo le ore 8 del mattino seguente; le richieste urgenti verranno valutate caso per caso. Ogni unità di emocomponente sarà corredata di deflussore per trasfusione e trasportino terziario con siberino.

È consentito il ritiro da parte di un familiare, purché opportunamente identificato, il quale apporrà una firma sul Foglio di Assegnazione/Distribuzione, a testimonianza dell'avvenuto ritiro; copia dei moduli saranno consegnati con l'unità richiesta.

Trasporto e conservazione degli emocomponenti

L'emocomponente ritirato va trasportato nel contenitore termoisolante fornito dal SIMT (contenitore terziario), opportunamente refrigerato, nel rispetto delle norme di sicurezza per gli operatori, e garantendo l'integrità dell'unità di sangue, e trasfuso entro 2 ore dalla distribuzione; il ritiro va pertanto concordato con il Medico Trasfusore.

Eliminazione sacca emocomponente

A trasfusione ultimata la sacca, il deflussore e l'ago di infusione vanno eliminati secondo le modalità riservate ai rifiuti speciali, o restituite al SIMT, insieme al FORM di Assegnazione - Trasfusione e al FORM R06.2 "Relazioni reazioni trasfusionali in caso di reazioni trasfusionali" (**Allegato 5**). Nulla è dovuto per il ritiro degli emocomponenti, a carico del SSN.

Restituzione Unità non Trasfuse

L'unità richiesta e non utilizzata, deve essere restituita al SIMT nel più breve tempo possibile. L'unità restituita deve essere accompagnata dal FORM Avvenuta Trasfusione e dal FORM R06.3 "Modello di accompagnamento unità di EMC restituite" (**Allegato 6**), che devono essere firmati dal medico che ne attesta la corretta conservazione.

Istruzioni per l'Allestimento dell'Emotrasfusione

Le procedure sotto elencate avvengono a domicilio del paziente

Azioni

MEDICO: Acquisire i dati di valutazione di pressione arteriosa, frequenza del polso, temperatura corporea, frequenza respiratoria del paziente e annotarli nella documentazione clinica.

MEDICO: Acquisire il consenso informato (fornito dal SIMT), controfirmato dal paziente, da cui risulti che è stato informato ed è consenziente riguardo alla manovra sanitaria a cui si sta per procedere. Il consenso informato dovrà essere conservato nella documentazione clinica del paziente.

MEDICO E INFERMIERE PROFESSIONALE: verificano l'integrità della sacca e la corrispondenza tra i dati forniti dal paziente, il referto di gruppo e i dati riportati sulla unità, numero di identificazione, gruppo sanguigno, data di scadenza, nome, data di nascita e gruppo del paziente.

Entrambi gli operatori compilano il Modello H - Scheda di registrazione dei controlli pretrasfusionali (**Allegato 4**).

- Assicurarsi che il sangue sia stato lasciato a temperatura ambiente per non più di 10 minuti prima di iniziare la trasfusione.
- Preparazione dell'accesso venoso da parte dell'infermiere professionale.
- Preparare delle strisce di cerotto e tenere a disposizione soluzione fisiologica da 250 ml.
- Assicurarsi che il paziente sia in posizione comoda, che abbia un abbigliamento facilmente sfilabile, se necessario.
- Scegliere adeguatamente l'accesso venoso.
- Indossare guanti.
- Capovolgere una o due volte la sacca.
- Connettere la sacca all'apposito deflussore.
- Aprire il morsetto e far defluire il sangue lungo tutto il decorso del deflussore, ponendo attenzione che non ci siano delle bolle d'aria, né coaguli.
- Chiudere il morsetto ed appendere la sacca alla piantana.
- Applicare il laccio emostatico, disinfettare la zona ed introdurre l'ago-cannula o l'ago-Butterfly, lasciare defluire il sangue sino a riempimento del tubo, rimuovere il laccio emostatico.
- Connettere il deflussore precedentemente preparato al sistema posto in vena fissando il tutto con un cerotto.
- Nessun prodotto medicinale o soluzione possono essere aggiunti agli emocomponenti.
- Aprire e regolare il deflussore della sacca lasciando scorrere il sangue per i primi 10 minuti a 10-15 gtt/min.
- Osservare il paziente per circa 15-20 minuti.
- Regolare la velocità di infusione: normalmente la tolleranza, nella persona adulta, è di 60-90 minuti ad unità (30-40 gtt/min).

Il Medico e l'Infermiere per tutta la durata della trasfusione e per almeno 15 minuti dopo il termine della stessa: assicurano la propria presenza nella struttura (in caso di abitazione privata, nell'abitazione stessa) e che vi sia sorveglianza medica adeguata, con frequenti controlli clinici, per diagnosticare tempestivamente l'eventuale comparsa di reazioni trasfusionali.

Istruzioni per Disconnettere l'unità terminata

Azioni

Indossare i guanti

Chiudere il morsetto del deflussore dell'unità

Rimuovere l'ago e premere per alcuni minuti.

Disinfettare la zona e porre una medicazione a piatto.

Smaltire il materiale utilizzato negli appositi contenitori di rifiuti speciali.

Compilare il Modulo di Assegnazione annotando l'orario di inizio e fine trasfusione, eventuali reazioni avverse o cause che hanno indicato la sospensione della trasfusione: tale modulo deve essere firmato sia dall'infermiere professionale che dal medico di base.

Conservare ed inviare al SIMT di riferimento.

In caso di Reazioni Trasfusionali importanti:

1. Interrompere immediatamente la trasfusione, mantenendo pervia la via con Soluzione fisiologica;
2. Controllare i parametri vitali del Paziente;
3. Controllare al letto del Paziente i dati presenti sulla unità trasfusa e confrontarli con i dati identificativi del paziente;
4. Istituire adeguata terapia;
5. Avvisare rapidamente il SIMT

6. Non eliminare la sacca, ma inviarla (completa del SET di infusione) al SIMT insieme ad un nuovo campione ematico del paziente (cognome, nome, data di nascita del paziente e firma dell'operatore) e al Mod. di accompagnamento riportante il motivo dell'interruzione e il modulo di reazione trasfusionale compilato in tutte le sue parti.
7. Monitoraggio del paziente nelle successive 24 h con particolare attenzione alla diuresi e valutazione della presenza di ematuria.

5.1.2. TRASFUSIONE DI GLOBULI ROSSI CONCENTRATI

Aspetti chiave del paragrafo

- Trigger guida per la trasfusione, resa trasfusionale, scelta del fenotipo ABO, indicazioni inappropriate
- Trattamento nei pazienti NON SANGUINANTI CRITICI
- Trattamento nei pazienti NON SANGUINANTI CON ANEMIA CRONICA
- Trattamento nei pazienti CRITICI CON SANGUINAMENTO ATTIVO
- Trattamento nei pazienti CHIRURGICI CON ANEMIA
- Trattamento con GRC IRRADIATI
- Trattamento nei pazienti PEDIATRICI

La trasfusione di globuli rossi concentrati è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno (O₂) ai tessuti, quando la concentrazione di emoglobina (Hb) è bassa e/o la capacità ossiforetica è ridotta, in presenza di meccanismi di compenso fisiologico inadeguati (aumento della gittata cardiaca, aumento del flusso ematico arterioso coronarico, redistribuzione del flusso ematico, aumento dell'estrazione di ossigeno, aumento del 2,3-difosfoglicerato eritrocitario).

L'ossigenazione tissutale dipende da vari fattori:

- La concentrazione di Hb;
- La saturazione di Hb, a sua volta dipendente dalla tensione di O₂ e dall'affinità dell'Hb per l'O₂;
- La domanda di O₂, ossia il volume di ossigeno necessario ai tessuti per svolgere la loro funzione aerobia.

I meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia possono risultare alterati da diversi fattori clinici:

- Ridotto incremento dell'output cardiaco: ipovolemia, coronaropatie, patologie valvolari cardiache, cardiopatia congestizia, farmaci inotropi negativi;
- Diminuita capacità di incrementare l'estrazione di O₂: ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), sepsi, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), sindrome da ischemia-riperfusione-danno traumatico;
- Alterato scambio gassoso: BPCO (BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva), ARDS;
- Incrementato consumo di O₂: febbre, dolore, stress, sepsi, SIRS, sindromi da iperventilazione.

RACCOMANDAZIONE 1

TRIGGER GUIDA PER LA TRASFUSIONE DI GRC

Sintesi delle singole raccomandazioni:

- 1.1. **GENERALE:** Hb (gr/dl) o Htc (%) (DEBOLE A FAVORE [ESICM 2020, 2021])

- 1.1.** Utilizzare i valori di **emoglobina** o di **ematocrito**, come **parametro di valutazione per la richiesta di GRC**, rispetto ad altri parametri (quali SvO₂, acidosi, aritmia, modifiche ECGrafiche), in funzione delle scarse evidenze cliniche sull'impiego di questi valori nella pratica quotidiana rispetto ai setting di ricerca.

Le emazie concentrate prodotte presso la U.O.C. di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale del G.O.M. BMM di Reggio Calabria sono leucodeplete con modalità pre-storage.

La leucodeplezione mediante l'uso di appositi filtri riduce del 99,99% i globuli bianchi presenti nelle unità di GRC, garantendo:

- Una riduzione del rischio di immunizzazione contro antigeni leucocitari (antigeni HLA);
- Una riduzione del rischio di trasmissione trasfusionale di virus a localizzazione intraleucocitaria, fra i quali il virus CMV;
- Una riduzione del rischio di reazioni trasfusionali non emolitiche [FNHTR (Febbrile Non Haemolytic Transfusion Reactions)];
- Una ridotta interferenza metabolica delle emazie durante il periodo della conservazione.

Il contenuto medio di Hb per ciascuna unità di GRC è di 40 gr, l'Htc tra il 50 ed il 70%, il residuo leucocitario < 1x10⁶ per unità, l'emolisi alla fine del periodo di conservazione di 0,8% della massa eritrocitaria e la conservazione avviene ad una temperatura di 4°C ± 2°C, per un periodo di 42 giorni.

Per quanto riguarda la **resa trasfusionale**, orientativamente, nell'adulto, un'unità di GRC aumenta l'Hb di 1 gr/dl e l'Htc di circa il 3% (Tabella 2). Questi valori, tuttavia, potrebbero variare in funzione del peso corporeo e della volemia del paziente.

Nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 ml/kg comporta un incremento dell'Hb di circa 1 gr/dl.

In caso di rese trasfusionali inferiori alle attese, è opportuno valutare la presenza di eventuali condizioni di perdita, sequestro, o distruzione di GR, quali:

- Sanguinamento occulto;
- Ripetuti prelievi ematici (specie in età pediatrica);
- Febbre;
- Ipsiplesismo;
- Cause immunologiche primitive e secondarie;
- Emolisi meccanica o di altra natura.

La **valutazione del valore di Hb post-trasfusione può essere effettuata anche dopo 15 minuti dal trattamento**, se il paziente non sta sanguinando attivamente [Transfusion. 1997 Jun;37(6):573-6; Ann Intern Med. 1994 Aug 15;121(4):278-30].

Tabella 2. Aumento medio di Hb e Htc 24 ore dopo la somministrazione di 1 unità di GRC

		MASCHI		FEMMINE		
		Aumento		Aumento		
Peso (kg)	Volemia (ml)	Hb (gr/dl)	Htc (%)	Volemia (ml)	Hb (gr/dl)	Htc (%)
20	1350	2,3	6,6	1260	2,5	7,0
30	2025	1,6	4,6	1890	1,7	5,0
40	2700	1,2	3,6	2520	1,3	3,9
50	3375	1,0	3,0	3150	1,1	3,2
60	4050	0,9	2,6	3780	1,0	2,7
70	4725	0,8	2,2	4410	0,8	2,3
80	5400	0,7	2,0	5040	0,7	2,0
90	6075	0,6	1,7	5670	0,6	1,8
100	6750	0,5	1,5	6300	0,5	1,6

La scelta del fenotipo ABO delle unità di GRC da trasfondere viene descritta nella Tabella 3 sottostante:

Tabella 3. Scelta del fenotipo ABO delle unità di GRC da trasfondere

Emocomponente	Fenotipo ABO del ricevente	Fenotipo ABO da trasfondere (in ordine di scelta)
Emazie Concentrate	O	O
	A	A, O
	B	B, O
	AB	AB, A, B, O

La scelta del fenotipo ABO delle unità di GRC da trasfondere nel paziente trapiantato di midollo osseo viene elencata nella Tabella 4 sottostante:

Tabella 4. Scelta del fenotipo ABO delle unità di GRC da trasfondere nel paziente con trapianto di midollo osseo

Emocomponente	Fenotipo ABO del ricevente	Fenotipo ABO del donatore midollo osseo	Fenotipo ABO da trasfondere (in ordine di scelta)
Emazie Concentrate	O	A	O
	O	B	O
	O	AB	O
	A	O	O
	A	B	O
	A	AB	A, O
	B	O	O
	B	A	O
	B	AB	B, O
	AB	O	O
	AB	A	A, O
	AB	B	B, O

Rappresentano indicazioni inappropriate all'utilizzo di unità di GRC:

- Anemia con Hb superiore a 10 g/dl (in assenza di specifici fattori di rischio legati alle caratteristiche cliniche del paziente);
- Espansione del volume ematico;
- Sostituzione di ematinici (ferro, vitamine B₁₂, folati);
- Scopo ricostituente;
- Accelerazione della guarigione delle ferite.

RACCOMANDAZIONE 2

VALORI SOGLIA HB, POSOLOGIA ED OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO NEI

PAZIENTI NON SANGUINANTI CRITICI

Sintesi delle singole raccomandazioni:

- 2.1. **GENERALE:** (Hb ≤ 7 gr/dl; Target 7-9 gr/dl; 1 unità per volta) FORTE A FAVORE [ESICM 2020, NICE 2015]
- 2.2. **SCA:** (Hb $\leq 8-9$ gr/dl; Target 9-10 gr/dl; 1 unità per volta) DEBOLE A FAVORE [ESICM 2020, NICE 2015]
- 2.3. **SEPSI:** (Hb ≤ 7 gr/dl; Target 7-9 gr/dl; 1 unità per volta) DEBOLE A FAVORE [ESICM 2020, NICE 2015]
- 2.4. **VENTILAZIONE MECCANICA:** (Hb ≤ 7 gr/dl; Target 7-9 gr/dl; 1 unità per volta) DEBOLE A FAVORE [ESICM 2020, NICE 2015]
- 2.5. **POST-CARDIOCHIRURGIA:** (Hb $\leq 7,5$ gr/dl; Target 7,5-9,5 gr/dl; 1 unità per volta) FORTE A FAVORE [ESICM 2020, NICE 2015]
- 2.6. **DANNO NEUROLOGICO ACUTO:** (Hb ≤ 7 o 8-9 gr/dl; Target 7-10 gr/dl; 1 unità per volta) Raccomandazione basata su consensus expert opinion [GdL ESICM e NICE]
- 2.7. **ECMO:** (Hb ≤ 7 o 8-9 gr/dl; Target 7-10 gr/dl; 1 unità per volta) Raccomandazione basata su consensus expert opinion [GdL ESICM e NICE]
- 2.8. **MALATTIA ONCOEMATOLOGICA:** (Hb ≤ 7 o 8-9 gr/dl; Target 7-10 gr/dl; 1 unità per volta) Raccomandazione basata su consensus expert opinion [GdL ESICM e NICE, AABP]
- 2.9. **OVER-65:** (Hb ≤ 7 o 8-9 gr/dl; Target 7-10 gr/dl; 1 unità per volta) Raccomandazione basata su consensus expert opinion [GdL ESICM e NICE]

- 2.1. Utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤ 7 gr/dl)** per i **PAZIENTI CRITICI NON sanguinanti** per raggiungere un **target emoglobinico tra 7 e 9 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**. La raccomandazione forte a favore di questa soglia, non comprende i sottogruppi seguenti:
- 2.2. **SCA:** utilizzare **soglia libera (Hb 8-9 gr/dl)** per raggiungere un **target emoglobinico tra 9 e 10 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.
- 2.3. **Sepsi:** utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤ 7 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 9 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.
- 2.4. **Svezzamento prolungato dalla ventilazione meccanica:** utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤ 7 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 9 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**
- 2.5. **Fase post-cardiochirurgica:** utilizzare una **soglia restrittiva (Hb $\leq 7,5$ gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7,5 e 9,5 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**
- 2.6. **Danno neurologico acuto (danno cerebrale traumatico, emorragia subaracnoidea, stroke):** utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤ 7 gr/dl) o libera (Hb 8-9 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 10 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.
- 2.7. **ECMO:** utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤ 7 gr/dl) o libera (Hb 8-9 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 10 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.
- 2.8. **Malattia onco-ematologica:** utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤ 7 gr/dl) o libera (Hb 8-9 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 10 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.
- 2.9. **Over-65 anni:** utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤ 7 gr/dl) o libera (Hb 8-9 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 10 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.

RACCOMANDAZIONE 3

VALORI SOGLIA HB, POSOLOGIA ED OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO NEI

PAZIENTI NON SANGUINANTI CON ANEMIA CRONICA

Forza delle singole raccomandazioni:

- 3.1. **ANEMIA ASINTOMATICA:** (no GRC, sì B12, ac. folico, EPO, ferro) FORTE A FAVORE [NICE 2015]
- 3.2. **ANEMIA SINTOMATICA:** (Hb ≤7 gr/dl; Target 7-9 gr/dl; 1 unità per volta) DEBOLE A FAVORE [NICE 2015]
- 3.3. **ANEMIA CRONICA NEL PAZIENTE CON MALATTIA ONCOEMATOLOGICA:** (Hb ≤7 gr/dl; Target 7-9 gr/dl; 1 unità per volta)
Raccomandazione basata su consensus expert opinion [GdL ESICM, NICE, AABB, Cochrane reviews]
- 3.4. **TALASSEMIA:** (Target 9,5-10,5 gr/dl o 11-12 gr/dl se compl. cardiologiche; ogni 2-4 settimane) FORTE A FAVORE [TIF 2021]

- 3.1. Nei casi di **anemia cronica asintomatica**, in funzione della specifica diagnosi, **non utilizzare la trasfusione di GRC**, ma trattare con agenti farmacologici, quali vitamina B12, acido folico, eritropoietina, ferro.
- 3.2. Nei casi di **anemia cronica sintomatica**, trasfondere per minimizzare i sintomi ed i rischi associati all'anemia. Utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤7 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 9 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**. Nei soggetti emodinamicamente stabili, la soglia trasfusionale può essere considerata per valori di **Hb ≤6 gr/dl**.
- 3.3. Nei casi di **anemia cronica nel paziente con malattia oncoematologica**, utilizzare una **soglia restrittiva (Hb ≤7 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 9 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.
- 3.4. Nei pazienti affetti da TDT (Transfusion Dependent Thalassaemia) utilizzare il numero di unità necessarie (1 o 2 oppure come da formula*), con data di raccolta entro 14 giorni dalla consegna, per raggiungere un **target emoglobinico tra 9,5 e 10,5 gr/dl** (o tra 11 e 12 gr/dl nei pazienti con complicanze cardiologiche), in media ogni **2 - 4 settimane**.
 - $Hb\ target - Hb\ attuale\ (g/dl) \times 10 \times peso\ corporeo\ (kg) \times 0.3 = ml\ da\ trasfondere\ assumendo\ un\ Htc\ dell'unit\grave{a} = 0,58$ (Davies et al., 2007)

RACCOMANDAZIONE 4

VALORI SOGLIA HB, POSOLOGIA ED OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO NEI

PAZIENTI CRITICI CON SANGUINAMENTO ATTIVO

Forza delle singole raccomandazioni:

- 4.1. MASSIVO TRAUMATICO: (alto tasso trasfusionale; almeno 1 PFC per 2 GR) DEBOLE A FAVORE [ESICM 2021]
- 4.2. MASSIVO NON TRAUMATICO: (alto tasso trasfusionale; almeno 1 PFC per 2 GR) DEBOLE A FAVORE [ESICM 2021]
- 4.3. NON MASSIVO POST-CHIRURGIA VASCOLARE: (Hb \leq 7,5 gr/dl; Target 7,5-9 gr/dl; 1 unità per volta) DEBOLE A FAVORE [ESICM 2021]
- 4.4. NON MASSIVO DA EMORRAGIA POST-PARTUM: (Hb \leq 6 gr/dl e/o sintomi; Target 7,5-9 gr/dl; 1 unità per volta) DEBOLE A FAVORE [ESICM 2021]
- 4.5. NON MASSIVO GASTROINTESTINALE: (Hb \leq 7 gr/dl; Target 7-9 gr/dl; 1 unità per volta) DEBOLE A FAVORE [ESICM 2021]

DEFINIZIONE: con sanguinamento massivo = maggiore di 10 unità di GR in 24 ore o 4 unità in 1 ora

- 4.1. Nei casi di **sanguinamento massivo traumatico**, si suggerisce l'utilizzo di strategie ad alto tasso trasfusionale (almeno 1 unità di PFC per 2 unità di GR)
- 4.2. Nei casi di **sanguinamento massivo non traumatico**, NON si suggerisce l'utilizzo di strategie ad alto tasso trasfusionale (almeno 1 unità di PLF per 2 unità di GR)
- 4.3. Nei casi di **sanguinamento non massivo post-chirurgia vascolare**, utilizzare una **soglia restrittiva (Hb \leq 7,5 -8 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7,5 e 9 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.
- 4.4. Nei casi di **sanguinamento non massivo per emorragia post-partum**, utilizzare una **soglia restrittiva**, somministrando **1 unità per volta**, facendosi guidare dalla presenza di shock e sintomi potenzialmente attribuibili ad anemia (es. dispnea, sincope, tachicardia, angina, sintomi neurologici) o da Hb \leq 6 gr/dl.
- 4.5. Nei casi di **sanguinamento non massivo gastrointestinale**, utilizzare una **soglia restrittiva (Hb \leq 7 gr/dl)** per raggiungere **target emoglobinico tra 7 e 9 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.

RACCOMANDAZIONE 5

VALORI SOGLIA HB, POSOLOGIA ED OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO NEI

PAZIENTI CHIRURGICI CON ANEMIA

Forza delle singole raccomandazioni:

- 5.1. **INTRAOPERATORIA – SENZA PERDITA EMATICA SIGNIFICATIVA:** (Hb \leq 7,5-8 gr/dl; Target 7,5-9,5 gr/dl; 1 unità per volta) FORTE A FAVORE [UpToDate 2023 - Perioperative blood management: Strategies to minimize transfusions]
- 5.2. **INTRAOPERATORIA – CON PERDITA EMATICA SIGNIFICATIVA:** (Hb \leq 9 gr/dl o RAPIDO SANGUINAMENTO) DEBOLE A FAVORE [UpToDate 2023 - Perioperative blood management: Strategies to minimize transfusions]
- 5.3. **POSTOPERATORIA:** (Hb \leq 7-8 gr/dl o SANGUINAMENTO) DEBOLE A FAVORE [UpToDate 2023 - Perioperative blood management: Strategies to minimize transfusions]

5.1. Nella FASE INTRAOPERATORIA: Utilizzare una **soglia restrittiva (Hb \leq 7,5-8 gr/dl) per i PAZIENTI SENZA PERDITA EMATICA SIGNIFICATIVA (\leq 500 ml) per raggiungere un **target emoglobinico tra 7,5 e 9,5 gr/dl**, somministrando **1 unità per volta**.**

5.2. Nella FASE INTRAOPERATORIA: Utilizzare una **soglia libera (Hb \leq 9 gr/dl) per i PAZIENTI CON PERDITA EMATICA SIGNIFICATIVA (\gt 500 ml), o con rapido sanguinamento non tamponabile nell'immediato, tale per cui l'Hb non rifletta accuratamente lo stato clinico del paziente, in associazione a terapia con cristalloidi/colloidi.**

5.3. Nella FASE POSTOPERATORIA: Utilizzare una **soglia restrittiva (Hb \leq 7-8 gr/dl)**, oppure **trasfondere se sanguinamento in atto** grave con anemia attesa severa, o se presenza di segni di instabilità emodinamica o ipossia tissutale legata all'anemia severa.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

Come da DM 1 agosto 2023 "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2023", per la gestione dell'anemia nel pre- e nel post-operatorio è consigliato l'impiego di un questionario strutturato per la valutazione del rischio emorragico. Il nostro GdL propone, a tal fine, l'utilizzo del seguente strumento "ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool", disponibile in versione gratuita, in lingua inglese, al link: <https://bleedingscore.certe.nl/>.

PATIENT BLOOD MANAGEMENT

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) sta promuovendo dal 2012 – in linea con la Risoluzione WHA63.12 del 21/05/2010 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – il Patient Blood Management (PBM), una strategia diretta a predisporre "metodi e strumenti innovativi e più efficaci per garantire l'appropriatezza della gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue".

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

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

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

Ognuno di questi tre punti cardine rappresenta, rispettivamente, la risposta strategica a quadri clinici che possono causare outcome avversi e il ricorso alla terapia trasfusionale allogenica, e cioè:

- a) anemia;
- b) perdita ematica;
- c) ipossia.

Il PBM intende dunque garantire a tutti i pazienti una serie di programmi, personalizzati in base alle esigenze chirurgiche ed alle caratteristiche dei pazienti stessi, finalizzati alla riduzione e all'utilizzo appropriato del supporto trasfusionale allogenico. Pertanto, l'implementazione del PBM richiede una strategia multidisciplinare e multimodale per identificare, valutare e gestire sistematicamente l'anemia (potenziando, se necessario, la riserva fisiologica individuale) e per evitare e controllare le perdite ematiche.”

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

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

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

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

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

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

- **RACCOMANDAZIONI NEL PERIODO PRE-OPERATORIO**

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

- **RACCOMANDAZIONI NEL PERIODO INTRA-OPERATORIO**

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

- **RACCOMANDAZIONI NEL PERIODO POST-OPERATORIO**

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

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

RACCOMANDAZIONE 6

INDICAZIONI DEL TRATTAMENTO CON GRC IRRADIATI

La TA-GVHD, graft-versus-host-disease trasfusione-associata, è caratterizzata da pancitopenia, febbre, rash cutaneo, descritto come eruzione maculopapulare eritematosa che può progredire ad eritroderma, diarrea ed epatomegalia con insufficienza epatica. Si può verificare tra i 2 ed i 42 giorni dopo la trasfusione di prodotti cellulari. La diagnosi è confermata dai reperti biotipici istologici di tessuto cutaneo, mucosa gastrointestinale e/o parenchima epatico in associazione ad evidenza di chimerismo dei globuli bianchi. La mortalità associata alla TA-GVHD, prevalentemente dovuta ad infezioni ed emorragie, si stima sia maggiore del 90%, sulla base di case report. Non esiste attualmente un trattamento efficace, se non terapia di supporto. La TA-GVHD si sviluppa per azione dei linfociti T vitali presenti negli emocomponenti che non vengono rigettati dal ricevente, quando donatore e ricevente condividono un aplotipo HLA comune, oppure, ma meno comunemente, se il ricevente è immunocompromesso. Diversi case report hanno mostrato tuttavia come sia possibile lo sviluppo di tale condizione anche in soggetti senza alcun fattore di rischio conosciuto. La prevenzione della TA-GVHD mediante irradiazione degli emocomponenti per inattivare i linfociti è attualmente l'unica misura in grado di ridurre il rischio di questa temibile complicanza degli atti trasfusionali.

Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. Br. J. Haematol 2020; 191:704-724. <https://doi.org/10.1111/bjh.17015>. Disponibile al seguente link: <https://onlinelibrary.wiley.com/share/7T6QW5F3CZ9DVCUFSV7E?target=10.1111/bjh.17015>.

Prokopchuk-Gauk O, Robitaille N, Timmouth A, Shih A, Musuka C, Devine D, et al. Recommendations for use of Irradiated Blood Components in Canada: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative. Ottawa: National Advisory Committee on Blood and Blood Products; October 17, 2017 [updated 2023 10 16]. Disponibile al seguente link: <https://nacblood.ca/en/resource/recommendations-use-irradiated-blood-components-canada>.

Wiersum-Osselton JC, Slomp J, Falkenburg JHF, Geltink T, van Duijnhoven HLP, Netelenbos T, Schipperus MR. Guideline development for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: reduction of indications for irradiated blood components after prestorage leukodepletion of blood components. British Journal of Haematology. 195: 681-8, 2021. Disponibile al seguente link: <https://onlinelibrary.wiley.com/share/UYQMC9GWFJGKIXDUDN9H?target=10.1111/bjh.17822>.

Se i pazienti richiedono il trattamento con emocomponenti irradiati, tale indicazione dovrebbe essere **CHIARAMENTE espressa all'interno della richiesta** [FORTE A FAVORE]. In tal caso, è possibile, per il Medico che effettua la richiesta, segnalare la necessità di irradiazione nel campo "Altro" presente nella sezione "Aumentate richieste metaboliche per:" del "Modulo di Richiesta" per unità di Emazie Concentrate su EmodataWeb. Sempre nello stesso campo è possibile segnalare tutti gli eventi utili e per cui si ritiene necessario il trattamento con emocomponenti irradiati (ad es. una determinata terapia con farmaci).

6.1. Paziente Ematologico:

6.1.1. Linfoma di Hodgkin: Tutti i pazienti, adulti e pediatrici, con linfoma di Hodgkin a qualsiasi stadio di malattia dovrebbero ricevere emazie concentrate irradiate, dalla diagnosi e fino a minimo 6 mesi dall'ottenimento della remissione. [DEBOLE A FAVORE]

6.1.2. HSCT – Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Tutti i riceventi di trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (adulti e pediatrici) dovrebbero ricevere emazie concentrate irradiate dall'inizio del condizionamento chemio/radioterapico. Questa raccomandazione si applica per tutte quelle condizioni in cui il HSCT è indicato, indipendentemente dalla diagnosi basale [FORTE A FAVORE]. Si raccomanda di proseguire con l'irradiazione degli emocomponenti fino a che tutti i criteri sottoelencati risulteranno soddisfatti:

1. Più di 6 mesi dalla data di trapianto
2. La conta linfocitaria è superiore a $1 \times 10^9/l$
3. Il paziente è libero da GVHD cronica attiva
4. Il paziente non è più immunosoppresso

Se è presente GVHD cronica o è richiesta la prosecuzione del trattamento immunosoppressivo, l'irradiazione di emocomponenti dovrebbe essere proseguita indefinitamente [DEBOLE A FAVORE].

Per i donatori di cellule staminali periferiche o midollari di tutte le età, eventuali emocomponenti cellulari trasfusi dovrebbero essere irradiati a partire da 7 giorni prima o durante la fase di raccolta [DEBOLE A FAVORE]

6.1.3. ASCT - Autologous stem cell transplantation: Per quanto conosciuto, non sono presenti attualmente in letteratura casi di TA-GVHD post-trapianto autologo di cellule staminali. Conseguentemente ne deriva la seguente raccomandazione: i pazienti adulti e pediatrici che si sottopongono a prelievo di cellule staminali periferiche o midollari per futura reinfusione autologa dovrebbero ricevere emocomponenti irradiati a

partire da 7 giorni prima e durante la raccolta [FORTE A FAVORE].

Tutti i pazienti sottoposti ad ASCT, indipendentemente dalla diagnosi basale, dovrebbero ricevere emocomponenti irradiati dall'inizio del condizionamento chemio/radioterapico e fino a 3 mesi post-trapianto (6 mesi se viene effettuata irradiazione total body nel condizionamento), a meno che il condizionamento, la patologia basale o precedenti trattamenti non determinino una durata differente sulla necessità di irradiazione (ad es. precedente diagnosi di Linfoma di Hodgkin, o precedente trattamento con farmaci – vedi SEZIONE FARMACI 6.1.5.) [FORTE A FAVORE]

6.1.4. I pazienti adulti e pediatrici sottoposti a raccolta di linfociti da sangue periferico per futura reinfusione CAR-T dovrebbero ricevere emocomponenti irradiati da 7 giorni prima e durante la raccolta. L'irradiazione di emocomponenti dovrebbe proseguire fino a 6 mesi post-infusione, a meno che il condizionamento, la patologia basale o precedenti trattamenti non determinino una durata differente della necessità di irradiazione. [FORTE A FAVORE]

6.1.5. In caso di trattamento con alcuni agenti chemioterapici/immunosoppressori:

1. **ALEMTUZUMAB** [LEMTRADA®] (solo se dato nel contesto di una diagnosi ematologica – ad es. anemia aplastica). Proseguire irradiazione degli emocomponenti fino a minimo 6 mesi dal termine del trattamento [DEBOLE A FAVORE]

2. **ATG [Thymoglobuline®] (Immunoglobulina Anti-Timociti)** (solo se dato per anemia aplastica). Attuale impossibilità di raccomandare la durata dell'indicazione, pertanto irradiare indefinitamente.

3. **ANALOGHI PURINICI:** durante la terapia e per un minimo di 6 mesi dal termine del trattamento [DEBOLE A FAVORE]

Fludarabina [FLUDARA®]

Cladribina [MAVENCLAD®]

Deoxicoformicina (pentostatina) [NIPENT®]

Nelarabina [ATRIANCE®]

4. **ANALOGHI SIMIL-PURINICI:** durante la terapia e per un minimo di 6 mesi dal termine del trattamento [DEBOLE A FAVORE]

Bendamustina [BENDEKA®, VIVIMUSTA®, TREANDA®]

Clofarabina [EVOLTRA®]

6.2. Popolazione generale: l'irradiazione degli emocomponenti è indicata nei casi di donazione da parenti di I o II grado [FORTE A FAVORE]

6.3. Gravidanza:

6.3.1. IUT – Trasfusione IntraUterina: le unità di emazie concentrate dovrebbero essere irradiate [DEBOLE A FAVORE]

6.4. Popolazione pediatrica/neonatale:

6.4.1. Exsanguinotrasfusione neonatale: le unità dovrebbero essere irradiate ad ogni procedura [DEBOLE A FAVORE]

6.4.2. Trasfusione di piccoli volumi SE PRECEDENTE IUT: l'irradiazione è raccomandata fino a 6 mesi dopo la data attesa del parto (40° settimana di gestazione) [DEBOLE A FAVORE]

6.4.3. Immunodeficienza congenita severa (se sospetta o certa): in tutti i casi di sindromi da immunodeficienza congenita dei linfociti T, con significativa deficienza qualitativa o quantitativa, le unità di emazie concentrate dovrebbero essere irradiate [FORTE A FAVORE], almeno fino ad esclusione dell'immunodeficienza se sospetta, o per tutta la vita se immunodeficienza confermata.

Secondo le raccomandazioni delle Linee Guida attualmente disponibili sull'irradiazione degli emocomponenti, **NON vi è indicazione nei seguenti casi:**

1. **LEUCEMIA ACUTA (QUALUNQUE TIPO):** non ci sono evidenze per supportare la necessità di sangue irradiato né in pazienti adulti né in pazienti pediatriche, in assenza di fattori di rischio identificati per TA-GvHD. I regimi chemioterapici per la leucemia acuta non includono, tipicamente, agenti farmacologici riconosciuti come fattori di rischio per lo sviluppo di TA-GvHD (vedi indicazioni sopra, paragrafo farmaci).
2. **SINDROMI MIELODISPLASTICHE:** non ci sono evidenze per supportare la necessità di sangue irradiato.
3. **ANEMIA APLASTICA:** in assenza di indicazione per emazie irradiate (terapia con alemtuzumab o ATG), NON ci sono evidenze per supportare l'impiego di sangue irradiato.
4. **LINFOMA NON HODGKIN:** la diagnosi in sé di linfoma di Hodgkin NON rappresenta una indicazione per la trasfusione di emazie concentrate irradiate. L'indicazione, pertanto, deve essere correlata all'impiego di specifici farmaci (vedi indicazioni sopra, paragrafo farmaci) o altre condizioni cliniche correlate (vedi sopra), per cui è raccomandata la lavorazione di irradiazione.
5. **STATI DI IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA:** NON c'è indicazione per l'irradiazione di emazie per neonati o bambini con difetti temporanei della funzione linfocitaria T, come risultato di una infezione virale. Non vi è, altresì, indicazione per l'irradiazione di emazie concentrate in adulti o bambini con positività ad anticorpi anti-HIV o con AIDS.
6. **NEONATI:** NON c'è indicazione per l'irradiazione di emazie concentrate nei VLBWI (neonati con peso alla nascita <1500 g e/o con meno di 32 settimane) (nessun caso noto dal 1996 ad oggi nel Regno Unito – sistema emovigilanza UK SHOT) dopo l'introduzione della leucodeplezione (tranne in caso di exsanguinotrasfusione o IUT, vedi tabella sopra).
7. **TUMORI SOLIDI, TRAPIANTO DI ORGANI SOLIDI, DISORDINI AUTOIMMUNI:** NON è necessario irradiare le emazie concentrate per queste categorie di pazienti, a meno che non siano presenti altre condizioni cliniche correlate (vedi tabella sopra), per cui è raccomandata la lavorazione di irradiazione.
8. **TRATTAMENTO CON 6-MERCATOPURINA e AZATIOPRINA:** NON è necessaria la trasfusione di emazie irradiate. Questi farmaci vengono considerati con una potenza immunosoppressiva inferiore rispetto a quelli menzionati in tabella e, sulla letteratura disponibile ad oggi, non è stato identificato un rischio maggiore di TA-GvHD nei pazienti trattati.
9. **TRATTAMENTO CON ALEMTUZUMAB (anti-CD52) NEI PAZIENTI TRATTATI PER SCLEROSI MULTIPLA O VASCULITE:** per gli schemi terapeutici attualmente impiegati non vi è indicazione sull'uso di emazie irradiate.
10. **TRATTAMENTO CON RITUZIMAB:** NON rappresenta una indicazione all'impiego di emocomponenti irradiati.

Un rapido riferimento alle indicazioni cliniche sopra menzionate è presente in **Allegato 10. Quick reference – Indicazioni cliniche per la trasfusione di emazie concentrate irradiate.**

RACCOMANDAZIONE 7

VALORI SOGLIA HB, POSOLOGIA ED OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO NELL'

ANEMIA DI PERTINENZA PEDIATRICA

Forza delle singole raccomandazioni:

- 7.1. **BAMBINI CRITICI EMODINAMICAMENTE STABILI SENZA EMOPATIE TD, CARDIOPATIE CIANOTICHE, SEVERA IPOSSIA:**
(Hb \leq 7 gr/dl; Target 7-9 gr/dl) FORTE A FAVORE [AABB 2023]
- 7.2. **BAMBINI CRITICI EMODINAMICAMENTE STABILI CON CARDIOPATIA CONGENITA:**
 - **Riparazione biventricolare:** (Hb \leq 7 gr/dl; Target 7-9 gr/dl) DEBOLE A FAVORE [AABB 2023]
 - **Ventricolo unico e palliazione:** (Hb \leq 9 gr/dl; Target 9-10 gr/dl) DEBOLE A FAVORE [AABB 2023]
 - **Cardiopatia non corretta:** (Hb \leq 7-9 gr/dl; Target 7-10 gr/dl) DEBOLE A FAVORE [AABB 2023]

Anemia di pertinenza pediatrica

Il Servizio Trasfusionale può allestire unità di volume ridotto (25-100 ml) per i pazienti pediatrici frazionando una stessa unità di emazie in più aliquote, che possono essere trasfuse in più riprese al piccolo paziente, minimizzando, così, il numero di donatori cui esporre il piccolo paziente, con conseguente riduzione dell'esposizione al rischio infettivo.

Nei lattanti oltre i quattro mesi di vita e nei bambini, le indicazioni alla trasfusione di emocomponenti sono analoghe a quelle degli adulti, ovviamente tenendo presenti i differenti volumi ematici in rapporto all'età.

In alcune anemie croniche del bambino, come ad esempio nella talassemia, vi sono protocolli particolari, che prevedono la trasfusione di globuli rossi in regime ipertrasfusionale o supertrasfusionale.

- 7.1. Nei bambini critici ed ospedalizzati, emodinamicamente stabili e senza emopatia trasfusione-dipendente, condizione cardiaca cianotica, o severa ipossia, utilizzare una **soglia restrittiva (Hb \leq 7 gr/dl)** [FORTE A FAVORE]
- 7.2. Nei bambini, emodinamicamente stabili, con patologia cardiaca congenita, utilizzare soglie differenti a seconda della patologia e dello stadio di riparazione chirurgica [DEBOLE A FAVORE]:
 - Riparazione biventricolare: **Hb \leq 7 gr/dl**
 - Ventricolo unico e palliazione: **Hb \leq 9 gr/dl**
 - Patologia cardiaca congenita non corretta: **Hb \leq 7-9 gr/dl**

La più recente LG attualmente disponibile (AABB 2023) segnala come improbabile che l'utilizzo di una soglia restrittiva possa determinare un incremento di mortalità rispetto all'utilizzo di una soglia trasfusionale libera, seppur con un potenziale rischio di circa il 3% in aumento. Un RCT con una grande dimensione campionaria, tuttavia, in pazienti pediatrici anemici con Hb $<$ 6 gr/dl ha supportato la scelta del panel di esperti nella definizione di una soglia restrittiva, al posto di una soglia libera.

5.1.3. TRASFUSIONE DI PIASTRINE

Aspetti chiave del paragrafo

- Prodotti disponibili, resa trasfusionale, scelta del fenotipo ABO, indicazioni inappropriate
- Trasfusione profilattica
- Trasfusione terapeutica

La trasfusione di piastrine è indicata per la profilassi e la terapia delle emorragie, nei pazienti affetti da piastrinopenia o da deficit funzionali, primitivi o secondari, delle piastrine.

I concentrati piastrinici preparati presso la U.O.C. di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale del G.O.M. BMM sono rappresentati da:

- Concentrati Piastrinici (CP) da Pool di Buffy-Coat prodotti con metodica manuale
- Concentrati Piastrinici da Pool di Buffy-Coat prodotti con metodica automatizzata
- Piastrine da aferesi multipla leucodeplete pre-storage

Questi emocomponenti vanno conservati, in continua sospensione, alla T° di 22°C.

Tutti i concentrati piastrinici prodotti presso la nostra U.O.C. vengono lavorati mediante irradiazione per prevenire il rischio di GVHD-TA.

Inoltre, in determinate condizioni e per particolari tipologie di pazienti, i concentrati piastrinici possono essere sottoposti ad un processo di inattivazione di patogeni e di cellule nucleate residue, mediante una tecnologia che sfrutta il potere legante le catene degli acidi nucleici (DNA/RNA) da parte di "Psoraleni" foto-attivati con raggi UVA.

L'inattivazione assicura:

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

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

Il **contenuto piastrinico** nei concentrati piastrinici da pool di buffy-coat, così come nelle piastrine da aferesi, è $\geq 2 \times 10^{11}$.

La **dose media** di piastrine per ogni trasfusione, come da indicazioni della SIMTI, è la seguente:

- Paziente adulto: circa 3×10^{11} PLT (1 unità di PLT da aferesi o 1 CP da pool di buffy-coat)
- Paziente pediatrico: $0,5 \times 10^{11}$ PLT/10 kg

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

$$\text{Dose piastrinica (x10}^{11}\text{)} = (\text{PI} \times \text{BV} \times 1,5) / 100$$

PI: incremento piastrinico desiderato ($\times 10^3 / \mu\text{L}$);

BV: volume ematico del paziente (L) [sup. corp. in $\text{m}^2 \times 2,5$, oppure kg di peso corp. $\times 0,8$]

1,5: fattore di correzione (sequestro splenico)

Il **monitoraggio dell'efficacia della trasfusione piastrinica** è fondamentale come guida per eventuali successive trasfusioni. Si suggerisce, pertanto, di rilevare la conta piastrinica prima, dopo 1 ora e dopo 20-24 ore dalla trasfusione, calcolando il cosiddetto **incremento corretto (CCI)**

$$CCI = [(CP \text{ post} - CP \text{ pre}) / (n^\circ \text{ di PLT trasfuse} \times 10^{11})] \times BSA$$

CP post: conta piastrinica post-trasfusione (PLT/uL)

CP pre: conta piastrinica pre-trasfusione (PLT/uL)

CCI: incremento corretto (corrected count increment)

BSA: superficie corporea in m²

L'incremento corretto deve essere ≥ 7500 alla 1° ora e a 4500 alla 20-24° ora.

Un incremento corretto ridotto già alla prima ora (<7500) è, in genere, correlato a riduzione della sopravvivenza piastrinica indotta da febbre, sepsi, splenomegalia, somministrazione di amfotericina B, sanguinamento importante, coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Un incremento corretto normale alla prima ora e ridotto (<4500) alla 20-24° ora, si associa più frequentemente ad una alloimmunizzazione ad antigeni leucocitari e piastrinici.

- **Trattamento di pazienti refrattari:** trasfusione di piastrine fresche (donate da meno di 24-48 ore)

I pazienti Rh negativi, ed in particolare le donne in età fertile, dovrebbero ricevere, se possibile, CP Rh negativi. In caso di trasfusione di CP Rh positivo ad una donna Rh negativa, in età fertile, dovrebbero essere somministrate 250 UI (50 ug) di Ig anti-D, dose in grado di assicurare copertura per la trasfusione di 5 dosi terapeutiche di CP in 6 settimane.

La **scelta del fenotipo ABO delle unità di PLT da trasfondere** viene descritta nella Tabella 5 sottostante:

Tabella 5. Scelta del fenotipo ABO delle unità di PLT da trasfondere

Emocomponente	Fenotipo ABO del ricevente	Fenotipo ABO da trasfondere (in ordine di scelta)
Piastrine	O	O, A, B, AB
	A	A, AB (0 deplasmate)
	B	B, AB (0 deplasmate)
	AB	AB (A, B, 0 deplasmate)

La scelta del fenotipo ABO delle unità di PLT da trasfondere nel paziente trapiantato di midollo osseo viene elencata nella Tabella 6 sottostante:

Tabella 6. Scelta del fenotipo ABO delle unità di PLT da trasfondere nel paziente con trapianto di midollo osseo

Emocomponente	Fenotipo ABO del ricevente	Fenotipo ABO del donatore midollo osseo	Fenotipo ABO da trasfondere (in ordine di scelta)
Piastrine	O	A	A, AB
	O	B	B, AB
	O	AB	AB
	A	O	A, AB
	A	B	AB
	A	AB	A, AB
	B	O	B, AB
	B	A	AB
	B	AB	B, AB
	AB	O	AB
	AB	A	AB
	AB	B	AB

Rappresentano **controindicazioni** all'utilizzo di unità di PLT:

- Porpora post-trasfusionale
- Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)
- Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)
- Sindrome Emolitico-Uremica
- CID
- Piastrinopenia autoimmune o farmaco-indotta
- Trasfusione massiva a scopo profilattico
- **Procedure a basso rischio di sanguinamento:** CVC, aspirato midollare, biopsia ossea

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

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

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

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

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

La trasfusione deve essere completata in 2 ore al massimo.

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

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

RACCOMANDAZIONE 8

INDICAZIONI DELLA TRASFUSIONE PROFILATTICA DI PIASTRINE

Forza delle singole raccomandazioni: [Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol, 176: 365-394. <https://doi.org/10.1111/bjh.14423>]

Trasfusione profilattica = **pazienti che NON presentano sanguinamento clinicamente significativo** [WHO grado 0 o WHO grado 1 – petecchie/porpora localizzata in 1 o 2 siti confluenti, o sparsa/non confluyente; sanguinamento orofaringeo, epistassi di durata <30 minuti] e **che NON devono effettuare procedure e/o interventi chirurgici**.

PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI

- 8.1.** È indicata la trasfusione profilattica di piastrine nei **PAZIENTI CON DEFICIT MIDOLLARE REVERSIBILE** che stanno ricevendo **chemioterapia intensiva o sottoposti ad HSCT, per mantenere una conta piastrinica $\geq 10 \cdot 10^9/l$** [FORTE A FAVORE] – *regime di chemioterapia intensiva: qualsiasi regime atto a raggiungere la remissione completa, in caso di LMA ad es. combinazione di citarabina ed antracicline.*
- 8.2.** È indicata la trasfusione di **una sola unità per volta** [FORTE A FAVORE]
- 8.3.** **NON è indicata la trasfusione profilattica** per pazienti stabili senza evidenza di sanguinamento che hanno avuto un ASCT [DEBOLE A FAVORE]
- 8.4.** La soglia trasfusionale può essere incrementata tra 10 e $20 \cdot 10^9/l$ nei pazienti giudicati con fattori di rischio di sanguinamento aggiuntivi (sesso femminile, leucemia promielocitica acuta, HSCT entro 100 giorni, spesi, febbre $\geq 38^\circ C$, terapie antibiotiche betalattamiche o terapia con amfotericina, terapia con anticoagulanti). In questi casi è necessaria una valutazione individuale [DEBOLE A FAVORE].
- 8.5.** NON è indicata la trasfusione profilattica nei pazienti asintomatici con deficit midollare cronico (inclusi coloro in terapia con basse dosi orali di chemioterapici o azacitidina) [DEBOLE A FAVORE].
- 8.6.** È indicata la trasfusione profilattica in pazienti con deficit midollare cronico che stanno ricevendo un trattamento chemioterapico intensivo (vedi sopra) [FORTE A FAVORE].

ALTRI GRUPPI DI PAZIENTI

- 8.7.** In caso di **deficit midollare reversibile**, è indicata la trasfusione profilattica nei pazienti critici, per mantenere una **conta piastrinica $\geq 10 \cdot 10^9/l$** [DEBOLE A FAVORE]
- 8.8.** In caso di deficit midollare reversibile, la soglia trasfusionale può essere incrementata tra 10 e $20 \cdot 10^9/l$ nei pazienti giudicati con fattori di rischio di sanguinamento aggiuntivi (sesso femminile, leucemia promielocitica acuta, HSCT entro 100 giorni, spesi, febbre $\geq 38^\circ C$, terapie antibiotiche betalattamiche o terapia con amfotericina, terapia con anticoagulanti). In questi casi è necessaria una valutazione individuale [DEBOLE A FAVORE].
- 8.9.** NON è indicata la trasfusione profilattica in caso di ITP (trombocitopenia immune o porpora trombocitopenica autoimmune)

PRIMA DI PROCEDURE INTERVENTISTICHE o CHIRURGIA

- 8.10.** **NON è indicata la trasfusione profilattica** prima di:
- ASPIRATO MIDOLLARE o BIOPSIA OSSEA [FORTE A FAVORE]
 - CATETERE CENTRALE INSERITO PER VIA PERIFERICA (PICC) [DEBOLE A FAVORE]
 - RIMOZIONE DI CVC TUNNELIZZATI [DEBOLE A FAVORE]
 - CHIRURGIA DELLA CATARATTA

8.11. È indicata l'esecuzione delle seguenti procedure in funzione di conte piastriniche superiori ai seguenti valori soglia:

- CVC (sia tunnellizzati che non tunnellizzati), inseriti da staff esperti mediante tecniche eco-guidate quando la conta piastrinica è superiore a $20 \cdot 10^9/l$ [FORTE A FAVORE]
- Puntura lombare quando la conta piastrinica è superiore a $40 \cdot 10^9/l$ [DEBOLE A FAVORE]
- Inserimento/rimozione di catetere epidurale quando la conta piastrinica è superiore a $80 \cdot 10^9/l$ [DEBOLE A FAVORE]
- Chirurgia maggiore quando la conta piastrinica è superiore a $50 \cdot 10^9/l$ [FORTE A FAVORE]
- Neurochirurgia o chirurgia oftalmica del segmento oculare posteriore quando la conta piastrinica è superiore a $100 \cdot 10^9/l$ [FORTE A FAVORE]
- BIOPSIA EPATICA PERCUTANEA quando la conta piastrinica è superiore a $50 \cdot 10^9/l$. Considerare la biopsia transgiugulare quando la conta è inferiore a tale soglia [DEBOLE A FAVORE]
- Prima di biopsia renale assicurare la correzione dei potenziali fattori di rischio per sanguinamento: anemia (ferro ed eritropoieina), uremia (dialisi) [FORTE A FAVORE]. Se la biopsia è urgente considerare l'utilizzo di desmopressina pre-procedura se la tempistica lo consente [DEBOLE A FAVORE].
- NON è indicata la trasfusione profilattica in caso di insufficienza renale in quanto le piastrine trasfuse acquisirebbero la stessa disfunzione delle piastrine del ricevente, minimizzando i benefici e mantenendo il rischio di alloimmunizzazione [FORTE A FAVORE].

RACCOMANDAZIONE 9

INDICAZIONI DELLA TRASFUSIONE TERAPEUTICA DI PIASTRINE

Forza delle singole raccomandazioni: [Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol, 176: 365-394. <https://doi.org/10.1111/bjh.14423>]

- 9.1.** Nei casi di sanguinamento severo, mantenere una conta piastrinica superiore a $50 \times 10^9/l$ [FORTE A FAVORE]
- 9.2.** Nei casi di sanguinamento non severo o che determini pericolo di vita per il paziente, considerare una soglia trasfusionale di $30 \times 10^9/l$ [DEBOLE A FAVORE]
- 9.3.** Nei casi con politrauma, danno cerebrale traumatico o emorragia intracerebrale spontanea, mantenere una conta piastrinica superiore a $100 \times 10^9/l$ [DEBOLE A FAVORE]

PAZIENTI CON DISFUNZIONI PIASTRINICHE CONGENITE

- 9.4.** Come prima linea di trattamento per la prevenzione del sanguinamento, considerare rFVIIa nella TROMBOASTENIA DI GLANZMANN e acido tranexamico più desmopressina negli altri disturbi piastrinici congeniti (ad es. sindrome di Bernard-Soulier) [DEBOLE A FAVORE]
- 9.5.** Se le terapie farmacologiche sono controindicate, inefficaci o c'è un alto rischio di sanguinamento, considerare la trasfusione piastrinica (soglia non definita) [DEBOLE A FAVORE].

PAZIENTI CON DISFUNZIONI PIASTRINICHE ACQUISITE

- 9.6.** NON è indicata la trasfusione piastrinica pre-procedura se i farmaci antiaggreganti piastrinici sono stati sospesi [DEBOLE A FAVORE]
- 9.7.** Impiegare misure emostatiche per trattare il sanguinamento in pazienti durante trattamento con aspirina, antagonisti P2Y₁₂ (es. clopidogrel) o inibitori della glicoproteina IIa/IIIb (ad es. abciximab, eptifibatide, lamifiban, tirofiban). Se necessario, considerare la sospensione del farmaco [DEBOLE A FAVORE]
- 9.8.** Impiegare l'acido tranexamico per controbattere l'effetto degli agenti antiaggreganti quando il rapporto rischio-beneficio supporta questa pratica [FORTE A FAVORE]
- 9.9.** Considerare la trasfusione piastrinica come misura aggiuntiva alle suddette in caso di sanguinamento critico [DEBOLE A FAVORE]. In caso di trombocitopenia grave (conta piastrinica $<10 \times 10^9/l$) causata da abciximab è indicata la trasfusione piastrinica per prevenire il sanguinamento [DEBOLE A FAVORE]

PAZIENTI CON ITP (TROMBOCITOPENIA IMMUNE o PORPORA TROMBOCITOPENICA AUTOIMMUNE)

- 9.10.** È indicata la trasfusione piastrinica solo prima di una procedura od intervento chirurgico quando altri trattamenti hanno fallito e/o l'intervento è urgente. Non è comunque possibile o necessario raggiungere le usuali soglie piastriniche raccomandate ed è pertanto necessaria una valutazione individuale di ciascun caso [FORTE A FAVORE]
- 9.11.** È indicata la trasfusione piastrinica (più di una unità) per il trattamento di sanguinamenti severi [FORTE A FAVORE]. Considerare, inoltre, in associazione alla trasfusione la somministrazione endovenosa di Ig [DEBOLE A FAVORE].
- 9.12.** Nella porpora post-trasfusione (PTP) la somministrazione endovenosa di Ig è il trattamento gold standard [FORTE A FAVORE].

CONTROINDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

Nei pazienti con microangiopatie trombotiche trasfondere piastrine solo in caso di sanguinamento che metta in pericolo la vita dell'individuo [FORTE A FAVORE].

ALTERNATIVE o ASSOCIAZIONI ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

- 9.13.** Utilizzare precocemente acido tranexamico nei pazienti con trauma con sanguinamento/o a rischio di sanguinamento [FORTE A FAVORE]
- 9.14.** Utilizzare acido tranexamico nei pazienti chirurgici in cui è attesa una perdita ematica maggiore a 500 ml, a meno che non esistano controindicazioni al suo impiego [FORTE A FAVORE].
- 9.15.** Utilizza l'acido tranexamico, come una alternativa od in aggiunta alla trasfusione piastrinica terapeutica, in pazienti con trombocitopenia cronica dovuta a deficit midollare [DEBOLE A FAVORE].
- 9.16.** Nei pazienti con ITP, utilizza agonisti del recettore della trombopoietina (eltrombopag) in accordo alle linee guida internazionali [FORTE A FAVORE].

5.1.4. TRASFUSIONE DI PLASMA FRESCO CONGELATO

Aspetti chiave del paragrafo

- Tipologia di PFC e scelta del fenotipo AB0, indicazioni inappropriate
- Trasfusione profilattica
- Trasfusione terapeutica

La trasfusione di PFC è indicata nella correzione di deficit di fattori della coagulazione, per i quali non si dispone del concentrato specifico, in pazienti con sanguinamento in atto. I prodotti a disposizione presso l'U.O.C. di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale del G.O.M. BMM sono rappresentati dal PFC di grado farmaceutico, che viene congelato e preparato da unità di sangue intero e da plasmaferesi. Il PFC contiene normali livelli dei fattori stabili della coagulazione, di albumina e di immunoglobuline. Contiene almeno il 70% dell'originale fattore VIII coagulante (FVIIIIC) e almeno quantità simili degli altri fattori labili e degli inibitori naturali della coagulazione.

Le unità di plasma vengono sottoposte ad una procedura rapida di congelamento entro 6 ore dalla donazione e poi conservate ad almeno -30°C, allo scopo di ottimizzare il contenuto di fattori della coagulazione. Il rischio di trasmettere infezioni virali con il plasma è ridotto ma non trascurabile. La conservazione a -30°C assicura l'inattivazione dei leucociti. Il PFC, pertanto, non viene MAI irradiato.

Lo scongelamento del PFC avviene ad una temperatura compresa tra i 30°C e i 37°C mediante scongelatore e, dopo scongelamento, non può essere ricongelato.

La **scelta del fenotipo AB0 delle unità di PFC da trasfondere** viene descritta nella Tabella 7 sottostante:

Tabella 7. Scelta del fenotipo AB0 delle unità di PFC da trasfondere

Emocomponente	Fenotipo AB0 del ricevente	Fenotipo AB0 da trasfondere (in ordine di scelta)
Plasma Fresco Congelato	0	0, A, B, AB
	A	A, AB
	B	B, AB
	AB	AB

La scelta del fenotipo AB0 delle unità di PFC da trasfondere nel paziente trapiantato di midollo osseo viene elencata nella Tabella 8 sottostante:

Tabella 8. Scelta del fenotipo AB0 delle unità di PLT da trasfondere nel paziente con trapianto di midollo osseo

Emocomponente	Fenotipo AB0 del ricevente	Fenotipo AB0 del donatore midollo osseo	Fenotipo AB0 da trasfondere (in ordine di scelta)
Plasma Fresco Congelato	0	A	A, AB
	0	B	B, AB
	0	AB	AB
	A	0	A, AB
	A	B	AB
	A	AB	A, AB
	B	0	B, AB
	B	A	AB
	B	AB	B, AB
	AB	0	AB
	AB	A	AB
	AB	B	AB

La **dose terapeutica raccomandata di PFC** è di 10-15 ml/kg peso corporeo, sebbene il dosaggio dipenda in ogni modo dal monitoraggio della situazione clinica e dei parametri laboratoristici, che possono giustificare la somministrazione di dosi superiori di PFC.

Rappresentano **indicazioni inappropriate** all'utilizzo di unità di PFC:

- Espansione del volume ematico
- Ipoproteinemia
- Correzione di immunodeficit
- Scopo nutrizionale
- Correzione di deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia, o correzione di disturbi emostatici nelle epatopatie croniche non scompenstate in senso emorragico.

Rappresentano **controindicazioni** all'utilizzo di unità di PFC:

- ASSOLUTE:
Documentata intolleranza verso il plasma o suoi componenti,
Deficit congenito di IgA in presenza di anticorpi anti-IgA.
- RELATIVE:
Scompenso cardiaco,
Edema polmonare.

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

RACCOMANDAZIONE 10

INDICAZIONI DELLA TRASFUSIONE PROFILATTICA DI PFC

Forza delle singole raccomandazioni: NICE 2015, AABB 2010, SIMTI 2009

- 10.1.** È indicato l'impiego profilattico di PFC per pazienti con alterazioni dell'assetto coagulativo che devono effettuare procedure invasive o chirurgia con alto rischio di sanguinamento [Raccomandazione basata su consensus expert opinion]
- 10.2.** Non è indicato l'impiego profilattico di PFC nei pazienti con alterazioni minori dell'assetto coagulativo

RACCOMANDAZIONE 11

INDICAZIONI DELLA TRASFUSIONE TERAPEUTICA DI PFC

Forza delle singole raccomandazioni: NICE 2015, AABB 2010, SIMTI 2009

- 11.1.** L'impiego di PFC è indicato solo per i **pazienti con sanguinamento clinicamente significativo, ma senza emorragia maggiore, se presentano una alterazione degli esami della coagulazione (INR $\geq 1,5$)** [DEBOLE A FAVORE]
- 11.2.** L'impiego di PFC è indicato **nel trattamento aferetico delle microangiopatie trombotiche (porpora trombotica trombocitopenica o Malattia di Moschowitz, sindrome emolitico-uremica, sindrome HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count)** come fluido sostitutivo [FORTE A FAVORE]
- 11.3.** Non è indicato l'impiego di PFC per la correzione di alterazioni dell'assetto coagulativo in pazienti che:
- Non presentano sanguinamento (a meno che non siano sottoposti a procedure invasive o chirurgia ad alto rischio di sanguinamento) [Raccomandazione basata su consensus expert opinion].
 - Necessitano di un farmaco antagonizzante l'effetto di terapia con antagonista della vitamina K (ad es. warfarin) [in questi pazienti la correzione della riduzione di fattore II, VII, IX e X può essere ottenuto in modo più efficace con la somministrazione di PCC – complesso protrombinico – rispetto al PFC] [Raccomandazione basata su consensus expert opinion], a meno che il PCC non sia disponibile vi sia un sanguinamento intracranico o maggiore
 - Sono affetti da pancreatite acuta [DEBOLE A FAVORE]
 - Presentano intossicazione da agenti organofosforici [DEBOLE A FAVORE]
 - Presentano coagulopatia per intossicazione da paracetamolo [DEBOLE A FAVORE]
 - Presentano emorragia intracranica dopo trauma cranico chiuso, senza coagulopatia [DEBOLE A FAVORE]
 - Sono ricoverati in ambiente intensivo ma non sono cardiopatici né chirurgici [DEBOLE A FAVORE]

5.1.5. TERAPIA CON EMOCOMPONENTI AD USO NON TRASFUSIONALE

Per emocomponenti per uso non trasfusionale si intendono gli emocomponenti allogenici o autologhi da utilizzarsi non a fini di trasfusione, le cui modalità di applicazione sono: l'impiego su superfici cutanee o mucose (uso topico); l'infiltrazione intra-tissutale o intrarticolare; quale materiale da applicare localmente in sedi chirurgiche, da solo o addizionato con materiale biologico non cellulare (ad esempio tessuto osseo di banca) o con dispositivi medici (vedi **Allegato 9** – Consenso Informato Emocomponenti ad Uso Non Trasfusionale).

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale, per le dimostrate capacità rigenerative, riparative dei tessuti e di facilitazione della guarigione di lesioni cutanee e mucose, sono impiegati in ambiti clinici appartenenti a differenti branche specialistiche della medicina e chirurgia.

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale sono quelli previsti dal Decreto Ministeriale del 1° agosto 2019 - Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante: «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti», che distingue prodotti di origine piastrinica, prodotti di origine plasmatica e prodotti di origine sierica.

La classificazione delle indicazioni cliniche per l'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale deriva dalla valutazione sistematica della letteratura scientifica esistente e distingue indicazioni cliniche basate su raccomandazioni forti, su raccomandazioni deboli e su raccomandazioni molto deboli (SidEM – Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale. 2° Ed. 2021. Link: <https://www.emaferesi.it/wp-content/uploads/2021/06/Indicazioni-terapeutiche-sullutilizzo-appropriato-degli-Eunt-II-edizione-22-06-21.pdf>).

- **Indicazioni su raccomandazione forte:**
 1. Ulcere del piede diabetico (ciclo di 12 applicazioni)
 2. Ulcere e ferite di difficile guarigione (ciclo di 12 applicazioni)
 3. Esiti da ustione
 4. Osteoartrosi del ginocchio e dell'anca di grado 1-3 secondo la Scala di Kellgren-Laurance (ciclo di 3 applicazioni)
- **Indicazioni su raccomandazione debole:**
 5. Osteoartrosi dell'articolazione temporo-mandibolare (ciclo di 3 applicazioni)
 6. Osteoartrosi della caviglia (ciclo di 3 applicazioni)
 7. Pseudoartrosi
 8. Lesione/ricostruzione legamento crociato anteriore
 9. Tendinopatia rotulea
 10. Trattamento infiltrativo delle epicondiliti
 11. Infiammazione del tendine di Achille
 12. Lesione della cuffia dei rotatori
 13. Altre patologie osteo-muscolari ligamentose (es. fascite plantare)
 14. Rialzo del seno mascellare
 15. Rigenerazione peridontale
 16. Trattamento coadiuvante guarigione dell'alveolo post-estrattivo
 17. Trattamento coadiuvante i processi di guarigione dopo chirurgia estrattiva e implantare nei pazienti con patologie sistemiche
 18. Interventi di chirurgia orale in paziente in terapia con bifosfonati endovena ed antiangiogenetici
 19. Exeresi chirurgica di Mronj
 20. Interventi di implantologia
 21. Interventi di innesti ossei e rigenerazione come supporto alla guarigione dei tessuti molli e coadiuvante dei materiali da innesto
 22. Sindrome dell'occhio secco
 23. Lesioni, ulcere della superficie corneale
 24. Ustioni della superficie oculare
 25. Trattamento dell'alopecia androgenetica in fase iniziale
 26. Trattamento dell'alopecia areata in fase iniziale
 27. Trattamento di cicatrici patologiche

28. Trattamento degli esiti delle cicatrici da acne
- **Indicazioni su raccomandazione molto debole:**
 29. Osteoartrosi del ginocchio e dell'anca di grado 4 secondo la Scala di Kellgren-Laurence (ciclo di 3 applicazioni)
 30. Rigenerazione del disco intervertebrale
 31. Chirurgia plastica anti-invecchiamento
 32. Trattamento del lichen genitale maschile e femminile

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale, prodotti dalla nostra U.O.C., sono rappresentati da:

- **colla di fibrina:** è costituita da fibrinogeno che viene attivato al momento dell'uso con l'aggiunta di trombina in presenza di ioni calcio. Il procedimento simula l'ultimo passaggio della cascata coagulativa, portando alla formazione di monomeri di fibrina stabilizzati dalla presenza del FXIII e di alcune glicoproteine (fibronectina, FvW, vitronectina e collagene); questo legame consente l'adesione di fibroblasti, la riepitelizzazione e la migrazione cellulare nelle aree in cui viene applicata. La colla di fibrina viene utilizzata come agente adesivo, emostatico e cicatrizzante: le più comuni applicazioni cliniche avvengono nel campo della chirurgia vascolare, toracica, addominale e maxillo-facciale.
- **gel piastrinico:** si ottiene per attivazione in gel del concentrato piastrinico autologo con trombina e ioni calcio; il composto applicato sulla regione interessata rilascia numerosi fattori di crescita tissutali che contribuiscono alla guarigione delle ferite, alla neovascolarizzazione e alla proliferazione dei fibroblasti. Pertanto, viene utilizzato nell'ambito della fissazione di innesti cutanei e della ricostruzione di tessuti ossei e tendinei. I campi di applicazione sono la chirurgia ortopedica, maxillo-facciale, odontostomatologica, oculistica e la terapia delle ulcere cutanee croniche. Attualmente, nella nostra Azienda Ospedaliera il gel piastrinico viene prodotto e utilizzato in pazienti selezionati, nell'ambito di protocolli terapeutici concordati e condivisi tra clinico e specialista in Medicina Trasfusionale.
- **plasma ricco di piastrine (PRP):** deve avere concentrazione piastrinica pari a $1 \times 10^6/\mu\text{L} \pm 20\%$ e volume variabile secondo la tipologia di utilizzo. Può essere usato fresco o dopo congelamento (conservazione come plasma fresco congelato). In concomitanza alla produzione di concentrato piastrinico, può essere prodotta trombina quale componente accessorio del concentrato piastrinico.

5.1.6. TERAPIA CON EMODERIVATI

I farmaci emoderivati sono definiti, secondo DM 2 novembre 2015, come quei farmaci plasmaderivati, ovvero le specialità medicinali, estratte dall'emocomponente plasma ottenuto da sangue intero e/o da aferesi, prodotte mediante processo di lavorazione industriale.

Tra questi, i principali emoderivati impiegati nella pratica clinica sono rappresentati da:

- Albumina
- Immunoglobuline
- Concentrati di antitrombina
- Concentrati di complesso protrombinico

RACCOMANDAZIONI SUL BUON USO DELL'ALBUMINA UMANA

SIMTI. Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati

Vedi PDTA "Protocollo per il buon uso dell'albumina umana" Ed. 00 Rev.0 16.10.2023

L'albumina umana è un plasma-expander fisiologico, la cui disponibilità limitata ed il costo elevato, ne inducono a definire raccomandazioni d'uso appropriato, in alternativa a strategie terapeutiche, rappresentate da soluzioni di cristalloidi e colloidi non proteici.

L'infusione di albumina umana determina, entro pochi minuti, il passaggio di fluidi dallo spazio interstiziale al circolo. Questo passaggio, tuttavia, in paziente disidratati, è scarso o assente, se non viene corretta la disidratazione.

L'emivita dell'albumina emoderivata, diversamente da quella endogena (3 settimane), è di sole 12-16 ore ed è soggetta a notevole riduzione in presenza di condizioni di aumentata permeabilità capillare.

Le soluzioni di albumina vengono preparate da plasma di donatori ed è pastorizzata a 60°C per 10 ore; può essere infusa indipendentemente dal gruppo sanguigno ABO del ricevente. Sono registrate preparazioni al 5%, 20% ed al 25%. Tutte le preparazioni contengono 130-160 mEq di sodio/L.

Il calcolo della dose di albumina da somministrare è il seguente:

$$\text{Dose (g)} = (2,5 \text{ g/dl} - \text{albuminemia attuale}) \times (\text{kg} \times 0,8)$$

2,5 g/dl: valore di albumina desiderato

0,8: coefficiente per il calcolo del volume plasmatico

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

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

La somministrazione di albumina si intende in ogni caso correlata al raggiungimento di un valore di albuminemia superiore o uguale a 2,5 g/dl. Pertanto la richiesta per valori di albuminemia superiori a questo cut-off risultano inappropriate.

L'Albumina umana è un farmaco prescrivibile **in ambito extraospedaliero** a carico del Servizio Sanitario Nazionale solo per **determinate indicazioni, specificate nella Nota AIFA n. 15**.

In base a tale Nota, la prescrizione di Albumina domiciliare può essere effettuata a carico del SSR, sulla base di diagnosi e piano terapeutico (MUP/SANIARP) di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, identificate dalla Regione solo in specifiche condizioni:

1. Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica;
2. Cirrosi ascitica, sindrome nefrosica e sindromi da malassorbimento (es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione) con grave ritenzione idrosalina non responsive a trattamento diuretico appropriato, specie se associate ad ipoalbuminemia e segni clinici di ipovolemia.

Nelle condizioni cliniche non riportate nella nota AIFA n. 15, per cui risulta comunque indicata la somministrazione di albumina umana, la prescrizione non può avvenire a carico del SSN, ma risulta interamente a carico del paziente.

La Nota AIFA n. 15 rappresenta, quindi, uno strumento regolatorio che, pur non interferendo con la libertà prescrittiva del medico, definisce lo specifico ambito di rimborsabilità del farmaco, in quanto individua le indicazioni che ogni medico deve obbligatoriamente rispettare per potere prescrivere Albumina sul territorio a carico del Servizio Sanitario Regionale.

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e della Nota AIFA n. 15, possiamo distinguere due gruppi di condizioni cliniche:

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

Il rationale di utilizzo è in ogni caso legato alla sua azione sulla pressione oncotica e sull'espansione del volume plasmatico e alla sua funzione regolatoria sull'equilibrio acido-base.

Tenuto conto della rimborsabilità del farmaco da parte del SSN, le condizioni per cui risulta indicato l'uso dell'Albumina umana possono essere raggruppate in due macrocategorie e nello specifico:

- Indicazioni da Nota AIFA n. 15
- Indicazioni extra Nota AIFA n. 15

Per i dettagli e l'elenco completo ed approfondito delle condizioni cliniche che rientrano nelle categorie suddette, così come le indicazioni non appropriate all'uso dell'albumina umana si rimanda al preposto **PDTA "Protocollo per il buon uso dell'albumina umana"** Ed. 00 Rev.0 16.10.2023.

5.1.7. TERAPIA TRASFUSIONALE NEONATALE

DEFINIZIONI

Neonato: *bambino di età ≤28 giorni di vita*

LBW: *neonato di basso peso alla nascita, <2.500g*

VLBW: *neonato di peso molto basso alla nascita, <1.500g*

ELBW: *neonato di peso estremamente basso alla nascita, <1.000g*

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

CRITERI GENERALI

Donatore

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

Leucodeplezione

L'utilizzo di emocomponenti leucodepleti offre i seguenti vantaggi:

- prevenzione di reazioni febbrili non-emolitiche,
- riduzione del rischio di allo-immunizzazione nei confronti di antigeni HLA,
- riduzione del rischio di trasmissione di infezione da CMV. Pertanto, tutti gli emocomponenti cellulari utilizzati in epoca neonatale, tranne i granulociti, sono leucodepleti (<1x10⁶/unità) alla raccolta (prestorage).

Profilassi dell'infezione da Citomegalovirus

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

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

Possono essere considerati CMV-safe gli emocomponenti ottenuti da donatori CMV negativi o con un residuo di leucociti <5x10⁶/unità. Pertanto, **gli emocomponenti leucodepleti (<1x10⁶/unità) sono da considerarsi CMV-safe.**

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

Il PFC non trasmette l'infezione da CMV e può essere somministrato senza riguardo alla sierologia del donatore. L'acquisizione passiva degli anticorpi può determinare risultati falsamente positivi, dando luogo a una pseudo-sieroconversione del paziente.

TEST PRE-TRASFUSIONALI

Test pre-trasfusionali per neonati e lattanti con meno di quattro mesi di età

I test iniziali devono comprendere quanto precisato di seguito.

Per quanto riguarda la **madre**:

- Determinazione di gruppo ABO/Rh;
- Ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari con test indiretto all'antiglobulina (TCI).

Per quanto riguarda il **neonato/lattante**:

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

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

Prove crociate (Crossmatch)

Le prove crociate (con TCI), utilizzando siero/plasma della madre e/o del neonato/lattante, sono necessarie, per ogni unità di emocomponente assegnata a partire dalla prima, precedentemente ad una trasfusione di GRC o di sangue intero, in tutti i casi in cui il TCD, o la ricerca degli anticorpi irregolari, siano positivi.

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

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

Particolari precauzioni e considerazioni

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

TRASFUSIONE INTRAUTERINA

Indicazioni

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

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

Gli obiettivi della TIU con GRC sono due:

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

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

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

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

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

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

Caratteristiche degli emocomponenti e procedure per la TIU

Emazie concentrate

Debbono essere:

- gruppo O e Rh (D) negativo in caso di Malattia Emolitica Feto-Neonatale (MEFN) anti-D; è, comunque, possibile utilizzare emazie omogruppo, quando è noto il gruppo sanguigno del feto e non vi è incompatibilità ABO/Rh col la madre;
- compatibili con il siero materno e, quindi, prive dell'antigene verso cui la madre ha prodotto alloanticorpi;
- possibilmente lavate con fisiologica;
- preparate entro 5 giorni dalla raccolta;
- leucodeplete;
- irradiate;
- ematocrito compreso fra 75% e 85%.

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

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

$$2) \quad \frac{(\text{Hct desiderato} - \text{Hct fetale})}{(\text{Hct unità GRC} - \text{Hct desiderato})} \times \text{volume ematico fetoplacentare}$$

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

Concentrato di Piastrine

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

Il prodotto dovrà avere le seguenti caratteristiche:

- piastrine prive dell'antigene HPA verso cui la madre ha prodotto specifici anticorpi: in mancanza di donatori tipizzati per i principali antigeni HPA, possono essere impiegate le piastrine materne, ottenute per aferesi, lavate e irradiate;
- rispettare, se possibile, la compatibilità ABO ed Rh (in caso contrario, assicurarsi che vi sia un basso titolo di agglutinine naturali o lavare il concentrato);
- preferibilmente ottenute per aferesi;
- leucodeplete;
- irradiate;
- concentrate fino ad una resa di almeno $2 \times 10^{12}/L$.

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

TRASFUSIONI IN EPOCA NEONATALE

EXSANGUINO-TRASFUSIONE E TRASFUSIONE DI GRANDI VOLUMI

Indicazioni e scopo

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

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

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

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

- Nel **trattamento dell'anemia severa** (Hb <8g/dl), già presente alla nascita, associata a scompenso cardiaco congestizio viene impiegata la tecnica dell'"ET parziale", utilizzando EC con Hct \approx 0,80 (volume di EC = 25 \rightarrow 80ml/kg fino ad ottenere un'Hb "centrale" di circa 12 g/dl). Se la PVC è elevata, effettuare uno "scambio-deficit" (sottrarre 15-20 ml e trasfondere 10 ml), fino a normalizzazione della PVC; poi procedere 10 ml vs 10 ml.
- Nella **MEFN grave non associata a scompenso cardiaco** può essere impiegata l'ET con sangue "ricostituito" (Hct \approx 50%) a doppio volume, per correggere contemporaneamente l'anemia e rimuovere gli alloanticorpi.
- Nel **trattamento dell'iperbilirubinemia** è indicato uno scambio doppio volume (160-200ml/kg) con "sangue intero ricostituito".

Principi

Il componente più indicato per l'ET (non parziale) sembra essere il sangue intero ricostituito, composto da:

- globuli rossi concentrati e filtrati, freschi, con meno di 5 giorni dalla raccolta, irradiati, privati dell'eventuale additivo aggiunto e del conservante, prima della ricostituzione,
- risospesi in plasma fresco congelato in rapporto 3:1, con un Hct finale compreso fra 0.50-0.60,
- compatibili con siero/plasma materno (prova crociata con sangue materno) e del neonato.

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

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

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

Nel caso in cui si eseguano trasfusioni di grandi volumi (superiori a 20ml/kg) non sono trascurabili gli effetti della conservazione sul sangue: rilascio del potassio intracellulare, riduzione della concentrazione di 2,3-DPG e tossicità da additivi. È raccomandato, pertanto, in queste situazioni, utilizzare sangue fresco, ovvero sangue con meno di 5 giorni dalla raccolta, e sottoposto ad opportune lavorazioni (vedi sopra). In caso non sia possibile avere a disposizione sangue con meno di 5 giorni, si possono utilizzare prodotti più vecchi, previo lavaggio per allontanare i residui della conservazione. È necessario controllare, a metà o alla fine della procedura, il numero delle piastrine per il possibile effetto wash-out. Inoltre, va somministrato calcio gluconato per neutralizzare l'anticoagulante.

Caratteristiche degli emocomponenti e procedure

Sangue intero ricostituito

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

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

In particolare:

- Rh (D) negativo nella MEN Rh(D);
- di gruppo O nella MEN ABO;

- prive degli antigeni verso cui sono diretti eventuali anticorpi irregolari (MEFN da anti-c, anti-K, ecc.) identificati nel siero/plasma materno o del neonato;

Per quanto riguarda il plasma:

- quando è possibile utilizzare sangue omogruppo è preferibile utilizzare il plasma (conservato congelato) proveniente dall'unità di sangue intero da cui è stato ottenuto il concentrato eritrocitario;
- oppure plasma di gruppo AB proveniente da altro donatore.

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

Il sangue ricostituito dovrà essere trasfuso entro 24 ore dalla produzione, se prodotto in circuito aperto e, comunque, entro 48 ore dall'irradiamento.

Sangue intero fresco

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

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

TRASFUSIONE DI PICCOLI VOLUMI

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

Emazie concentrate

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

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

È stato dimostrato, tuttavia, che trasfondere secondo criteri concordati limita sia il numero di neonati sottoposti a trasfusione che il numero di donatori cui è esposto ciascun neonato. Viene raccomandata, pertanto, l'adozione di protocolli trasfusionali "locali" nelle varie Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) [FORTE A FAVORE].

I meccanismi che regolano l'equilibrio dinamico fra il trasporto sistemico di O₂ e il suo consumo sono complessi e ancora non del tutto conosciuti.

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

Le ragioni di tale fenomeno si spiegherebbero esaminando i diversi fattori che influenzano il trasporto sistemico di O₂: regolazione della gittata cardiaca, grado di affinità dell'Hb per l'O₂, concentrazione di Hb, tensione arteriosa dell'O₂, frazione di estrazione dell'O₂ (FOE), consumo di O₂.

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

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

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

Impiego di EC nelle Anemie Neonatali Post-Emorragiche, Emolitiche e da Ridotta o Alterata Produzione Di GR

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

Anemie gravi a insorgenza prenatale:

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

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

Anemie neonatali precoci:

Per le anemie che si manifestano dopo la nascita, o nel corso della prima settimana di vita, in cui i valori di Hb sono moderatamente ridotti, il trattamento trasfusionale si impone in presenza di gravi affezioni cardio-polmonari, per mantenere l'Htc > 0,35-0,40. Nel neonato pretermine in particolare ci si basa sui livelli di emoglobina e precisamente nelle prime 24 ore, o comunque nella prima settimana di vita, per emoglobina inferiore a 10gr/dl (Ht30%) se il neonato non necessita di supporto respiratorio, e per HB inferiore a 11.5 gr/dl (Ht35%) se necessita di supporto respiratorio. Per supporto respiratorio si intende necessità di ossigenoterapia >25% o necessità di pressione media applicata alle vie aeree.

- 1) Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infant. Cochrane database Syst Rev 2011; (11): CD00512

Anemie neonatali tardive: Anemie a insorgenza dopo la prima settimana di vita.

Nella valutazione di queste forme è essenziale tener presente gli intervalli di riferimento dei valori di Hb (o Htc) in relazione all'età post-natale e all'eventuale presenza di sintomi suggestivi di inadeguata ossigenazione tissutale, quali apatia, difficoltà nella suzione, scarso accrescimento, tachicardia, ecc. Per i neonati pretermine, in particolare, nella seconda settimana di vita l'indicazione alla trasfusione è per Hb inferiore a 8,5gr/dl (Ht< 25%) se il neonato non necessita di supporto respiratorio, ed Hb inferiore a 10gr/dl (Ht<30%) se invece necessita di supporto respiratorio. Nella terza settimana di vita i valori di Hb si spostano a 7,5 gr/dl di Hb (Ht<23%) in assenza di supporto respiratorio, ed 8,5 gr/dl (Ht< 25%) in presenza di supporto respiratorio **1)**

Particolarmente importante è, inoltre, la valutazione dell'entità della risposta reticolocitaria, in quanto il riscontro di una conta di reticolociti >100.000/ml è indice di un efficace compenso midollare. Neonati sottoposti a ET, nel corso della prima settimana di vita, possono tollerare, a causa dell'elevata quota di HbA, livelli di Hb anche molto bassi (≈6-7g/dl).

Plasma fresco congelato

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

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

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

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

Crioprecipitato

Il crioprecipitato è la frazione crioglobulinica del plasma. Si ottiene scongelando una singola frazione di PFC a +4 ± 2°C e risospendendo il precipitato in 20-40 ml di PFC. A parità di volume rispetto al PFC, il crioprecipitato ha una concentrazione maggiore di fattori VIII, XIII, vW e di fibrinogeno ed è particolarmente utile alla dose di 5-10 ml/kg in caso di deficit di fibrinogeno (< 0,8-1,0 g/l).

Concentrati di piastrine

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

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

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

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

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

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

Concentrati granulocitari

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

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

In corso di sepsi neonatale e neutropenia è possibile utilizzare anche i fattori di crescita ricombinanti granulocitari: rG-CSF, rGM-CSF. Non è però ancora definito quale sia l'approccio più efficace; comunque, visto il minor rischio di effetti collaterali, quest'ultimo sembrerebbe preferibile. Per il dosaggio e le modalità di somministrazione dei fattori di crescita ricombinanti granulocitari si rimanda ai test specifici.

Caratteristiche degli emocomponenti e procedure

Emazie concentrate (10-20 ml/kg)

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

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

Concentrati di piastrine (10-20 ml/kg)

Le piastrine devono essere:

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

Plasma fresco congelato (10-20 ml/kg)

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

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

Concentrati granulocitari

I concentrati granulocitari devono essere:

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

Vanno infusi alla dose di $1-2 \times 10^9$ granulociti/kg.

CONDIZIONI CLINICHE PARTICOLARI

ET parziale per policitemia

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

La riduzione dell'ematocrito con l'ET parziale non sembra sia direttamente correlata a una diminuzione della morbosità; comunque, in caso di sindrome da iperviscosità sintomatica, tale procedura potrebbe essere indicata. Come liquido di scambio, le soluzioni cristalloidi sono efficaci, mentre l'utilizzo del PFC o dell'albumina non ha dimostrato benefici aggiuntivi (Livello di evidenza Ib, grado di raccomandazione A).

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

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

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

VE: volume ematico

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

Impiego di albumina umana

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

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

Enterocolite Necrotizzante e Attivazione T

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

Questo fenomeno si chiama Attivazione T.

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

L'attivazione dell'antigene T sulle emazie può verificarsi quando queste vengono a contatto con alcuni enzimi (neuroaminidasi) in grado di rimuovere i residui di acido sialico, prodotti da batteri aerobi ed anaerobi Clostridium species). Tale fenomeno è stato descritto in corso di enterocolite necrotizzante (NEC) o sepsi neonatale (da Gram negativi), con una frequenza variabile fra 11-28% rispetto al 0,6% nei soggetti adulti normali.

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

Nel neonato questo fenomeno deve essere sospettato in presenza di:

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

In caso di NEC e/o infezione sistemica con sviluppo di emolisi considerare l'attivazione T.

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

Nota Bene: evitare di trasfondere emocomponenti in bambini con attivazione T; potrebbe determinare un inadeguato trattamento trasfusionale, soprattutto nei pazienti che richiedono supporto emostatico.

Insufficienza epatica

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

La biopsia epatica generalmente è considerata una procedura sicura quando il PT, espresso in INR, è inferiore a 1,4.

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

Deficit congeniti dei fattori della coagulazione

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

Quando disponibile, deve essere preferito l'utilizzo del fattore ricombinante. Solamente in situazioni di emergenza, identificare il fattore carente, può essere utilizzato il plasma fresco congelato ai dosaggi abituali.

È buona norma vaccinare contro l'epatite B tutti i pazienti che richiedono il trattamento continuativo con concentrati di origine estrattiva.

- **Indicazioni per la correzione di deficit coagulativi**

- Plasma Fresco Congelato**

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

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

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

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

- Crioprecipitato**

Il crioprecipitato può essere impiegato per:

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

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

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

- Fattori della coagulazione plasmaderivati e ricombinanti**

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

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

Indicazioni:

- prima di una procedura invasiva;
- trattamento di un sanguinamento in atto;

- profilassi della malattia articolare cronica.

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

Fattore VII attivato ricombinante

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

Fattore VIII nella malattia di vonWillebrand

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

A causa del rischio di iponatriemia e intossicazione "idrica", l'uso della desmopressina nella Malattia di von Willebrand è controindicato in epoca neonatale.

Concentrato di complesso protrombinico (CCP)

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

Deficit congeniti e acquisiti degli inibitori fisiologici della coagulazione

Le patologie trombotiche sono di difficile identificazione e inquadramento nel neonato, perché il più delle volte polifattoriali. Tuttavia, in caso di accertato deficit grave di uno degli inibitori fisiologici della coagulazione, esistono in commercio concentrati specifici di antitrombina III, proteina C e proteina S.

Per il dosaggio e le modalità di somministrazione dei fattori descritti si rimanda alle raccomandazioni e alle linee guida specifiche della SIN.

5.1.8. POTENZIALI COMPLICANZE e REAZIONI TRASFUSIONALI a seguito di trasfusione di emocomponenti

Per quanto riguarda le **reazioni trasfusionali** a seguito di trasfusione di emocomponenti, secondi i dati registrati nel sistema SISTRA, dal 1 gennaio 2021 al 31 dicembre 2021, in Italia, sono state notificate 1815 reazioni avverse (**1 ogni 1582 unità trasfuse**).

Le reazioni più frequentemente notificate sono state le FNHTR (reazione febbrile non emolitica) (40.4%) e le manifestazioni allergiche con sintomi esclusivamente mucosali e cutanei (28.4%), rappresentando il 68.8% del totale delle reazioni avverse registrate.

Le reazioni trasfusionali possono essere distinte:

- In base alla **tempistica di presentazione** in:
 1. Reazioni acute
 2. Reazioni tardive e a lungo termine.
- In base al **meccanismo eziopatogenetico**:
 1. Immunologiche
 2. Non immunologiche

REAZIONI TRASFUSIONALI ACUTE: classificazione, patogenesi, sintomatologia e trattamento		
IMMUNOLOGICHE		
REAZIONE EMOLITICA ACUTA (EMOLISI INTRAVASCOLARE ACUTA)		
Reazione antigene anticorpo da incompatibilità ABO: <ul style="list-style-type: none"> • Attivazione complemento fino a C9: emolisi intravascolare e liberazione di anafilossine • Attivazione fattore XII di Hageman e del sistema delle chinine: liberazione di bradichinina 	Febbre, brivido, dolore lombare o toracico o addominale, cefalea pulsante, ipotensione fino allo shock, rossore cutaneo, nausea, vomito, ansia, angoscia, emoglobinuria, oliguria, insufficienza renale acuta (ischemia renale, necrosi tubulare acuta), sindrome emorragica (CID)	Interrompere la trasfusione; Supporto respiratorio Soluzione fisiologica (20-30 ml/kg) Sostanze inotrope Mantenimento flusso renale Mantenimento diuretici Terapia intensiva
REAZIONE DA IPERSENSIBILITÀ IMMEDIATA: ALLERGICA O ANAFILATTICA		
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza nel ricevente di Ab anti immunoglobuline • Trasmissione passiva di IgE ad alto titolo dal donatore allergico 	Eruzioni cutanee eritemato-pomfoidi	Interrompere la trasfusione; Iniettare endovena antistaminici Se risoluzione, ripresa trasfusione Osservazione
	Reazione anafilattica, shock Edema laringeo	Interrompere la trasfusione; iniettare endovena antistaminici, corticosteroidi, broncodilatatori Adrenalina sottocute
REAZIONE FEBBRILE NON EMOLITICA (FNHTR)		
Citochine (IL-1, IL-6, TNF) attivate dalla reazione Ag-Ab per la presenza di anticorpi verso Ag HLA presenti sui leucociti o sulle PLT del donatore	Febbre, brivido, malessere, cefalea, mialgie, tachicardia	Interrompere la trasfusione; Paracetamolo (non usare ASA in pazienti piastrinopenici) Antistaminici Se risoluzione, ripresa trasfusione Osservazione
TRALI (TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY)		
Anticorpi del donatore anti-leucociti del ricevente infusi con il plasma: migrazione e attivazione dei neutrofili nel microcircolo polmonare con ostruzione dei capillari e aumento della permeabilità vasale	Insorgenza entro 2-6 ore dalla trasfusione. Dispnea, ipotensione, febbre, ipossia, edema polmonare non cardiogeno	Supporto respiratorio Steroidi Trasferimento in unità di terapia intensiva
NON IMMUNOLOGICHE		
SOVRACCARICO CIRCOLATORIO		
Eccessiva velocità di trasfusione Sovraccarico volemico	Cefalea, dispnea, tachipnea, tachicardia, ipertensione, cianosi, insufficienza cardiaca congestizia	Ridurre la velocità di infusione o interrompere la trasfusione; Diuretici Supporto ventilatorio

SEPSI DA CONTINUAZIONE BATTERICA		
Batteriemia asintomatica nel donatore Scorretta disinfezione cute donatore Scorretta preparazione, difetti o danneggiamenti delle sacche	Febbre elevata, brivido intenso, ipotensione, shock	Terapia antibiotica ad ampio spettro Trattamento dello shock
COMPLICANZE METABOLICHE		
<ul style="list-style-type: none"> • Infusione rapida • Da citrato che chela ioni calcio (emocomponenti da aferesi) • Neonati/prematuri, sangue irradiato 	Ipotermia, ipocalcemia, iperkaliemia	
IPOTENSIONE		
Attivazione fattore XII e del sistema delle chinine con liberazione di bradichinina	In pazienti in terapia con ACE inibitori (ridotta inattivazione bradichinina)	Di supporto

REAZIONI TRASFUSIONALI TARDIVE: classificazione, patogenesi, sintomatologia e trattamento		
IMMUNOLOGICHE		
REAZIONE EMOLITICA RITARDATA		
Reazione antigene anticorpo da incompatibilità Rh, Kidd, Duffy, Kell, MNSs, con emolisi extra-vascolare	Dopo 5-21 giorni comparsa di febbre, ittero (aumento della bilirubina indiretta), calo della concentrazione emoglobinica	Di norma nessun trattamento
ALLOIMMUNIZZAZIONE		
Verso antigeni eritrocitari del donatore non presenti nel ricevente	Pazienti politrasfusi	Ricerca ed identificazione Ab irregolari nel siero del ricevente Assegnazione sangue compatibile
PORPORA POST-TRASFUSIONALE		
Reazione anticorpale verso Ag piastrinici del donatore che coinvolge anche le PLT del ricevente	Spesso in donne pluripare, sindrome emorragica da piastrinopenia grave con decorso di 2-4 settimane	Steroidi Immunoglobuline ad alte dosi Plasma-exchange Eventuale trasfusione di PLT compatibili
GvHD		
Reazione dei linfociti T trasfusi contro l'ospite <ul style="list-style-type: none"> • Ricevente immunodeficiente o trapiantato (TMO) • Ricevente immunocomponente, ma donatore consanguineo HLA compatibile 	Febbre, rash cutaneo eritematoso con desquamazione, diarrea, epatite, ittero, pancitopenia	Di norma fatale: non esiste terapia specifica
IMMUNOMODULAZIONE		
Immunosoppressione, anergia o tolleranza indotta da: leucociti trasfusi, Ag infusi, Meccanismi non ancora ben definiti	Riduzione delle difese immunitarie trasfusione-indotta	Di supporto
NON IMMUNOLOGICHE		
TRASMISSIONE MALATTIE INFETTIVE		
Rischio Trasfusionale Residuo (RTR)	Virali: HBV, HCV, HIV 1-2, CMV, Parvovirus B19, WNV, Dengue, etc Batteriche: sifilide, malattia di Lyme, etc. Parassiti: malaria, morbo di Chagas, etc. Prioni: nuova variante Creutzfeld-Jakob	
SOVRACCARICO MARZIALE: EMOCROMATOSI SECONDARIA		
Una unità di GRC contiene 250 mg di ferro	Politrasfusi, quadro clinico di emocromatosi	Chelanti del ferro, Salassoterapia

PROVVEDIMENTI GENERALI IMMEDIATI IN CASO DI REAZIONE TRASFUSIONALE ACUTA:

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

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

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

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

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

In caso di abbassamento dell'emoglobina e/o di aumento della bilirubinemia, comparsi nei giorni successivi alla trasfusione e non altrimenti giustificati dal quadro clinico, è legittimo sospettare una reazione emolitica ritardata; anche in questo caso va fatta una segnalazione al Servizio Immunotrasfusionale, accompagnata dai relativi campioni di sangue, per gli accertamenti del caso.

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

LA TRASFUSIONE MASSIVA

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

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

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

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

1- Coagulopatia da diluizione

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

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

Il sintomo caratteristico di una coagulopatia da diluizione piastrinica è il sanguinamento microvascolare; con conta piastrinica < 50000 mL e attività procoagulante < 30% è indicato il supporto trasfusionale.

2 - Coagulazione intravascolare disseminata (CID)

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

In caso di trasfusione massiva la CID è riportata nel 5-30% dei casi associata ad elevata morbilità e mortalità. In realtà più che alla trasfusione massiva di per sé, la CID è riconducibile alle cause che hanno richiesto la terapia

trasfusionale: danno tissutale, ipoperfusione e stasi circolatoria indotta dall'emorragia esitano nella CID; la trombosi microvascolare che ne consegue può giocare un ruolo importante nello sviluppo di una insufficienza multiorgano (MOF), con insufficienza renale e distress respiratorio. La concomitante attivazione della cascata fibrinolitica può determinare la contemporanea presenza del sanguinamento e della trombosi del microcircolo.

3- Ipotermia

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

4 – Tossicità da citrato

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

5 - Iperpotassiemia

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

6 - Acidosi metabolica

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

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

EMOVIGILANZA E SISTRA

L'Emovigilanza è il sistema delle procedure volte alla rilevazione e al monitoraggio delle reazioni indesiderate gravi o inaspettate e degli incidenti gravi inerenti al processo trasfusionale, nonché alla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione stessa.

I principali obiettivi del sistema di emovigilanza europeo sono:

- costituire una rete di basi informative di tipo epidemiologico finalizzata ad orientare strategie e programmi di miglioramento continuo della qualità e sicurezza del processo trasfusionale e dei suoi prodotti e a sostenere processi decisionali basati sulle evidenze;
- costituire un sistema di rilevazione degli incidenti gravi che possono influenzare la qualità del sangue e degli emocomponenti e la sicurezza di riceventi e di donatori, finalizzato ad intraprendere azioni correttive e preventive, anche nell'ottica dei modelli di allerta rapida.

Nel contesto italiano, i collettori delle informazioni del sistema di emovigilanza sono rappresentati dalle strutture trasfusionali ospedaliere, le quali registrano e notificano eventi che si verificano nell'ambito della propria organizzazione e sono tenute a raccogliere le segnalazioni delle strutture cliniche a cui vengono consegnate unità di emocomponenti da trasfondere e delle Unità di Raccolta del sangue ed emocomponenti operanti a livello territoriale.

Nel modello organizzativo italiano del sistema trasfusionale, caratterizzato da due livelli di coordinamento delle attività trasfusionali rispettivamente regionale e nazionale, i Servizi Trasfusionali hanno l'obbligo di notificare all'autorità regionale competente le reazioni indesiderate e gli incidenti gravi per i quali sia riconosciuto un livello di imputabilità di grado 2 e 3 (probabile e certa rispettivamente) e di presentare annualmente un rapporto completo secondo un modello predefinito stabilito dalla norma ed in linea con i modelli di rapporto annuale proposti dalla Direttiva 2005/61/CE.

Le Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) sono, a loro volta, obbligate a comunicare all'autorità nazionale competente, mediante modelli predefiniti, il rapporto annuale delle notifiche degli effetti indesiderati e degli incidenti gravi raccolti e segnalati dai SIT operanti nei rispettivi ambiti di competenza. Lo stesso flusso informativo si applica anche per le segnalazioni che riguardano la sorveglianza epidemiologica dei donatori.

Il CNS, in funzione dello specifico ruolo di organo di coordinamento e di supporto tecnico scientifico del Ministero della Salute per le attività trasfusionali, in accordo con le SRC e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, ha delineato il sistema nazionale di emovigilanza nell'ambito del più ampio Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA).

La macro area di SISTRA dedicata all'emovigilanza comprende:

- sorveglianza epidemiologica dei donatori;
- effetti indesiderati gravi nei riceventi e errori trasfusionali;
- reazioni indesiderate gravi nei donatori;
- incidenti trasfusionali gravi.

Secondo quanto rilevato dai sistemi di vigilanza attivi in diversi Paesi, le reazioni avverse dovute ad errori trasfusionali rappresentano una parte rilevante di tutti gli eventi avversi e, tra questi, una quota importante sono **reazioni da incompatibilità ABO**. La reazione da incompatibilità ABO può determinare un ampio spettro di esiti clinici che variano dalla asintomaticità fino al decesso. La reazione da incompatibilità ABO rientra tra gli eventi sentinella definiti dal Ministero della Salute: eventi avversi di particolare gravità, potenzialmente evitabili, che possono comportare morte o grave danno al paziente e che determinano una perdita di fiducia dei cittadini nei confronti del servizio sanitario. Il verificarsi di un solo caso è sufficiente per dare luogo ad un'indagine conoscitiva diretta ad accertare se vi abbiano contribuito fattori eliminabili o riducibili e per attuare le adeguate misure correttive da parte dell'organizzazione. Nel gennaio del 2020, la Direzione generale della programmazione sanitaria del Ministero della Salute ha aggiornato la **Raccomandazione Ministeriale per la Prevenzione della "Reazione Trasfusionale da incompatibilità ABO"**, uno strumento operativo a supporto degli operatori per contrastare l'occorrenza di tale evento da implementare in tutte le strutture sanitarie del nostro Paese. In linea con quanto disposto dalla normativa vigente in materia, ai fini della prevenzione di errori che possono comportare reazioni avverse alla trasfusione, la Raccomandazione fornisce indicazioni per garantire la sicurezza della trasfusione e per l'adozione combinata di procedure operative e strumenti di supporto alla corretta identificazione del paziente in ogni fase (dal prelievo per l'esecuzione dei test pre-trasfusionali alla terapia trasfusionale). Infine, la Sub Area Rischio Clinico e la Sub Area Servizi Trasfusionali dell'Area Assistenza ospedaliera della Commissione Salute, nel luglio 2019, hanno congiuntamente elaborato il documento di consenso

“Indicazioni operative per la segnalazione e la gestione della reazione trasfusionale conseguente ad incompatibilità ABO”, al fine di rendere più omogenee le fasi di segnalazione e gestione della “Reazione Trasfusionale da incompatibilità ABO” e sviluppare le necessarie integrazioni tra i sistemi di sorveglianza, e i relativi flussi informativi SIMES (Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Eventi sentinella in Sanità) e SISTRA, ed avere informazioni comuni a livello nazionale, regionale ed aziendale.

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

USA 1976-1985 n°256 decessi trasfusionali avvenuti in reparto, di cui 131 da incompatibilità ABO (51%)

Fonte: FDA



Errore negli stadi del processo trasfusionale in reparto

PREANALITICA

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

POSTANALITICA (TRASFUSIONE)

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

6. MONITORAGGIO/INDICATORI

Il documento prevede l'attuazione di modalità attraverso le quali vengano descritte le procedure messe in atto per consentire la misurazione del risultato. Per questo lavoro sono stati, pertanto, previsti indicatori che abbiano l'obiettivo di fornire una misura dei principali parametri di processo da sottoporre in seguito ad ottimizzazione organizzativa.

6.1. INDICATORI

Gli indicatori sono stati identificati dal GdL e verranno monitorati annualmente dopo la prima implementazione del percorso e sulla base dei risultati. I responsabili della rilevazione provvederanno ad effettuare un resoconto periodico alla Direzione Strategica.

INDICATORE 1	APPROPRIATEZZA INDICAZIONE TRASFUSIONI ERITROCITARIE
RACCOMANDAZIONE	PARAGRAFO 5.1.2. TRASFUSIONE DI GLOBULI ROSSI CONCENTRATI
CALCOLO INDICATORE	(numero di richieste GRC con Hb \leq 7g/dl / numero totale di richieste GRC) * 100 [escluse categorie con particolari indicazioni di trattamento: es. cardiopatici, ematologici]
FONTE DATI	EMODATA SISTRA per numero di unità trasfuse
TARGET	80% di appropriatezza
RESPONSABILE RILEVAZIONE	Servizio Immunotrasfusionale
FREQUENZA RILEVAZIONE	12 mesi
NOTE	Il raggiungimento del target comporterebbe una stima di riduzione delle spese per il GOM di circa 200.000 €/anno

INDICATORE 2	APPROPRIATEZZA INDICAZIONE TRASFUSIONI PIASTRINICHE
RACCOMANDAZIONE	PARAGRAFO 5.1.3. TRASFUSIONE DI PIASTRINE
CALCOLO INDICATORE	(numero di richieste PLT secondo indicazione appropriata / numero totale di richieste PLT) * 100
FONTE DATI	EMODATA SISTRA per numero di unità trasfuse
TARGET	80% di appropriatezza
RESPONSABILE RILEVAZIONE	Servizio Immunotrasfusionale
FREQUENZA RILEVAZIONE	12 mesi

INDICATORE 3	APPROPRIATEZZA INDICAZIONE TRASFUSIONI PLASMA FRESCO CONGELATO
RACCOMANDAZIONE	PARAGRAFO 5.1.4. TRASFUSIONE DI PLASMA FRESCO CONGELATO
CALCOLO INDICATORE	(numero di richieste PFC secondo indicazione appropriata / numero totale di richieste PFC) * 100
FONTE DATI	EMODATA SISTRA per numero di unità trasfuse
TARGET	80% di appropriatezza
RESPONSABILE RILEVAZIONE	Servizio Immunotrasfusionale
FREQUENZA RILEVAZIONE	12 mesi

<p>G.O.M. "B.M.M." Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale</p>	<p>CONSENSO INFORMATO ALLA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI</p>	<p>Rev. 1 Data 27/11/2021 Pag. 2 di 3</p>
--	--	---

COMUNICATO INFORMATIVO SULLA TRASFUSIONE DI SANGUE

Caro/Cara Paziente!

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

- curare malattie del sangue;
- superare situazioni di pericolo per gravi perdite di sangue (per es. dopo incidenti, in occasione di interventi chirurgici, emorragie interne). I derivati del sangue raccolti in sacche o flaconi vengono trasfusi per via venosa.

Possibili complicazioni:

nonostante gli accurati controlli e trattamenti cui vengono sottoposti i derivati del sangue, non si può escludere con assoluta certezza la trasmissione di infezioni quali l'epatite C, B (itterizia), la malaria, infezioni sessuali, l'AIDS ed altre. Malgrado il controllo di compatibilità fra donatore e ricevente non si possono evitare, talvolta, reazioni lievi come prurito, arrossamento della pelle, formazione di bolle cutanee o brividi e febbre. Raramente possono avverarsi reazioni più gravi a carico della circolazione (shock) oppure della respirazione. Solo in rari casi, in presenza di situazioni di grave pericolo di vita per il paziente, è necessario preparare sangue con procedura d'urgenza che potrebbe non prevedere tutti i test per la sicurezza della trasfusione. Talvolta in seguito a trasfusioni, si possono formare anticorpi che possono causare reazioni in trasfusioni successive oppure, per le donne, complicazioni in gravidanze successive. Le trasfusioni eseguite ripetutamente nel corso dei mesi o degli anni, determinano degli accumuli di ferro con conseguente danneggiamento degli organi colpiti. La trasfusione di grandi quantità di sangue (trasfusione massiva) può essere causa di alterazioni della coagulazione con pericolo di emorragia. La trasfusione, infine, può, in rari casi, produrre un'irritazione delle vene (flebite).

Possibili alternative alla trasfusione di sangue di donatori:

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

Con tali metodiche possono essere evitate le possibili complicanze della terapia trasfusionale con sangue di donatore. I medici curanti valutano con molta attenzione i vantaggi e gli svantaggi del trattamento trasfusionale e decidono l'esecuzione della terapia trasfusionale solo quando i vantaggi sono decisamente superiori ai rischi. Essi sono anche disponibili per ogni ulteriore informazione riguardo alla terapia trasfusionale.

Il Medico _____

<p>G.O.M. "B.M.M." Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale</p>	<p>CONSENSO INFORMATO ALLA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI</p>	<p>Rev. 1 Data 27/11/2021 Pag. 3 di 3</p>
--	--	---

Io sottoscritto

Nato a il

C.F.

Residenza

Ho letto l'informativa e ho ben compreso quanto mi è stato spiegato dal Dr./Dr.ssa

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

1. _____
2. _____
3. _____

ACCONSENTO

ad essere sottoposto alle trasfusioni di emocomponenti che si rendono necessarie per tutta la durata della terapia e che le notizie riguardanti il trattamento, limitatamente a quelle che potrebbero rivelarsi utili ai fini della mia salute, vengano trasmesse al mio medico curante, dott. _____. Dichiaro che il mio consenso è espressione di una libera decisione, non influenzata da promesse di denaro o di altri benefici, né da obblighi di gratitudine o di amicizia e/o parentela nei confronti del medico. Che i dati anagrafici e sensibili siano gestiti dall'UO che mi ha fornito il trattamento, nel rispetto della legge sulla privacy. Che i risultati acquisiti dal trattamento e i dati ad esso associati siano utilizzati in forma anonima per lo sviluppo di nuove terapie/procedure e pubblicazioni scientifiche.

NON ACCONSENTO

ad essere sottoposto alle trasfusioni di emocomponenti che si rendono necessarie per tutta la durata della terapia

Data: _____ Ora: _____ Firma del paziente/tutore: _____

In caso di paziente minorenni :

Firma di entrambi i genitori o del tutore legale o dell'amministratore di sostegno

Padre: _____ Firma _____

Madre: _____ Firma _____

Tutore _____ Firma _____

Data: _____ Ora _____ Firma e timbro del medico che acquisisce il consenso: _____

Allegato 2. Scheda di registrazione cartacea per richiesta Globuli Rossi Concentrati, Piastrine e Plasma Fresco Congelato – Scheda registrazione cartacea test immunoematologici

G.O.M. "B.M.M." Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale	REGISTRAZIONE RICHIESTA GLOBULI ROSSI CONCENTRATI	RO12.1 Rev. 1 Data 06.03.2023
--	---	-------------------------------------

RICHIESTA EMASIE CONCENTRATE Consegnata da _____ il ___/___/___ ore _____

UOC: **Medico richiedente** (stampatello) _____ Firma _____

Cognome	<input type="checkbox"/>																		
Nome	<input type="checkbox"/>	Sesso	<input type="checkbox"/>	M	<input type="checkbox"/>	F	<input type="checkbox"/>												
Nato il	<input type="checkbox"/>	GRUPPO	_____																
Diagnosi	_____			Hb	_____ (<10 g/dL)	Htc	_____ (<30%)	Data	_____										

INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DI ERITROCITI

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Hb superiore a 10 g/dl (per i neonati v. sotto). Espansione del volume ematico. In sostituzione di ematinici (Fe, B12, folati, ecc.). | <ul style="list-style-type: none"> A scopo ricostituente Per accelerare la guarigione delle ferite |
|---|--|

INDICAZIONI (barrare)

LINEE GUIDA

<input type="checkbox"/> Intervento chirurgico programmato con fabbisogno trasfusionale previsto > 2 EC.	Vedi Proposta di Richiesta Massima di EC per Tipo di Intervento (Maximum Surgical Blood Order Schedule – MSBOS)
<input type="checkbox"/> Emorragia acuta	Trasfondere EC dopo una perdita ematica (quando misurabile) pari a 20% della volemia totale (circa 1000 ml nell'adulto), con valore di Hb di base normale (> 12 g/100 ml).
<input type="checkbox"/> Valori di Hb <8g/dl Hb	Indicazione alla trasfusione di EC, tranne che per alcune eccezioni (vedi sotto). In caso di anemia cronica, il paziente sopporta in genere anche valori di Hb inferiori a 8 g/dl, intorno a 6-7 g/dl.
<input type="checkbox"/> Valori di Hb <9-10g/dl Hb	Trasfondere EC in quei casi che presentano marcata diminuzione dell'ossigenazione concomitante (anormalità della funzione cardiocircolatoria o respiratoria, pazienti anziani, ecc.), nella talassemia e nel neonato.
<input type="checkbox"/> Neonato con Hb <13 g/dl	Nelle prime 24 ore di vita o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria.
<input type="checkbox"/> Altra Indicazione (Unità predepositata/e)	

N° di Unità richieste _____

(adulto: 1 U EC aumenta l'Hb di circa 1 g/dL o l'Htc di circa il 3% - pazienti pediatrici: 5 mL/Kg d EC aumentano l'Hb di circa 1 g/dL)

Urgentissima (senza prova di compatibilità) Urgente (entro 1 ora) Non urgente per il _____

Dichiaro che il/la paziente è stato/a informato/a sui vantaggi e rischi della terapia trasfusionale, ha interamente compreso le informazioni ed acconsente alla trasfusione, come riportato in cartella clinica. Attesto che i campioni di sangue allegati alla presente richiesta appartengono al paziente suddetto (art. 27 D.M. 25/01/01).

DATA _____ Ora: _____ Firma del medico _____

Riservato al SIT

Gruppo Sangue _____ 2° controllo gruppo _____

P.C. T&S P.C. T&S P.C. T&S P.C. T&S P.C. T&S

c nc n° c nc n° c nc n° c nc n° c nc n°

Unità consegnata/e a _____ il _____ ora _____

IL TRASFUSIONISTA (stampatello) _____ Firma _____

G.O.M. "B.M.M." Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale	REGISTRAZIONE RICHIESTA PLASMA FRESCO CONGELATO	RO12.3 Rev. 1 Data 06/03/2023
--	---	-------------------------------------

RICHIESTA PLASMA FRESCO CONGELATO Consegnata da _____ il ___/___/___ ore _____

REPARTO : **Medico richiedente** (stampatello) _____

Cognome

Nome Sesso M F

Nato il Gruppo Sangue _____

Diagnosi _____ INR _____ aPTT _____ Data _____

INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DEL PLASMA FRESCO CONGELATO

- Espansione volume ematico
- Nutrizione Parenterale
- Correzione di una ipoproteinemia
- "Sostituzione" fattori coagulazione senza rischio emorragico
- Correzione di un immunodeficit
- Al posto di conc. di complesso protrombinico per l'interruzione della TAO

INDICAZIONI (barrare) LINEE GUIDA

<input type="checkbox"/> Trasfusione massiva (perdita emorr. >100 ml/min): • dopo trasfusione di almeno 4 EC • con INR del PT e/o ratio dell'aPTT > 1,5	Trasfusione rapida (almeno 30ml/min) di FFP a dosi di 10-15 ml/kg (circa 1000 ml nell'adulto): • eseguire sistematicamente controlli di laboratorio, per verificare l'efficacia del trattamento con plasma. • L'uso di FFP sulla base di schemi predefiniti ("on a formula basis"). (per es. una unità di plasma per ogni unità di eritrociti) è, in genere, inefficace
<input type="checkbox"/> Malattie epatiche: • coagulopatia complessa con emorragia o rischio emorragico o prima di un intervento; • prevenzione di una emorragia in insufficienza epatica acuta con prognosi favorevole; <input type="checkbox"/> CID	Dosi singole di FFP di 10-20 ml/kg , se non sono presenti i rischi di sovraccarico del circolo (particolarmente elevati nelle malattie epatiche): • eseguire sistematicamente controlli di laboratorio immediatamente post-infusione, per verificare l'efficacia del trattamento con plasma. • Nella CID, se necessario, somministrare anche antitrombina e antifibrinolitici
<input type="checkbox"/> Porpora trombotica trombocitopenica e malattia uremico-emolitica	Scambio, mediante plasmaferesi, di un volume plasmatico di 40-60 ml/kg , giornalmente finché la conta piastrinica è > 100 x 10 ⁹ /l. Singole unità di FFP sono meno efficaci rispetto alla plasmaferesi e vanno limitate al trattamento della porpora trombotica trombocitopenica cronica, a dosaggi di almeno 10 ml/kg peso corporeo ogni 1, 2 o 3 settimane.
<input type="checkbox"/> Exsanguinotrasfusione in neonati con emolisi severa o iperbilirubinemia	Scambio ematico con globuli rossi concentrati irradiati e FFP. Il volume di sangue scambiato viene deciso in base al quadro clinico (in genere fino al doppio del volume ematico del bambino).

Altra indicazione

N° di Unità richieste _____ PFC tipo B PFC Aferesi Plasmasafe

Urgentissima Urgente (Entro 1 ora) Non urgente per il _____

Dichiaro che Il/la paziente è stato/a informato/a sui vantaggi e rischi della terapia trasfusionale, ha interamente compreso le informazioni ed acconsente alla trasfusione, come riportato in cartella clinica. Attesto che i campioni di sangue allegati alla presente richiesta appartengono al paziente suddetto (art. 27 D.M. 25/01/01).

DATA _____ Firma del Medico _____

Riservato al SIT Gruppo Sangue _____ 2° controllo gruppo _____

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Unità consegnata/e a _____ il _____ ora _____

IL TRASFUSIONISTA (stampatello) _____ Firma _____

G.O.M. "B.M.M." Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale	REGISTRAZIONE RICHIESTA / REFERTAZIONE TEST IMMUNOEMATOLOGICI IN CASO DI BLOCCO DEL SGI	R.G7.2 Rev. 0 Data 14.06.21
--	---	-----------------------------------

SCRIVERE IN STAMPATELLO LEGGIBILE

UOC RICHIEDENTE: _____

Paziente: NOME: _____ COGNOME: _____

DATA DI NASCITA: ___/___/___ Sesso F M

DATA PRELIEVO: _____ ORA PRELIEVO: _____

FIRMA PRELEVATORE: _____ FIRMA MEDICO: _____

<i>A CURA DELLA UOC RICHIEDENTE</i>	<i>A CURA DEL SIT</i>		
<i>TIPOLOGIA TEST (barrare con X)</i>	<i>RISULTATO</i>	<i>FIRMA TSLB</i>	<i>FIRMA MEDICO</i>
GRUPPO <input type="checkbox"/>			
GRUPPO DI CONTROLLO <input type="checkbox"/>			
FENOTIPO <input type="checkbox"/>			
TCI <input type="checkbox"/>			
TCD <input type="checkbox"/>			
T&S <input type="checkbox"/>			

NB: È OBBLIGATORIO RIPORTARE I DATI NEL SGI, DOPO RIPRISTINO DELLA FUNZIONALITÀ

Allegato 3.

A. Frequenza ed immunogenicità antigenica e significatività clinica anticorpale dei principali sistemi gruppo-ematici

Panel	Ag	SISTEMA	Freq. Ag (%)	Freq. Ab	Immunogenicità relativa (equazione di Giblett 1961) ^(4,5)	N. volte inferiore a K come immunogenicità	Significatività clinica			
							Reazione Immediata	Reazione Ritardata	MEN	
Si		K	006 – Kell	9	0,227 ⁽¹⁾	100	-	G	G	G
No	LFA	Di^a	010 – Diego	0,1	0,0015 ⁽²⁾	54,17311585	1,845934	G	G	G
Si		Fy^a	008 – Duffy	66	0,054 ⁽¹⁾	8,682183326	11,51784	M	M	M
Si		E	004 – Rh	29	0,192 ⁽¹⁾	33,64363608	2,97233	M	M	M
Si	LFA	Cw	004 – Rh	2	0,014 ⁽¹⁾	25,77092511	3,880342	G	-	M
Si		Le^a	007 - Lewis	22	0,071 ⁽¹⁾	14,9279135	6,69886	Rar	Rar	NO
No	HFA	Di^b	010 – Diego	99,9	0,0003 ⁽²⁾	10,83462317	9,22967	M	M	M
Si		c	004 – Rh	80	0,047 ⁽¹⁾	10,59829295	9,435482	G	G	G
Si	LFA	Lu^a	005 – Lutheran	8	0,019 ⁽¹⁾	9,313948477	10,73659	NO	L	L
Si	LFA	Kp^a	006 – Kell	2	0,005 ⁽¹⁾	9,203901825	10,86496	M	M	M
Si		Fy^a	008 – Duffy	66	0,054 ⁽¹⁾	8,682183326	11,51784	M	M	M
Si		P1	003 – PIPK	79	0,038 ⁽¹⁾	8,264094128	12,10054	Rar	Rar	NO
Si		C	004 – Rh	68	0,049 ⁽¹⁾	8,124473633	12,30849	G	G	M
Si		e	004 – Rh	98	0,004 ⁽¹⁾	7,36312146	13,5812	M	M	L
Si		Jk^a	009 – Kidd	77	0,036 ⁽¹⁾	7,334018213	13,63509	G	G	M
Si		M	002 – MNS	78	0,031 ⁽¹⁾	6,517821386	15,34255	Rar	Rar	Rar
Si		Le^b	007 – Lewis	72	0,035 ⁽¹⁾	6,26376652	15,96484	NO	NO	NO
Si		Fy^b	008 – Duffy	83	0,02 ⁽¹⁾	5,11400356	19,55415	M	M	L
No	HFA	Sd^a	038 – SID	91	0,01 ⁽¹⁾	4,405286344	22,7	NO	NO	NO
No	HFA	Ch^a	017 – Chido/Rodgers	96	0,004 ⁽¹⁾	3,758259912	26,60806	NO	NO	NO
No	HFA	McC^a	022 – Knops	98	0,002 ⁽¹⁾	3,68156073	27,16239	NO	NO	NO
Si		S	002 – MNS	55	0,019 ⁽¹⁾	2,769723668	36,10468	M	M	G
No		Yt^b	011 – Cartwright	8,1	0,005 ⁽¹⁾	2,423413476	41,26411	NO	NO	NO
No		Co^b	015 – Colton	10,7	0,004 ⁽¹⁾	1,510368082	66,20903	M	M	M
Si		s	002 – MNS	89	0,004 ⁽¹⁾	1,474128505	67,83669	M	M	G
No	HFA	Kn^a	022 – Knops	94,5	0,002 ⁽¹⁾	1,388332666	72,02885	NO	NO	NO
No	HFA	Yk^a	022 – Knops	92	0,002 ⁽¹⁾	0,980415629	101,9976	NO	NO	NO
Si		N	002 – MNS	72	0,005 ⁽¹⁾	0,894823789	111,7538	Rar	Rar	Rar
Si		Jk^b	009 – Kidd	74	0,003 ⁽⁴⁾	0,562566972	177,7566	G	G	Rar
No	HFA	Yt^a	011 – Cartwright	99,7	-	n.c.	n.c.	-	M	NO
No	HFA	Co^a	015 – Colton	99,7	-	n.c.	n.c.	M	M	G
No	HFA	Cr^a	021 – Cromer	99,9	-	n.c.	n.c.	L	L	NO
No	HFA	Hy	014 – Dombrock	99,9	-	n.c.	n.c.	L	L	NO
No	HFA	Jo^a	014 - Dombrock	99,9	-	n.c.	n.c.	M	M	NO
No	HFA	Sc1	013 – Scianna	99,9	-	n.c.	n.c.	NO	Rar	NO
Si	HFA	Lu^b	005 – Lutheran	99,85	-	n.c.	n.c.	M	M	L
No	HFA	LW^a	016 – Landsteiner-Wiener	99,99	-	n.c.	n.c.	L	L	L
No	HFA	U	002 – MNS	99,99	-	n.c.	n.c.	G	M	G
No	LFA	V	004 – Rh	1	-	n.c.	n.c.	M	M	NO
No	LFA	Lu¹⁴	005 – Lutheran	1,5	-	n.c.	n.c.	-	-	-
No	LFA	Sc2	013 – Scianna	0,3	-	n.c.	n.c.	NO	NO	L
No	LFA	Kn^b	022 – Knops	5	-	n.c.	n.c.	-	-	-
No	LFA	LW^b	016 - Landsteiner-Wiener	0,9	-	n.c.	n.c.	M	M	L
No	LFA	In^a	023 – Indian	0,1	-	n.c.	n.c.	L	L	NO
No	LFA	Js^a	006 – Kell	0,01	0,0035 ⁽¹⁾	1262,787958	* 12,6 volte più immunogeno di K	M	M	M
No	LFA	Wr^a	010 – Diego	0,07	0,02 ⁽¹⁾	1031,559096	* 10,3 volte più immunogeno di K	M/G	M/G	M/G

Legenda. Definizioni ed abbreviazioni: HFA, high frequency antigens, are those with the incidence of more than 90%, but majority of these have more than 99% of incidence. More than 190 antigens are classified as HFA by International Society of Blood Transfusion (ISBT); LFA, low frequency antigen ($\leq 10\%$); -, sconosciuta; n.c., non calcolabile; **immunogenicità**, misura della probabilità di un antigene di indurre la formazione di un alloanticorpo; **Ag**, antigene; **Ab**, anticorpo; **Panel**, indica la presenza o meno come anticorpo singolo identificabile nei pannelli anticorpali impiegati presso il SIT di Reggio Calabria; **MEN**, Malattia Emolitica del Neonato; **G**, grave; **M**, moderata; **L**, lieve; **Rar**, raro o singoli casi in letteratura.

- (1) Tormey CA et al. Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans. *Transfusion* 2008;48:2069-2076. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01815.x.
- (2) Wong SM, et al. Red blood cell transfusion in patients with anti-Yta. *Transfusion* 2021;61:379–384. doi: 10.1111/trf.16239
- (3) Cohn C, et al. Technical Manual, 21st edition. AABB, 2023.
- (4) Giblett ER, A Critique of the Theoretical Hazard of Inter vs. Intra-Racial Transfusion. *Transfusion*. 1961 Jul-Aug;1:233-8. doi:10.1111/j.1537-2995.1961.tb00048.x.
- (5) Chung Y, Kim JS, Youk HJ, et al. Relative immunogenicity of blood group antigens: First report in a Korean population. *Transfus Apher Sci*. 2023 Apr;62(2):103585. doi: 10.1016/j.transci.2022.103585.

Allegato 3.

B. Frequenza ed immunogenicità antigenica e caratteristiche anticorpali dei principali sistemi gruppo-ematici

Panel	Ag	SISTEMA	Freq. Ag (%)	Immunogenicità relativa (equazione di Giblett 1961) ^(1,2)	N. volte < a K	CARATTERISTICHE ANTICORPALI ⁽³⁾				
						CLASSE Ig	Fissa Compl.	Modifica con FICINA	Modifica con DTT	
Si	LFA	K	006 – Kell	9	100	-	IgG/-IgM	SI	NO	SI (∅)
No	LFA	Di^a	010 – Diego	0,1	54,17311585	1,845934	IgG	Rar	SI (↑)	NO
Si		E	004 – Rh	29	33,64363608	2,97233	IgG/-IgM	NO	SI (↑)	NO
Si	LFA	Cw	004 – Rh	2	25,77092511	3,880342	IgG/-IgM	NO	SI (↑)	NO
Si		Le^a	007 – Lewis	22	14,9279135	6,69886	+IgM	SI	SI (↑)	NO
No	HFA	Di^b	010 – Diego	99,9	10,83462317	9,22967	IgG	NO	NO	NO
Si		c	004 – Rh	80	10,59829295	9,435482	IgG	NO	SI (↑)	NO
Si	LFA	Lu^a	005 – Lutheran	8	9,313948477	10,73659	+IgM/IgM	NO	NO	SI (∅)
Si	LFA	Kp^a	006 – Kell	2	9,203901825	10,86496	IgG	NO	NO	SI (∅)
Si		Fy^a	008 – Duffy	66	8,682183326	11,51784	+IgG	SI	SI (∅)	NO
Si		P1	003 – P1PK	79	8,264094128	12,10054	IgM	Rar	SI (↑)	NO
Si		C	004 – Rh	68	8,124473633	12,30849	+IgG	NO	SI (↑)	NO
Si		e	004 – Rh	98	7,36312146	13,5812	IgG	NO	SI (↑)	NO
Si		Jk^a	009 – Kidd	77	7,334018213	13,63509	+IgG	SI	SI (↑)	NO
Si		M	002 – MNS	78	6,517821386	15,34255	IgM	NO	SI (↓)	NO
Si		Le^b	007 – Lewis	72	6,26376652	15,96484	IgM	SI	SI (↑)	NO
Si		Fy^b	008 – Duffy	83	5,11400356	19,55415	IgG	Rar	SI (∅)	NO
No	HFA	Sd^a	038 – SID	91	4,405286344	22,7	IgM	NO	SI (↑)	NO
No	HFA	Ch^a	017 – Chido/Rodgers	96	3,758259912	26,60806	IgG	NO	SI (↓)	NO
No	HFA	McC^a	022 – Knops	98	3,68156073	27,16239	IgG	NO	SI (↓)	SI (∅)
Si		S	002 – MNS	55	2,769723668	36,10468	IgG	NO	SI (↓)	NO
No	LFA	Yt^b	011 – Cartwright	8,1	2,423413476	41,26411	IgG	NO	SI (↓)	SI (∅)
No		Co^b	015 – Colton	10,7	1,510368082	66,20903	IgG	Rar	SI (↑)	NO
Si		s	002 – MNS	89	1,474128505	67,83669	IgG	Rar	SI (↓)	NO
No	HFA	Kn^a	022 – Knops	94,5	1,388332666	72,02885	IgG	NO	SI (↓)	SI (∅)
No	HFA	Yk^a	022 – Knops	92	0,980415629	101,9976	IgG	SI	SI (↓)	SI (∅)
Si		N	002 – MNS	72	0,894823789	111,7538	IgM	NO	SI (∅)	NO
Si		Jk^b	009 – Kidd	74	0,562566972	177,7566	+IgG	SI	SI (↑)	NO
No	HFA	Yt^a	011 – Cartwright	99,7	n.c.	n.c.	IgG	+/-	SI (↓)	SI (∅)
No	HFA	Co^a	015 – Colton	99,7	n.c.	n.c.	IgG	SI	SI (↑)	NO
No	HFA	Cr^a	021 – Cromer	99,9	n.c.	n.c.	IgG	NO	NO	SI (↓)
No	HFA	Hy	014 – Dombrock	99,9	n.c.	n.c.	IgG	NO	NO	SI (∅)
No	HFA	Jo^a	014 – Dombrock	99,9	n.c.	n.c.	IgG	NO	SI (↑)	SI (↓)
No	HFA	Sc1	013 – Scianna	99,9	n.c.	n.c.	IgG	SI	NO	SI (↓)
Si	HFA	Lu^b	005 – Lutheran	99,85	n.c.	n.c.	IgG	Rar	NO	SI (↓)
No	HFA	LW^a	016 – Landsteiner-Wiener	99,99	n.c.	n.c.	+IgG/IgM	NO	NO	SI (∅)
No	HFA	U	002 – MNS	99,99	n.c.	n.c.	IgG	NO	NO	NO
No	LFA	V	004 – Rh	1	n.c.	n.c.	IgG	NO	SI (↑)	NO
No	LFA	Lu¹⁴	005 – Lutheran	1,5	n.c.	n.c.	IgG	NO	SI (↓)	SI (∅)
No	LFA	Sc2	013 – Scianna	0,3	n.c.	n.c.	IgG	NO	NO	SI (↓)
No	LFA	Kn^b	022 – Knops	5	n.c.	n.c.	IgG	NO	SI (↓)	-
No	LFA	LW^b	016 – Landsteiner-Wiener	0,9	n.c.	n.c.	IgG/IgM	NO	SI (↑)	SI (∅)
No	LFA	In^a	023 – Indian	0,1	n.c.	n.c.	IgG	NO	SI (∅)	SI (∅)
No	LFA	Js^a	006 – Kell	0,01	1262,787958	* 12,6 volte più immunogeno di K	IgG	NO	NO	SI (∅)
No	LFA	Wr^a	010 – Diego	0,07	1031,559096	* 10,3 volte più immunogeno di K	+IgG	NO	NO	NO

Legenda. Definizioni ed abbreviazioni: HFA, high frequency antigens, are those with the incidence of more than 90%, but majority of these have more than 99% of incidence. More than 190 antigens are classified as HFA by International Society of Blood Transfusion (ISBT); LFA, low frequency antigen (≤10%); -, sconosciuta; n.c., non calcolabile; immunogenicità, misura della probabilità di un antigene di indurre la formazione di un alloanticorpo; Ag, antigene; Ab, anticorpo; Panel, indica la presenza o meno come anticorpo singolo identificabile nei pannelli anticorpali impiegati presso il SIT di Reggio Calabria; ↑, reattività aumentata; ∅, reattività annullata; ↓, reattività ridotta; +, prevalentemente.

- (1) Giblett ER, A Critique of the Theoretical Hazard of Inter vs. Intra-Racial Transfusion. *Transfusion*. 1961 Jul-Aug;1:233-8. doi:10.1111/j.1537-2995.1961.tb00048.x.
- (2) Chung Y, Kim JS, Youk HJ, et al. Relative immunogenicity of blood group antigens: First report in a Korean population. *Transfus Apher Sci*. 2023 Apr;62(2):103585. doi: 10.1016/j.transci.2022.103585.
- (3) Cohn C, et al. *Technical Manual*, 21st edition. AABB, 2023.

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

NOME E COGNOME PAZIENTE:.....

DATA DI NASCITA:

BRACCIALETTO N°:

FIRME OPERATORI LEGGIBILI

Check 1° op.	Check 2° op.
-----------------	-----------------

Controllo della compatibilità immunologica teorica confrontando i dati presenti su ogni singola unità con quelli della richiesta, referto di gruppo sanguigno e le attestazioni di compatibilità delle unità con il paziente

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

--	--

A LETTO DEL PAZIENTE

Ispezione unità di emocomponenti per la presenza di anomalie

Codice unità:..... GRC PLT PLASMA

--	--

Codice unità:..... GRC PLT PLASMA .

--	--

Codice unità:..... GRC PLT PLASMA

--	--

Codice unità:..... GRC PLT PLASMA

--	--

Identificazione del ricevente: richiesta al paziente dei propri dati identificativi, cognome, nome e data di nascita

--	--

Identificazione del ricevente: verifica dei dati identificativi con quelli riportati sul braccialetto

--	--

Identificazione del ricevente: verifica dei dati identificativi con quelli riportati su ogni singola unità da trasfondere

--	--

Data...../...../..... ORA.....

Firma 1° Operatore-Medico..... Firma 2° Operatore- Infermiere.....

Allegato 5. R06.2 "Relazioni reazioni trasfusionali in caso di reazioni trasfusionali"

G.O.M. "B.M.M." Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale	REGISTRAZIONE RELAZIONE REAZIONI TRASFUSIONALI	R06.2 Rev.1 Data 8.09.17
--	--	---------------------------------------

(da restituire debitamente compilata al Servizio Trasfusionale con la sacca trasfusa e N°2 provetta da siero e EDTA)

RICEVENTE: _____

OSPEDALE: _____ REPARTO: _____

DIAGNOSI: _____

INDICAZIONE ALLA TRAFUSIONE: _____

TRASFUSIONI PRECEDENTI: SÌ NO GRAVIDANZE: SÌ (N°) NO

DATA E ORA DELLA TRASFUSIONE: _____

EMOCOMPONENTE UTILIZZATO	Numero di identificazione dell'unità
EMAZIE
CONCENTRATO PIASTRINICO DA POOL
CONCENTRATO PIASTRINICO DA AFERESI
PLASMA

TEMPO INTERCORSO FRA L'INIZIO DELLA TRASFUSIONE E LA REAZIONE: _____

QUANTITÀ INFUSA _____

SINTOMATOLOGIA

GENERALE

- Brividi
- Senso di malessere generale
- Dolore al sito della venipuntura
- Dolore in sede lombare
- Shock
- Febbre : temperatura >.....°C
- Irrequietezza

CUTE E MUCOSE

- Rush cutaneo
- Prurito
- Ittero
- Cianosi

APPARATO CARDIORESPIRATORIO

- Tachicardia :frequenza.....min.
- Bradicardia: frequenza.....min
- Ipertensione: PAOS.....
- Ipotensione: PAOS
- Disturbi del ritmo
- Precordialgie
- Dispnea
- Tosse
- Costrizione toracica
- Broncospasmo

APPARATO GASTROENTERICO

- Nausea
- Vomito
- Dolori addominali

TERAPIA EFFETTUATA: _____

....., il ___/___/_____ Ora ___:___

timbro e firma del Medico

Allegato 6. R06.3 “Modello di accompagnamento unità di EMC restituite”

G.O.M. “B.M.M.” Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale	REGISTRAZIONE MODELLO DI ACCOMPAGNAMENTO UNITÀ DI EMOCOMPONENTI RESTITUITE	R06.3 Rev. 1 Data 11.09.17
--	--	---

MODELLO DI ACCOMPAGNAMENTO UNITÀ DI EMOCOMPONENTI RESTITUITE
ai sensi del D.M. 2/11/2015*

Il sottoscritto Dott. _____

della U.O. del G.O.M./struttura convenzionata di _____

dichiara che

l'unità di _____ (specificare il tipo di emocomponente)

n° _____ ricevuta in data _____ e non utilizzata:

(barrare tutti le dichiarazioni applicabili)

- risulta integra
- che, nel caso di unità di emazie, è stata conservata in modo che la T non abbia superato i 10°C e non sia scesa al di sotto di 1°C
- che, nel caso di piastrine, essa è stata conservata in costante e delicata agitazione ed a T ambiente
- che l'unità **NON È STATA CORRETTAMENTE CONSERVATA**

Data _____

Firma leggibile/timbro _____

(*) D.M. 2/11/2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue degli emocomponenti”
(art. 28 e All. VII parte E):

“Qualora l'unità di sangue o di emocomponenti richiesta per la trasfusione non venga utilizzata, il medico richiedente garantisce la restituzione della stessa al servizio trasfusionale fornitore **nel più breve tempo possibile**” – “L'unità restituita deve essere accompagnata da una **documentazione attestante la sua integrità e l'osservanza delle istruzioni relative alla sua conservazione e trasporto...**”

Allegato 7. Consegna Unità in Pazienti con Test Di Coombs Indiretto Positivo

G.O.M. "B.M.M." Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale	CONSEGNA UNITÀ IN PAZIENTI CON TEST DI COOMBS INDIRETTO POSITIVO	RO12.13 Rev. 2 Data 14.03.2023 Pag 1/1
--	---	---

All'attenzione del medico curante

Reparto : _____

Si comunica che in data _____ il/la pz _____
nato/a il _____ ha eseguito un Test di Coombs Indiretto con esito positivo.

Si consegnano N° _____ unità di GRC:

- Compatibile/i *
- Incompatibile/i* dopo consulenza con il medico di reparto

Il Trasfusionista _____ *

* I test immunoematologici a cui il paziente è stato sottoposto, hanno evidenziato un Test di Coombs Indiretto Positivo, per pregresse allo e/o autoimmunizzazioni.

I pazienti con tali caratteristiche, anche se vengono trasfusi con unità compatibili, hanno un rischio elevato di immunizzarsi con altri anticorpi, rendendo in tal caso difficile se non impossibile eventuali altre trasfusioni che si rendessero necessarie.

Per tale motivo si raccomanda prima di trasfondere, la valutazione del rischio –beneficio e di prendere in considerazione in caso di anemia croniche , altre possibilità terapeutiche.

* il documento seguente viene compilato in due copie, una per il reparto, una per il Sit da associare alla richiesta di EMC

Allegato 8. Consegna GRC trattati con DTT per pazienti in trattamento con Daratumumab e anti-CD38/47

G.O.M. "B.M.M." Reggio Calabria Servizio di Immuno-Ematologia e Trasfusionale	CONSEGNA GRC CON PROVE PRETRASFUSIONALI CON EMAZIE PRETRATTATE CON DTT ALLO 0.2 M PER PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON DARATUMUMAB	RO12.12 Rev. 3 14/03/2023 Pag 1/1
--	--	--

Si comunica che in data _____ sono state assegnate per il/la paziente _____
nato/a il _____ reparto _____ N° ____ unità di GRC trattate con DTT per evitare l'interferenza da
DARATUMUMAB. Unità N° _____ assegnate con modalità:

urgentissimo, dopo consulenza con il medico curante, perché non completamente compatibili*

compatibile dopo prove pretrasfusionali*

documento stampato in doppia copia, una per il reparto, una per il Sit da associare alla richiesta di EMC

Il Trasfusionista _____ Firma _____

Il DARATUMUMAB (DARA), legato ai globuli rossi che esprimono piccole quantità di CD38, può mascherare la determinazione di eventuali anticorpi irregolari e rendere pertanto difficoltoso il cross-match donatore- ricevente. Infatti, il siero/plasma dei pazienti in trattamento con DARA può presentare reazioni positive nelle indagini diagnostiche che utilizzano il test all'antiglobulina indiretto: screening ed identificazione anticorpale, cross-match sierologico e tipizzazione eritrocitaria estesa (Duffy, Kidd, ecc.). L'interferenza da anti-CD38 è riscontrabile con differenti score di agglutinazione, in presenza di qualsiasi mezzo (salina, LISS, PEG) e con qualsiasi tecnologia (provetta, agglutinazione su colonna, fase solida). Inoltre, l'utilizzo di tecniche di assorbimento non risulta utile per eliminare la panreattività causata da DARA, mentre l'immediata spin (IS) non risente. La soluzione è data dall'utilizzo di sostanze neutralizzanti per i test pretrasfusionali (DTT). ***Tale trattamento, pur riducendo e non annullando sempre completamente l'interferenza, non esclude la possibilità di reazioni trasfusionali non evidenziabili, per la distruzione da parte del DTT di alcuni antigeni eritrocitari (vedi Tab. 1), verso cui i pazienti potrebbero teoricamente avere sviluppato anticorpi. Si raccomanda, perciò, in caso di trasfusione, di valutare il rischio benefico, considerando che, se il paziente è politrasfuso, il rischio da reazioni trasfusionali è certamente aumentato.**

Tabella 1

Sistema	Antigeni	Rischio di Reazione Emolitica
KEL	K, k, Kpa, Kpb, Jsa, Jsb, altri	Immediata o ritardata, moderata o severa
DO	Doa, Dob, Hy, Joa, altri	Immediata o ritardata, moderata o severa
YT	Yta, Ytb	Ritardata (rara), moderata
KN	Kna, Knb	Nessuna
LU	Lub in modo variabile, altri	Nessuna o moderata
LW	Lwa, Lwb	Ritardata, nessuna o moderata
IN	Ina, Inb, altri	Ridotta sopravvivenza eritrocitaria
DUFFY	FYaFYb	Immediata o ritardata, moderata o severa
MNS	S s M N	Immediata o ritardata, moderata o severa

Il Sig _____ nato il _____ informato dal Dott _____ acconsente non
acconsente ad essere sottoposto alla trasfusione che si rende necessaria e di essere stato adeguatamente informato sugli
ulteriori rischi la trasfusione nei pazienti in trattamento con DARA

Data __/__/__ ora __/__ Firma _____

Firma e timbro del medico che acquisisce il consenso: _____

Allegato 9. Consenso Informato Emocomponenti ad Uso Non Trasfusionale



**GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"**
Reggio Calabria



CONSENSO INFORMATO

Emocomponenti ad uso non trasfusionale

Io sottoscritto

Nato a il

C.F.

Residenza

Sono informat dal Dr./Dr.ssa

In caso di paziente straniero che non comprende la lingua italiana:

Io sottoscritto

Nato a il

traduttore dalla lingua Italiana alla lingua

per conto del Paziente

Nato a il

Dichiaro di essere in grado di spiegare perfettamente al paziente quanto descritto nel presente consenso e che il paziente è in grado di comprendere quanto descritto

Firma del traduttore _____

Desideriamo darLe informazioni sull'utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale che rispondono a criteri di appropriatezza stabiliti sulla base delle evidenze scientifiche consolidate disponibili secondo il Decreto Ministero della Salute del 02/11/2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", ed alle successive modifiche ed integrazioni (DM 1/08/2019 art 1 e Allegato X)

Gli emocomponenti per uso non trasfusionale possono essere ottenuti da:

- prelievo ematico in provetta (autologo)
- prelievo e scomposizione di un'unità di sangue intero, da prelievo in aferesi da donatore (allogenic)
- sangue contenuto nel cordone ombelicale risultato non idoneo all'impiego per trapianto di cellule staminali emopoietiche

secondo procedure di preparazione standardizzate eseguite presso il laboratorio dell'UOC Servizio di Medicina Immunostrasfusionale (SIMT) o presso la UOSD Banca cordonale, in caso di emocomponente di origine cordonale.

In caso di origine allogenica o in caso di utilizzo autologo successivo alla produzione, sono eseguiti gli esami obbligatori per la validazione biologica. Le modalità di applicazione degli emocomponenti per uso non trasfusionale, sono:

Selezionare opzione

- l'impiego su superfici cutanee o mucose (uso topico);
- l'infiltrazione intra-tissutale o intrarticolare;
- quale materiale da applicare localmente in sedi chirurgiche, da solo o addizionato con materiale biologico non cellulare (ad esempio tessuto osseo di banca) o con dispositivi medici;
- quale materiale da utilizzare "in vitro", nell'ambito di procedure di laboratorio, per studi clinici approvati secondo la normativa vigente.

Gli emocomponenti utilizzati per il Suo trattamento per uso non trasfusionale sono indicati di seguito.

- Concentrato piastrinico: fresco
dopo congelamento

ottenuto da : sangue autologo allogenic cordonale (selezionare opzione)

- Gel piastrinico: si ottiene a partire dal concentrato piastrinico, previa attivazione del processo coagulativo, ottenuto da : sangue autologo allogenic cordonale (selezionare opzione)

Il gel piastrinico è un emocomponente per uso topico, ottenuto dall'aggregazione di un concentrato piastrinico messo a contatto con calcio e fattori pro-aggreganti biologici (trombina) o farmacologici. Nel corso della formazione del coagulo le piastrine liberano fattori contenuti negli alfa-granuli.

L'uso topico del preparato favorito dalle sue caratteristiche di plasticità e modellabilità alla sede di applicazione, favorisce ed accelera la riparazione tessutale sia cutanea sia ossea. Trova il maggiore impiego nella chirurgia maxillo-facciale, ortopedica e vascolare.

ACS (Siero autologo condizionato) dopo congelamento; si ottiene a partire da un prelievo di sangue attraverso processi di incubazione e centrifugazione che producono sostanze antagoniste dell' interleuchina 1 (IL-1Ra).

Concentrato piastrinico collirio: viene prodotto a partire da lisato piastrinico ottenuto da :

sangue autologo allogenico cordonale (selezionare opzione)

Siero Collirio: viene prodotto a partire da un prelievo ematico ottenuto da :

sangue autologo allogenico cordonale (selezionare opzione)

in cui viene attivata la coagulazione e quindi separata la componente sierica. Il siero può essere diluito con un volume di soluzione fisiologica o soluzione salina bilanciata (SSB). La preparazione delle dosi viene effettuata secondo procedure che ne garantiscano la sterilità. (vedi Scheda Informativa Collirio allegata alla presente).

Rischi derivabili dal trattamento e alternative terapeutiche

Vista la presenza di fattori di crescita che accelerano la proliferazione cellulare l'utilizzo è controindicato nel caso di evidenza o sospetto di lesioni neoplastiche.

Le infezioni localizzate devono essere eradiccate tramite adeguata terapia antibatterica/antibiotica prima di iniziare il trattamento.

Non sono riportati in letteratura eventi avversi significativi associati al trattamento indicato.

Nel caso di Emocomponenti ad uso non trasfusionale da donatore (allogenici) ho ricevuto anche la seguente informativa :

COMUNICATO INFORMATIVO

Caro/Cara Paziente

L'utilizzo di emocomponenti da donatore come globuli rossi, piastrine, plasma o derivati del plasma, globuli bianchi, non è completamente esente da rischi.

Possibili complicazioni:

nonostante gli accurati controlli e trattamenti cui vengono sottoposti i derivati del sangue, non si può escludere con assoluta certezza la trasmissione di infezioni quali l'epatite (itterizia), la malaria, infezioni sessuali, l'AIDS ed altre. Malgrado il controllo di compatibilità fra donatore e ricevente non si possono evitare, talvolta, reazioni lievi come prurito, arrossamento della pelle, formazione di bolle cutanee o brividi e febbre. Raramente possono avverarsi reazioni più gravi a carico della circolazione (shock) oppure della respirazione.

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

Il Medico _____

lo sottoscritto/a _____

DICHIARO

Di essere stato/a adeguatamente informato/a circa il trattamento con emocomponente per uso non trasfusionale autologo/allogenico/cordonale e le metodiche dello stesso; in particolare di essere consapevole della necessità di osservare le indicazioni che sono state illustrate e da me perfettamente comprese.

Di essere a conoscenza dei benefici che possono derivare dal trattamento indicato.

Di essere stato/a adeguatamente informato/a che dal trattamento indicato ci si attendono risultati migliori o comunque vantaggi rispetto ai trattamenti oggi in uso; di essere consapevole che in qualsiasi momento potrò sospendere il trattamento ed esigere di essere curato/a con le terapie ordinarie, senza obbligo da parte mia di motivare la decisione, a meno che la stessa non derivi dalla comparsa di disturbi o effetti indesiderati, nel qual caso mi impegno sin da ora a comunicarne tempestivamente al medico natura ed entità.

Premesso ciò :

ACCONSENTO

ad essere sottoposto alle applicazioni di emocomponenti ad uso non trasfusionale che si rendono necessarie per tutta la durata della terapia e che le notizie riguardanti il trattamento, limitatamente a quelle che potrebbero rivelarsi utili ai fini della mia salute, vengano trasmesse al mio medico curante, dott. _____.

Dichiaro che il mio consenso è espressione di una libera decisione, non influenzata da promesse di denaro o di altri benefici, né da obblighi di gratitudine o di amicizia e/o parentela nei confronti del medico. Sono consapevole che il consenso può essere ritirato in qualsiasi momento.

Sono a conoscenza che i dati anagrafici e sensibili siano gestiti dall'UO che mi ha fornito il trattamento, nel rispetto della legge sulla privacy e che i risultati acquisiti dal trattamento e i dati ad esso associati siano utilizzati in forma anonima per lo sviluppo di nuove terapie/procedure e pubblicazioni scientifiche.

NON ACCONSENTO

ad essere sottoposto alle applicazioni di emocomponenti ad uso non trasfusionale che si rendono necessarie per tutta la durata della terapia

Data/...../..... ora _____

Firma del paziente/tutore _____

In caso di paziente minorenni :

Firma di entrambi i genitori o del tutore legale o dell'amministratore di sostegno

Padre: _____ Firma _____

Madre: _____ Firma _____

Tutore _____ Firma _____

Firma e timbro del Medico _____

Data/...../..... ora _____

SCHEDA INFORMATIVA COLLIRIO AUTO/ALLO/CORD BLOOD (da consegnare al paziente)

L'utilizzo degli Emocomponenti ad Uso Non Trasfusionale risponde a criteri di appropriatezza stabiliti sulla base delle evidenze scientifiche consolidate disponibili secondo DM 02/11/2015 Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti - ed alle successive modifiche ed integrazioni (DM 1/08/2019). Per Emocomponenti per Uso Non Trasfusionale si intendono gli Emocomponenti allogenici o autologhi da utilizzarsi non a fini di trasfusione, sia in ambito oftalmologico che per uso topico su superfici cutanee o mucose. Possono essere ottenuti da prelievo ematico in provetta, da prelievo e scomposizione di una unità di sangue intero, da prelievo in aferesi, da sangue contenuto nel cordone ombelicale risultato non idoneo all'impiego per trapianto di cellule staminali emopoietiche (vedi Allegato X-DM 01/08/2019).

Per la preparazione del collirio vengono adottate misure atte a garantire la sterilità del prodotto (lavorazioni in ambiente classificato di classe A, sotto cappa a flusso laminare nei Laboratori della Calabria Cord Blood Bank del GOM di Reggio Calabria.).

Il collirio è di semplice somministrazione e viene stoccato a -40°C al SIT in apposito contenitore isoteramico denominato ISOBOX fino al momento del ritiro.

L'ISOBOX è adeguatamente etichettato contenente 30 o 10 dosi giornaliere per il 1° mese, a seconda del kit utilizzato in base alla prescrizione dell'oculista. Viene consegnato al paziente all'interno di aliquote completamente sterili. Il paziente dopo la consegna, è responsabile delle modalità di somministrazione e conservazione.

Modalità di somministrazione e conservazione

Vista la necessità di applicazioni frequenti, è consentita, previa richiesta documentata dello specialista che ha in cura il paziente, la consegna del collirio, adeguatamente identificato e in forma monodose, per la conservazione in freezer presso il domicilio che non deve superare i 30 giorni.

Prima dell'utilizzo consultare le istruzioni presenti sull'ISOBOX e dopo aver aperto ciascuna aliquota, rimuovere il filtro antibatterico a protezione della sede gocciolatore, che serve per la salvaguardia e la sicurezza del contenuto fino al momento del suo utilizzo.

Volume da somministrare: ogni goccia erogata è di 0,031 microLt, con un fialoide pieno si possono erogare circa 45 gtt /die, 3 gtt da somministrare più volte al giorno nelle 15 ore diurne, pari a circa 1,4 ml.

Il fialoide giornaliero viene scongelato dal freezer prima dell'applicazione delle gocce e conservato in frigo.

Firma del paziente _____

Data/...../.....

Allegato 10. Quick reference – Indicazioni cliniche per la trasfusione di emazie concentrate irradiate.

CATEGORIA PAZIENTE	CONDIZIONE CLINICA	DURATA INDICAZIONE
EMATOLOGICO	Linfoma di Hodgkin	Dalla diagnosi e fino a minimo 6 mesi dall'ottenimento della remissione
	<p>HSCT – Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation Tutti i riceventi di trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (adulti e pediatrici) dall'inizio del condizionamento chemio/radio.</p> <p><i>Per i donatori di cellule staminali periferiche o midollari di tutte le età, eventuali emocomponenti cellulari trasfusi dovrebbero essere irradiati a partire da 7 giorni prima o durante la fase di raccolta</i></p>	<p>Fino al raggiungimento dei criteri di sospensione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Più di 6 mesi dalla data di trapianto 2. Conta linfocitaria è superiore a $1 \times 10^9/l$ 3. Libero da GVHD cronica attiva 4. Non più immunosoppresso <p>Se è presente GVHD cronica o è richiesta la prosecuzione del trattamento immunosoppressivo, l'irradiazione di emocomponenti dovrebbe essere proseguita indefinitamente.</p> <p><i>L'appropriatezza nella rimozione dell'indicazione all'irradiazione dovrebbe sempre e comunque essere rivista almeno 1 volta l'anno dall'Ematologo</i></p>
	<p>ASCT – Autologous stem cell transplantation: non presenti casi di TA-GVHD post-trapianto autologo in letteratura.</p> <p><i>Per i pazienti adulti e pediatrici che si sottopongono a prelievo di cellule staminali periferiche o midollari per futura reinfusione autologa, gli emocomponenti dovrebbero essere irradiati a partire da 7 giorni prima e durante la raccolta</i></p> <p>Tutti i pazienti sottoposti ad ASCT dovrebbero emocomponenti irradiati dall'inizio del condizionamento chemio/radioterapico e post-trapianto (vedi durata indicazione)</p>	Fino a 3 mesi post-trapianto (6 mesi in caso di impiego di irradiazione total body nel condizionamento)
	<p>Terapia con CAR-T Ricezione di emocomponenti irradiati da 7 giorni prima e durante la raccolta. Prosecuzione nel post-infusione (vedi durata indicazione)</p>	Fino a 6 mesi post-infusione
	<p>In caso di trattamento con alcuni agenti chemioterapici/immunosoppressori:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ALEMTUZUMAB [LEMTRADA®] (se dato nel contesto di una diagnosi ematologica) 2. ATG [Thymoglobuline®] (Immunoglobulina Anti-Timociti) (se dato per anemia aplastica) 3. ANALOGHI PURINICI: Fludarabina [FLUDARA®] Cladribina [MAVENCLAD®] Deoxicoformicina (pentostatina) [NIPENT®] Nelarabina [ATRIANCE®] 4. ANALOGHI SIMIL-PURINICI: Bendamustina [BENDEKA®, VIVIMUSTA®, TREANDA®] Clofarabina [EVLTRA®] 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fino a minimo 6 mesi dal termine del trattamento 2. Attuale impossibilità di raccomandare durata indicazione 3. Durante la terapia e per un minimo di 6 mesi dopo il termine del trattamento 4. Durante la terapia e per un minimo di 6 mesi dopo il termine del trattamento
POPOLAZIONE GENERALE	Solo in caso di emocomponenti da parenti di I e II grado	Ad ogni richiesta

CATEGORIA PAZIENTE	CONDIZIONE CLINICA	DURATA INDICAZIONE
GRAVIDANZA	IUT – Trasfusione IntraUterina	Durante l'intera gravidanza
PEDIATRICO/ NEONATALE	Exsanguinotrasfusione neonatale	Ad ogni richiesta
	Trasfusione di piccoli volumi se precedente IUT	Fino a 6 mesi dalla data del parto
	Immunodeficienza congenita severa Se sospetta o certa	Fino ad esclusione dell'immunodeficienza, o per tutta la vita se immunodeficienza confermata

Secondo le raccomandazioni delle Linee Guida attualmente disponibili sull'irradiazione degli emocomponenti, **NON vi è indicazione nei seguenti casi:**

- LEUCEMIA ACUTA (QUALUNQUE TIPO):** non ci sono evidenze per supportare la necessità di sangue irradiato né in pazienti adulti né in pazienti pediatrici, in assenza di fattori di rischio identificati per TA-GvHD. I regimi chemioterapici per la leucemia acuta non includono, tipicamente, agenti farmacologici riconosciuti come fattori di rischio per lo sviluppo di TA-GvHD (vedi indicazioni sopra, paragrafo farmaci).
- SINDROMI MIELODISPLASTICHE:** non ci sono evidenze per supportare la necessità di sangue irradiato.
- ANEMIA APLASTICA:** in assenza di indicazione per emazie irradiate (terapia con alemtuzumab o ATG), NON ci sono evidenze per supportare l'impiego di sangue irradiato.
- LINFOMA NON HODGKIN:** la diagnosi in sé di linfoma di Hodgkin NON rappresenta una indicazione per la trasfusione di emazie concentrate irradiate. L'indicazione, pertanto, deve essere correlata all'impiego di specifici farmaci (vedi indicazioni sopra, paragrafo farmaci) o altre condizioni cliniche correlate (vedi sopra), per cui è raccomandata la lavorazione di irradiazione.
- STATI DI IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA:** NON c'è indicazione per l'irradiazione di emazie per neonati o bambini con difetti temporanei della funzione linfocitaria T, come risultato di una infezione virale. Non vi è, altresì, indicazione per l'irradiazione di emazie concentrate in adulti o bambini con positività ad anticorpi anti-HIV o con AIDS.
- NEONATI:** NON c'è indicazione per l'irradiazione di emazie concentrate nei VLBWI (neonati con peso alla nascita <1500 g e/o con meno di 32 settimane) (nessun caso noto dal 1996 ad oggi nel Regno Unito – sistema emovigilanza UK SHOT) dopo l'introduzione della leucodeplezione (tranne in caso di exsanguinotrasfusione o IUT, vedi tabella sopra).
- TUMORI SOLIDI, TRAPIANTO DI ORGANI SOLIDI, DISORDINI AUTOIMMUNI:** NON è necessario irradiare le emazie concentrate per queste categorie di pazienti, a meno che non siano presenti altre condizioni cliniche correlate (vedi tabella sopra), per cui è raccomandata la lavorazione di irradiazione.
- TRATTAMENTO CON 6-MERCATOPURINA e AZATIOPRINA:** NON è necessaria la trasfusione di emazie irradiate. Questi farmaci vengono considerati con una potenza immunosoppressiva inferiore rispetto a quelli menzionati in tabella e, sulla letteratura disponibile ad oggi, non è stato identificato un rischio maggiore di TA-GvHD nei pazienti trattati.
- TRATTAMENTO CON ALEMTUZUMAB (anti-CD52) NEI PAZIENTI TRATTATI PER SCLEROSI MULTIPLA O VASCULITE:** per gli schemi terapeutici attualmente impiegati non vi è indicazione sull'uso di emazie irradiate.
- TRATTAMENTO CON RITUZIMAB:** NON rappresenta una indicazione all'impiego di emocomponenti irradiati.

BIBLIOGRAFIA

- Prokopchuk-Gauk O, Robitaille N, Tinmouth A, Shih A, Musuka C, Devine D, et al. Recommendations for use of Irradiated Blood Components in Canada: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative. Ottawa: National Advisory Committee on Blood and Blood Products; October 17, 2017 [updated 2023 10 16]. Disponibile al seguente link: <https://nacblood.ca/en/resource/recommendations-use-irradiated-blood-components-canada>
- Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. Br. J. Haematol 2020; 191:704-724. <https://doi.org/10.1111/bjh.17015>. Disponibile al seguente link: <https://onlinelibrary.wiley.com/share/7T6QW5F3CZ9DVCUFSV7E?target=10.1111/bjh.17015>.
- Wiersum-Osselton JC, Slomp J, Falkenburg JHF, Geltink T, van Duijnhoven HLP, Netelenbos T, Schipperus MR. Guideline development for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: reduction of indications for irradiated blood components after prestorage leukodepletion of blood components. British Journal of Haematology. 195: 681-8, 2021. Disponibile al seguente link: <https://onlinelibrary.wiley.com/share/UYQMC9GWFJGKIXDUDN9H?target=10.1111/bjh.17822>.