

LA TRASFUSIONE DI SANGUE

EMOCOMPONENTI ED EMODERIVATI

Questa terza edizione delle Linee Guida per la trasfusione di sangue ed emoderivati, frutto della collaborazione e dell'integrazione non solo delle conoscenze ma anche delle esperienze professionali di ciascuno dei componenti di questo Comitato Scientifico dell'Azienda Ospedaliera di Padova, rappresenta un riferimento per l'orientamento nella pratica clinica quotidiana.

Disporre di linee-guida, che come queste sono condivise nell'ambito plurispecialistico, evidenzia la capacità e l'opportunità dell'integrazione dei processi assistenziali.

La sua importanza, quale documento strategico nella gestione delle scelte in materia trasfusionale, nel rispetto di linee-guida nazionali ed internazionali, è legata a doppio filo alla qualità delle cure, obiettivo che i medici di quest'Azienda quotidianamente perseguono quale esplicitazione della loro professionalità.

Quale fonte autorevole inerente al Buon Uso del Sangue, per la sua struttura chiara e semplice, rispecchia un manuale di facile nonché veloce consultazione, offrendo punti di riflessione e risposte immediate nella scelta delle decisioni più appropriate.

È per questo motivo che ringrazio sinceramente tutti i Responsabili delle diverse strutture che hanno contribuito alla stesura di questo importante documento, per l'impegno costante dimostrato nel garantire la qualità di servizi così importanti per la comunità offerti da quest'Azienda Ospedaliera.

Il Direttore Generale
Dott. Adriano Cestroni

La ricerca e l'impegno per il miglioramento di servizi e trattamenti offerti alla comunità si rispecchia anche in questa nuova edizione delle Linee-guida sull'appropriatezza della terapia trasfusionale.

Il sangue, quale bene e dono prezioso e risorsa limitata, richiede da sempre un'attenta valutazione sull'appropriatezza delle richieste ed indicazioni alla trasfusione, alla sicurezza del suo uso.

Con l'avvento di nuove tecnologiche che hanno permesso prima la conservazione e poi il riutilizzo grazie al recupero intraoperatorio, questa importante risorsa ha suscitato un sempre maggior interesse fino alla creazione di indicazioni standard di riferimento, sia nazionali che internazionali, per arrivare alla stesura di linee-guida condivise da tutti gli operatori.

Grazie al consenso univoco raggiunto dal Gruppo di Lavoro dell'Azienda Ospedaliera di Padova, a tal fine istituito, si è messo a punto ed aggiornato uno strumento essenziale per la pratica clinica ed una base per la formazione professionale.

Con questo obiettivo, cioè disporre di linee-guida interne coerenti con quelle nazionali ed internazionali, questo testo aziendale mette a disposizione di ogni medico l'informazione per un corretto utilizzo del sangue e dei suoi derivati, per ottimizzarne il consumo, migliorare la pratica trasfusionale, mantenendo l'autonomia e la responsabilità di scelta, rispettando così il bene che è stato donato.

Il Direttore Sanitario
Dott. Luciano Flor

LA TRASFUSIONE DI SANGUE, EMOCOMPONENTI ED EMODERIVATI

Terza edizione

COMITATO SCIENTIFICO

Coordinatori: Dr. M. Castoro, Dr.ssa G. De Silvestro

DR. LUCIANO FLOR
DIRETTORE SANITARIO

DR.SSA GIUSTINA DE SILVESTRO
DIRETTORE U.O. IMMUNOTRSFUSIONALE

PROF. MODESTO CARLI
DIRETTORE U.O. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

PROF. AUGUSTO CORSINI
DIRETTORE U.O. CHIRURGIA GENERALE

PROF. DAVIDE D'AMICO
DIRETTORE U.O. CLINICA CHIRURGICA GENERALE 1

DR.SSA ELISABETTA DI LENARDO
DIRETTORE SERVIZIO FARMACEUTICO

PROF. FABRIZIO FABRIS
DIRETTORE U.O. MEDICINA INTERNA

PROF. GINO GEROSA
DIRETTORE U.O. CARDIOCHIRURGIA

PROF. CARLO ORI
DIRETTORE ISTITUTO ANESTESIA E RIANIMAZIONE

DR. GIOVANNI PITTONI
DIRETTORE U.O. ANESTESIA E RIANIMAZIONE

PROF. GIANPIETRO SEMENZATO
DIRETTORE U.O. EMATOLOGIA

PROF. GIANCARLO STURNIOLO
DIRETTORE U.O. GASTROENTEROLOGIA

GRUPPO DI STUDIO

Coordinatori: Dr.ssa G. De Silvestro, Dr.ssa P. Bagatella, Dr.ssa T. Tison

DR. VITTORIO ANELONI
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR.SSA PAOLA BAGATELLA
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR.SSA PATRIZIA BOCCAGNI
CLINICA CHIRURGICA GENERALE 1

DR. MASSIMO CASTORO
DIREZIONE OSPEDALIERA

DR.SSA GIROLAMA IADICICCO
SERV. DI FARMACIA

DR.SSA MILENA LUCA
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. ANTONIO MARCASSA
IST. ANESTESIA E RIANIMAZIONE

DR. RENZO MARCOLONGO
U.O. EMATOLOGIA

DR. ALBERTO MAROTTI
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. PIERO MARSON
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR. MUZIO MERONI
IST. ANESTESIA E RIANIMAZIONE

DR.SSA VANIA QUAINO
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

PROF. PAOLO SIMIONI
U.O. CLINICA MEDICA 2

DR.SSA MARIA LUISA TENDERINI
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR.SSA TIZIANA TISON
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

DR.SSA CINZIA VIO
U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE

IL BUON USO DEL SANGUE

Il sangue umano, raccolto da donatori volontari, è e rimane un bene prezioso, insostituibile e indispensabile per il trattamento di numerose condizioni patologiche, chirurgiche e mediche, traumatiche e oncoematologiche.

Del sangue, degli emocomponenti e degli emoderivati, proprio perché *risorsa preziosa e limitata*, si deve fare “buon uso”.

Il Decreto Ministeriale del 1 settembre 1995 “Costituzione e Compiti dei Comitati per il Buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri” ha reso obbligatoria l’istituzione dei Comitati ospedalieri per il buon uso del sangue, definendone i compiti, tra i quali particolarmente rilevante è quello di determinare e aggiornare gli standard e le procedure per l’utilizzo del sangue e degli emocomponenti.

Come in altri ambiti clinici, anche in Medicina Trasfusionale le “linee-guida” sono proposte come fonte di stimolo critico, di valutazione e di induzione all’analisi attenta dei singoli casi, mantenendo inalterata l’autonomia e la responsabilità della scelta; non possono essere interpretate come mezzo per ridurre la spesa sanitaria, ma devono essere considerate uno strumento per promuovere l’appropriatezza della terapia.

Il monitoraggio dell’appropriatezza della terapia trasfusionale, assieme alla sicurezza e allo sviluppo scientifico e tecnologico e all’innovazione clinica, sono anche alcuni degli obiettivi del IV Piano Sangue e Plasma Regionale, documento che disciplina le attività trasfusionali per quanto concerne il sangue umano, gli emocomponenti e gli emoderivati.

Questa nuova edizione delle linee-guida tiene conto della significativa specializzazione che il sistema trasfusionale ha visto negli ultimi anni, in termine di produzione e di funzioni clinico-assistenziali; tiene conto dell’esperienza effettuata e della letteratura più aggiornata, ed è il risultato del confronto e del consenso tra vari specialisti.

Queste linee-guida sono destinate a tutti coloro che hanno la responsabilità di prescrivere e somministrare sangue, emocomponenti ed emoderivati; sono destinate anche ai giovani medici in formazione che spesso si trovano a dover gestire in prima persona l’evento trasfusionale senza averne ricevuto la giusta preparazione nel corso di studi.

La terapia trasfusionale è attualmente caratterizzata da elevatissimi margini di sicurezza, ma rimane una terapia non esente da rischi e come tale, oltre al consenso informato del ricevente, è necessaria una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, considerando anche le alternative alla trasfusione.

Il sangue e gli emocomponenti sono il frutto della donazione volontaria, consapevole e gratuita: come tale, è una risorsa essenziale, ma caratterizzata da un margine di incertezza della disponibilità. Farne “buon uso” è anche un segno di rispetto nei confronti dei tanti donatori che ogni giorno contribuiscono al nostro lavoro.

Dr.ssa Giustina De Silvestro
Direttore U.O. Immunotrasfusionale

INDICE

Introduzione	pag. 7
Emocomponenti distribuiti per uso clinico	pag. 8
Indicazioni alla trasfusione di emazie concentrate	pag. 9
La richiesta di sangue	pag. 11
Consegna, trasporto e conservazione delle unità	pag. 11
Corrette modalità di trasfusione	pag. 12
Dispositivi per la trasfusione	pag. 12
Sorveglianza durante la trasfusione	pag. 13
Velocità d'infusione	pag. 13
Le complicanze trasfusionali	pag. 14
La trasfusione massiva	pag. 17
La trasfusione piastrinica	pag. 19
Indicazioni all'utilizzo di emocomponenti leucodepleti	pag. 21
Irradiazione degli emocomponenti	pag. 22
Indicazioni all'uso del plasma	pag. 23
Indicazioni all'uso di albumina	pag. 24
Indicazioni alla terapia con antitrombina	pag. 25
Terapia con immunoglobuline umane	pag. 26
La trasfusione omologa dedicata	pag. 27
Autotrasfusione	pag. 27
Eritropoietina	pag. 30
Fattore VII attivato ricombinante	pag. 30
Concentrato di proteina C	pag. 30
Concentrato di proteina C attivata	pag. 31
Emocomponenti autologhi per uso topico	pag. 31
Le domande più frequenti	pag. 32
Bibliografia	pag. 34
Riferimenti normativi	pag. 36
Allegato: Indicazioni e dosaggio di immunoglobuline aspecifiche e.v.	pag. 37

INTRODUZIONE

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

Agli specialisti di Medicina Trasfusionale compete il ruolo di confrontarsi su indicazioni, complicanze e soluzioni di eventuali problematiche connesse alla terapia trasfusionale. Negli ultimi venticinque anni l'evoluzione delle procedure terapeutiche ha portato ad un uso più selettivo del sangue e dei suoi componenti rispondendo in maniera più adeguata alle indicazioni cliniche.

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

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

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

- nella donazione “standard” il sangue viene raccolto in un sistema di sacche di plastica che vengono centrifugate a bassa temperatura per permettere la separazione in emazie concentrate, concentrato piastrinico e plasma;
- nelle procedure di aferesi vengono selettivamente raccolti i singoli componenti del sangue, più purificati e in quantità maggiore rispetto alla donazione tradizionale: plasma, piastrine, leucociti, cellule staminali;
- mediante procedure dette "multicomponent" si raccolgono da un unico donatore più componenti del sangue: eritrociti + piastrine, oppure plasma + piastrine oppure piastrine + piastrine.
- emazie concentrate e concentrati piastrinici possono essere sottoposti ad ulteriori procedure quali la filtrazione che consente la rimozione dei leucociti e l'irradiazione per prevenire la GVHD nei pazienti immunocompromessi.

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

Gli emoderivati sono distribuiti dal Servizio di Farmacia.

EMOCOMPONENTI DISTRIBUITI PER USO CLINICO

- **SANGUE INTERO:** l'utilizzo clinico è esclusivamente limitato all'exsanguinotrasfusione dei neonati nella malattia emolitica neonatale. A questo scopo si utilizzano unità fresche prelevate da non più di sette giorni, perché, durante la conservazione il metabolismo cellulare induce alcune modificazioni delle caratteristiche biochimiche quali l'abbassamento del pH, l'aumento del potassio plasmatico, la diminuzione del contenuto eritrocitario di 2,3-DPG, tali da ridurre il rilascio di ossigeno ai tessuti per alcune ore dopo la trasfusione.
- **EMAZIE CONCENTRATE:** preparate mediante rimozione del plasma dopo centrifugazione del sangue intero e risospensione degli eritrociti in soluzione additiva composta da glucosio, mannitolo, adenina e soluzione fisiologica. Ciò consente di ridurre al minimo la quantità di plasma residuo nella sacca del concentrato e di disporre di emazie risospese con un ematocrito di 50-60%, ottimale per la maggior parte dei pazienti medici e chirurgici. A seconda del tipo di conservante utilizzato, le unità alla temperatura di 4-6°C si mantengono per 35 giorni (in CPD) o 42 giorni (in SAGM-M) dal momento della raccolta.
- **CONCENTRATI PIASTRINICI:** esistono in due preparazioni possibili: da sangue intero (concentrati random) e da aferesi. Si conservano per cinque giorni dalla preparazione, mantenuti a 22-24°C in continua e delicata agitazione. I concentrati "random" sono sempre disponibili per la terapia d'urgenza e di elezione, mentre i concentrati da aferesi sono riservati a situazioni cliniche particolari e prevedono una specifica programmazione.
- **EMOCOMPONENTI LEUCODEPLETI:** le unità di globuli rossi contengono fino a $1.0-3.0 \times 10^9$ leucociti. Per la prevenzione della reazione febbrile non emolitica si devono adottare sistemi di leucoriduzione in grado di portare i globuli bianchi ad un valore inferiore a 5.0×10^6 per unità, con una perdita eritrocitaria inferiore al 20%. Per la prevenzione di tutti gli effetti collaterali correlati alla contaminazione leucocitaria, il residuo di leucociti nell'unità trasfusionale non deve essere superiore a 1.0×10^6 ; a tale scopo si utilizzano filtri ad alta efficienza in grado di rimuovere il 99.9% dei leucociti.
- **EMOCOMPONENTI IRRADIATI:** per ridurre il rischio di graft versus host disease post-trasfusionale (TA-GVHD), in alcuni pazienti particolarmente esposti al rischio di questa grave complicanza è necessario procedere all'irraggiamento pretrasfusionale degli emocomponenti contenenti linfociti (sangue intero, emazie concentrate, concentrati piastrinici). L'irradiazione con 15-50 Gy blocca la replicazione dell'85-90% dei linfociti contenuti in una unità di emocomponente: la dose utilizzata presso il nostro Servizio Trasfusionale è di 25 Gy (2500 rad), come raccomandato dagli attuali standard internazionali. Il metabolismo cellulare delle emazie e delle piastrine non viene alterato dall'irradiazione e quindi la trasfusione risulta efficace anche dopo il trattamento radiante.
- **PLASMA FRESCO CONGELATO:** ottenuto per separazione del sangue intero o mediante aferesi, viene congelato entro 6 ore dal prelievo e conservato a bassa temperatura (-30°C); in tal modo è mantenuta l'attività dei fattori labili della coagulazione, in particolare dei fattori V, VII e VIII. Il plasma non utilizzato a scopo clinico viene avviato al frazionamento industriale per la produzione di emoderivati.

- **PLASMA INATTIVATO** è il plasma ottenuto dal processo di inattivazione dei patogeni. Presso il nostro Servizio l'inattivazione, basata sul trattamento con solvente/detergente, viene effettuata dall'Industria autorizzata dal Ministero della Salute; contiene una quantità standardizzata di fattori della coagulazione e ha valenza farmaceutica.
- **EMOCOMPONENTI PEDIATRICI:** il Servizio Trasfusionale può allestire unità di volume ridotto per i pazienti pediatrici suddividendo in più aliquote gli emocomponenti ottenuti da donazioni standard; la separazione avviene sterilmente, in circuito chiuso, onde mantenere l'originale scadenza. Questa pratica permette, oltre ad un certo risparmio economico, di ridurre l'esposizione agli agenti infettivi (la stessa unità di emazie o plasma viene frazionata in più aliquote e trasfusa in più riprese al piccolo paziente secondo le indicazioni cliniche).

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI EMAZIE CONCENTRATE

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

I **globuli rossi** sono indicati per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti. Il grado di urgenza non può essere definito solo sulla base della concentrazione emoglobinica, ma anche su criteri clinici. Infatti vi sono pazienti, per lo più giovani, che tollerano abbastanza bene e senza rischi concentrazioni di Hb di 60 g/L, ed altri, per lo più anziani, che presentano dispnea, tachicardia o segni elettrocardiografici di ischemia già con 80 g/L. Per quanto riguarda i pazienti chirurgici va sottolineato che ogni decisione riguardante la trasfusione perioperatoria dovrà tenere in debita considerazione:

- la durata dell'anemia;
- l'entità dell'intervento chirurgico;
- la probabilità di perdite ematiche importanti;
- la presenza di condizioni patologiche coesistenti, quali una compromessa funzione polmonare, una inadeguata gittata cardiaca e malattie circolatorie cerebrali o periferiche.

La decisione di trasfondere globuli rossi, quindi, dipenderà dalla valutazione clinica del paziente supportata da dati di laboratorio quali l'ossigenazione arteriosa, la saturazione del sangue venoso, la gittata cardiaca. Per quanto riguarda la concentrazione emoglobinica, dato comunque fondamentale per la corretta valutazione del problema, va ricordato che la prassi corrente indica che pazienti in buono stato clinico e con valori intorno a 100 g/L raramente richiedono trasfusioni preoperatorie, mentre le richiedono pazienti con Hb intorno a 70 g/L.

Anche la comparsa di febbre, astenia grave, problemi respiratori può richiedere la somministrazione di emazie concentrate.

Nel post-operatorio, per pazienti in condizioni generali non particolarmente compromesse, sono accettabili valori di Hb intorno a 80 g/L. Pazienti che non sono in grado di aumentare la gittata cardiaca a livello sufficiente (cardiopatici, pneumopatici, neonati e la maggior parte dei pazienti anziani o quelli che richiedono ventilazione meccanica) possono accettare livelli minimi intorno a 100 g/L, mentre pazienti ben compensati dal punto di vista emodinamico con anemia cronica e valori di Hb uguali o inferiori a 80 g/L possono supportare livelli minimi di Hb intorno a 60 g/L.

Questi criteri presuppongono che il paziente si trovi in uno stato di normovolemia o ipervolemia; come noto, infatti, la diminuzione del volume ematico riduce l'ossigenazione periferica più di quanto presumibile dai valori di emoglobina riscontrati.

L'aumento medio dell'emoglobina e dell'ematocrito, dopo la somministrazione di una unità di globuli rossi concentrati, può essere indicativamente riassunta nella seguente **tabella:**

Peso (kg)	MASCHI Aumento		FEMMINE Aumento	
	Ht (%)	Hb (g/L)	Ht (%)	Hb (g/L)
20	6.6	23	7.0	25
30	4.6	16	5.0	17
40	3.6	12	3.9	13
50	3.0	10	3.2	11
60	2.6	9	2.7	10
70	2.2	8	2.3	8
80	2.0	7	2.0	7
90	1.7	6	1.8	6
100	1.5	5	1.5	5

Nella **chirurgia di elezione**, nei casi in cui si preveda l'utilizzo di 2-3 unità di sangue, si provvederà ad effettuare, se possibile, il predeposito salassando il paziente nelle 3-4 settimane prima dell'intervento e correggendo l'eventuale anemia con terapia marziale. Il ricorso all'autotrasfusione previene la maggior parte delle possibili complicanze della terapia trasfusionale ed è perciò tanto importante quanto una tecnica chirurgica corretta. Oltre alla possibilità di predeposito, dovranno essere considerate anche le possibilità del recupero intraoperatorio e dell'emodiluizione intraoperatoria normovolemica (argomenti trattati nel cap. AUTOTRASFUSIONE).

Testimoni di Geova: come noto, i seguaci di questa religione non accettano le trasfusioni di sangue e dei principali emocomponenti (eritrociti, leucociti, piastrine e plasma), ma possono ricevere le frazioni (interferoni, interleuchine, immunoglobuline, albumina). Sussiste, inoltre, per i Testimoni di Geova il divieto di accettare le autotrasfusioni, pertanto in caso di intervento chirurgico in elezione si può attuare, qualora sussista uno stato anemico, un programma per la somministrazione di eritropoietina oppure eseguire un'emodiluizione normovolemica pre-operatoria e assicurare nell'intraoperatorio una buona emostasi oltre ad un adeguato recupero del sangue.

Solo qualora si presenti lo stato di necessità il medico è autorizzato ad intervenire anche senza il consenso del paziente (D.M.1/9/1995, art.4).

È comunque importante la collaborazione tra chirurgo, anestesista e trasfusioneista per garantire un basso rischio di perdite ematiche nel rispetto della volontà del paziente.

LA RICHIESTA DI SANGUE

Le richieste di **emazie** per terapia normale devono giungere al S.I.T. entro le ore 10 del mattino, in questo caso l'emocomponente richiesto è disponibile dalle ore 15; gli emocomponenti per terapia normale richiesti dopo le ore 10 sono disponibili dalle ore 18. Nel pomeriggio possono pervenire richieste entro le ore 15 per l'attività di elezione (terapia normale del tardo pomeriggio o sala operatoria del giorno successivo), ed entro le ore 17 le richieste per modifica della lista operatoria o per nuovi inserimenti in lista e le eventuali terapie di copertura per pazienti a rischio di sanguinamento notturno. Ciò allo scopo di evitare urgenze dettate soltanto da esigenze organizzative dei reparti, e lasciare invece spazio alle vere urgenze cliniche. Le richieste urgenti di emazie devono essere motivate; in questo caso l'emocomponente è disponibile in tre ore dall'arrivo al SIT.

Le richieste di **plasma e piastrine**, *se il gruppo del paziente è noto*, possono giungere al fax 1385. Le piastrine richieste in mattinata sono pronte nel primo pomeriggio, per il plasma è sufficiente attendere il tempo tecnico dello scongelamento (40-50 minuti).

Il modulo di richiesta deve essere correttamente e chiaramente compilato in tutte le sue parti (D.M. 3/3/2005) e deve riportare:

- data di prelievo
- reparto di provenienza
- cognome, nome, data di nascita e sesso del paziente
- diagnosi e indicazioni trasfusionali
- ultimi dati di laboratorio pertinenti alla richiesta
- tipo e quantità di emocomponente richiesto
- nome in stampatello, firma del medico richiedente, firma della persona che effettua il prelievo per controllo di gruppo e numero telefonico di reparto.

La provetta che accompagna la richiesta deve contenere una congrua quantità di sangue (almeno 7 mL per gli adulti, 2-3 mL per i neonati e lattanti); l'etichetta deve essere compilata correttamente e firmata da chi esegue il prelievo che se ne assume la responsabilità. Una richiesta correttamente e completamente compilata agevola il lavoro di tutti e previene spiacevoli contrattempi.

ASSEGNAZIONE DELLE UNITÀ DI SANGUE

Dopo la verifica del gruppo sanguigno del ricevente per i sistemi ABO, Rh e Kell si effettua la ricerca di alloanticorpi eritrocitari irregolari di rilevanza trasfusionale (Test di Coombs Indiretto); se tale test risulta negativo si può procedere all'assegnazione delle emazie. In caso di positività del TCI si procede all'esecuzione delle prove di compatibilità cimentando le emazie del donatore con il siero del paziente (D.M. 3/3/2005). Per l'assegnazione di plasma e piastrine è sufficiente che sia noto il gruppo sanguigno.

CONSEGNA, TRASPORTO E CONSERVAZIONE DELLE UNITÀ

Al momento del ritiro delle unità è necessario esibire la copia della richiesta. Il sangue non deve assolutamente essere conservato in frigoriferi privi di controllo della temperatura, come quelli che si trovano comunemente nelle infermerie e nei reparti; non deve neppure essere riscaldato con metodiche non approvate.

La trasfusione di emazie deve essere completata di norma entro quattro ore dalla consegna al reparto, per evitare il rischio di proliferazione batterica. Plasma e piastrine devono essere infusi immediatamente dopo la consegna, altrimenti devono essere restituiti per l'idonea conservazione. Il set da trasfusione deve essere cambiato per ogni unità trasfusa; tale accorgimento può essere evitato qualora l'unità già infusa non abbia determinato alcuna reazione avversa.

Tutte le unità non trasfuse devono essere restituite al Centro Trasfusionale nel più breve tempo possibile (D.M. 3/3/2005), unitamente al cartellino di accompagnamento firmato dal medico che garantisce l'adeguata conservazione e la mancata apertura dell'unità durante la permanenza al di fuori del S.I.T. In tale modo si permette l'assegnazione delle unità ad altri pazienti evitando inutili sprechi.

Si ricorda che la validità delle prove di compatibilità pretrasfusionali è di 48 ore; dopo tale termine le prove devono essere ripetute, anche se si riassegnano le stesse unità allo stesso paziente.

CONSENSO INFORMATO

Si ricorda che l'articolo 11 del D.M. 3/3/2005 ribadisce la necessità che il ricevente la trasfusione di emocomponenti e/o emoderivati, preventivamente informato, esprima per iscritto il proprio consenso o dissenso". L'unica eccezione all'obbligo di ottenere il consenso è il pericolo imminente di vita, per il quale il medico è autorizzato a trasfondere sangue anche senza il consenso dell'ammalato (D.M. 1/9/1995, art. 4).

CORRETTA MODALITA' DI TRASFUSIONE

Chi somministra il sangue rappresenta l'ultima persona che può rilevare un errore di identificazione, prima che il paziente riceva la trasfusione. Prima di trasfondere, pertanto, devono essere verificati i dati di identificazione del paziente **da parte di due operatori sanitari** (Raccomandazione Ministeriale del 5/3/2007). In particolare devono essere controllati:

- 1) la corrispondenza del nome del paziente e la data di nascita con i dati riportati sull'etichetta della sacca e sul modulo di trasfusione;
- 2) la data di scadenza dell'unità;
- 3) il tipo di emocomponente assegnato sia quello richiesto effettivamente dal medico.

All'inizio della trasfusione è necessario annotare in cartella: data, ora e condizioni cliniche del paziente insieme al numero di identificazione, tipo e volume dell'emocomponente assegnato. Inoltre devono essere controllati e registrati i parametri vitali del paziente: pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria, temperatura corporea.

DISPOSITIVI PER LA TRASFUSIONE

- **riscaldatori**: il sangue da trasfondere deve essere a temperatura ambiente. In alcune situazioni è possibile utilizzare degli appositi dispositivi per riscaldare il sangue mentre fluisce attraverso il set di infusione. Non si deve scaldare il sangue contenuto nella sacca con altri sistemi non standardizzati (bagnomaria, acqua calda corrente, termosifoni, monitor, ecc.);
- **dispositivi d'infusione elettromeccanici**: le pompe meccaniche che consentono l'infusione a velocità controllata sono utili soprattutto per le trasfusioni a pazienti in età pediatrica o neonatale. Quando si utilizzano questi dispositivi è necessario controllare che non si verifichi emolisi;
- **aghi**: l'infusione sotto pressione attraverso aghi di piccolo calibro può danneggiare le emazie. In genere per la trasfusione di emocomponenti l'impiego di un ago di calibro pari a 18-19 gauge consente un flusso sufficiente, senza problemi per il paziente. Gli aghi a parete sottile (23 gauge) sono utili per tutte le trasfusioni pediatriche e per gli adulti le cui vene di grosso calibro risultino non accessibili. Quando è necessaria un'infusione rapida, l'utilizzo di presidi che esercitano una pressione esterna consente la trasfusione di un'unità in pochi minuti: questi dispositivi richiedono l'uso di aghi di grosso calibro.

- **liquidi compatibili:** nessun farmaco o soluzione endovenosa, oltre la fisiologica, può essere infuso insieme all'emocomponente da trasfondere.
- **alimenti:** non è necessario far digiunare il paziente da trasfondere; è sufficiente che il pasto pre o post-trasfusione sia leggero e privo di alimenti allergizzanti.

SORVEGLIANZA DURANTE LA TRASFUSIONE

Chi pratica la somministrazione di sangue deve rimanere con il paziente per i primi 10-15 minuti della trasfusione. Gli eventi clinici più gravi, come le reazioni anafilattiche o l'emolisi massiva dovuta ad incompatibilità ABO solitamente si manifestano già dopo l'infusione di piccole quantità di sangue. Quanto prima viene evidenziata l'insorgenza di tali reazioni tanto più precocemente può essere interrotta la trasfusione e iniziata la terapia di supporto. Dopo 15 minuti dall'inizio della trasfusione devono essere valutate le condizioni cliniche del paziente e, se non si sono verificati segni di reazione, la velocità può essere aumentata fino al valore stabilito.

VELOCITÀ D'INFUSIONE

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

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

Al termine della trasfusione devono venire registrati l'ora, le condizioni cliniche e i parametri vitali del paziente. Il medico responsabile della trasfusione compila il cartoncino di accompagnamento dell'unità trasfusionale che deve essere restituito al SIT come documento di avvenuta trasfusione. Nell'eventualità che la sacca non venga trasfusa, il medico, apponendovi la propria firma garantisce che la sacca è stata conservata in maniera idonea.

COMPLICANZE TRASFUSIONALI

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

Sospetta reazione trasfusionale: cosa fare?

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

In ogni caso le misure da predisporre sono le seguenti:

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

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

Complicanze immediate (insorgenza entro minuti od ore)

- 1) Emolisi intravascolare acuta. È un evento raro, ma potenzialmente letale, dovuto alla reazione antigene-anticorpo (quasi sempre nell'ambito del sistema AB0) fra antigeni presenti sui globuli rossi trasfusi e anticorpi del paziente. Le reazioni emolitiche ad esito mortale sono quasi esclusivamente dovute a somministrazione di sangue AB0 incompatibile. All'origine di questa reazione c'è spesso un errore umano: il campione di sangue utilizzato per il test non proviene dal paziente sottoposto a trasfusione oppure il sangue viene trasfuso al paziente sbagliato. La distruzione delle emazie AB0 incompatibili si accompagna all'attivazione dei sistemi del complemento e della coagulazione cui conseguono shock, CID e danno renale. Dopo l'infusione di una piccola quantità di sangue incompatibile possono comparire dolori lombari, ipotensione, sudorazione profusa, senso di grave malessere e febbre. Segni fondamentali sono l'emoglobinemia e l'emoglobinuria. Peraltro si deve tener presente che molti dei sintomi descritti possono essere non valutabili in pazienti anestetizzati, nei quali l'unico segno di reazione può essere costituito da emorragia persistente dalle ferite e dai punti di sutura (emorragia a nappo), da calo pressorio e/o alterazioni della frequenza cardiaca.
- 2) Reazione febbrile non emolitica. È la complicanza trasfusionale più frequente (circa il 90% delle reazioni), che si manifesta con brividi e febbre dovuti a una reazione da anticorpi del paziente diretti contro leucociti e/o piastrine HLA-incompatibili presenti nel sangue trasfuso. In genere avviene in pazienti politrasmusi; la sintomatologia è di

norma modesta e può essere risolta con la somministrazione di cortisonici e antipiretici. Se la reazione si dovesse ripetere sarà opportuno richiedere emocomponenti leucodepleti o utilizzare appositi filtri al letto del paziente. Si tenga presente che brividi e febbre possono anche essere il primo segnale di una reazione emolitica intravascolare.

- 3) Reazione allergica orticarioide. I sintomi più frequenti sono rush cutaneo, orticaria e prurito che compaiono anche dopo pochi minuti dall'inizio della trasfusione e si risolvono normalmente con la somministrazione di antistaminici. Gli antistaminici possono essere usati come premedicazione nel caso del ripetersi di tali manifestazioni.
- 4) Reazioni anafilattiche. Molto rare, ma gravi, possono comparire dopo l'infusione anche solo di una piccola quantità di emocomponente. Sono caratterizzate da tosse, broncospasmo, distress respiratorio, nausea, crampi addominali, vomito, diarrea, shock e perdita di coscienza. Di norma si verificano in pazienti con deficit di IgA e con anticorpi anti-IgA. Il trattamento prevede l'infusione di adrenalina e steroidi ed eventuale intervento del rianimatore.
- 5) Contaminazione batterica. La reazione febbrile può essere provocata anche da contaminazione batterica dell'emocomponente. Si tratta di una complicanza molto rara, ma spesso fatale dovuta per lo più a endotossine prodotte da batteri psicrofili Gram negativi. La prevenzione si basa sull'accurata disinfezione della cute del donatore, sul mantenimento di condizioni di sterilità durante la preparazione di emocomponenti, sulla conservazione dell'unità a temperatura idonea e controllata, sull'ispezione degli emocomponenti al momento della distribuzione e della trasfusione.
- 6) Edema polmonare acuto. Il rischio di sovraccarico circolatorio è particolarmente elevato nei pazienti con compromissione del sistema cardiocircolatorio. È dovuto alla somministrazione rapida e/o in quantità eccessiva di emocomponenti o emoderivati (come soluzioni di albumina al 20%) e si manifesta con tachicardia, dispnea, ipertensione, segni d'insufficienza ventricolare sinistra acuta. Il sovraccarico circolatorio si previene limitando il ricorso alla trasfusione, con una infusione molto lenta (non meno di 2 ore per unità) e con il contemporaneo uso di diuretici nei pazienti a rischio.
- 7) TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury). È una reazione rara, spesso assai grave, consistente in insufficienza respiratoria senza sofferenza cardiaca. Caratterizzata da febbre, brividi, cianosi, tosse, dispnea e ipotensione, può comparire anche dopo somministrazione di volumi molto ridotti. Questa complicanza è dovuta alla presenza nel sangue trasfuso di anticorpi in grado di reagire con i leucociti del ricevente, oppure alla presenza nel ricevente di anticorpi anti-leucocitari che reagiscono con i granulociti contenuti negli emocomponenti trasfusi. In entrambi i casi si ha la formazione di aggregati leucocitari che vengono intrappolati nel microcircolo polmonare.

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

- 1) Emolisi extravascolare. Avviene in pazienti già immunizzati, in seguito a trasfusioni o gravidanze, verso antigeni del sistema Rh, Kidd, Duffy e Kell ma con titolo anticorpale troppo basso per poter essere rilevati dalle prove di compatibilità. La trasfusione di emazie positive per i corrispondenti antigeni può dar luogo ad una risposta anticorpale anamnestiche che porta all'emolisi extravascolare delle emazie trasfuse, di norma entro 3-7 giorni dalla trasfusione. La diagnosi di reazione emolitica

ritardata può essere sospettata sulla base di una diminuzione del livello di emoglobina, altrimenti inspiegabile, e dell'aumento della bilirubina.

- 2) Alloimmunizzazione post-trasfusionale. Le trasfusioni possono determinare immunizzazione verso gli antigeni eritrocitari o leucoplastrinici o verso gli antigeni delle proteine plasmatiche.
- 3) GVHD (Graft Versus Host Disease). È provocata dall'attecchimento dei linfociti trasfusi che reagiscono contro i tessuti del ricevente. È una complicanza rara, ma molto grave che si manifesta con febbre, rash cutaneo, epatite, diarrea, ipoplasia midollare e infezioni di progressiva intensità in pazienti gravemente immunodepressi. Sono stati descritti casi di GVHD anche in pazienti immunocompetenti trasfusi con sangue di donatori omozigoti per un aplotipo HLA presente nel ricevente. Per prevenire la GVHD è necessario ricorrere all'irradiazione degli emocomponenti cellulari destinati a pazienti a rischio.
- 4) Immunomodulazione. Numerosi studi clinici indicano che la trasfusione di sangue allogenico comporta una significativa depressione della risposta immunitaria. L'immunosoppressione determinata dalla trasfusione risulta vantaggiosa in alcuni casi (aumento della sopravvivenza degli organi trapiantati, diminuzione delle recidive nel morbo di Crohn), ma potrebbe anche provocare un aumento di recidive di tumore e di infezioni virali e batteriche. Anche se tali dati richiedono ulteriori conferme, essi stanno a indicare la complessità della relazione tra trasfusione allogenica e risposta immune, oltre a costituire un buon motivo per limitare quanto più possibile il ricorso alla terapia trasfusionale.
- 5) Sovraccarico di ferro. Ogni unità di emazie contiene circa 250 mg di ferro. I pazienti sottoposti a regimi trasfusionali molto protratti possono presentare un accumulo di ferro (emosiderosi) a carico di cuore, fegato e ghiandole endocrine. In tali pazienti è necessario instaurare precocemente un'adeguata terapia chelante.
- 6) Trasmissione di agenti infettivi. Nonostante l'avvento dei test molecolari per la ricerca di HIV, HBV e HCV e controlli sierologici per *Treponema pallidum* (TPHA), non è del tutto esclusa la possibilità di contrarre uno dei suddetti microrganismi in seguito a trasfusione. Inoltre vi sono patogeni emergenti (TTV, WNV, HGV, CJD) e patogeni non noti, per i quali non esistono test specifici, che possono essere trasmessi attraverso gli emocomponenti. Questi rischi costituiscono la principale controindicazione alla trasfusione di emocomponenti allogenici, imponendo grande cautela nel loro uso terapeutico.

LA TRASFUSIONE MASSIVA

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

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

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

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

1- Coagulopatia da diluizione

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

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

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

2 - Coagulazione intravascolare disseminata (CID)

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

In caso di trasfusione massiva la CID è riportata nel 5-30% dei casi associata ad elevata morbilità e mortalità. In realtà più che alla trasfusione massiva di per sé, la CID è riconducibile alle cause che hanno richiesto la terapia trasfusionale: danno tissutale, ipoperfusione e stasi circolatoria indotta dall'emorragia esitano nella CID; la trombosi microvascolare che ne consegue può giocare un ruolo importante nello sviluppo di una insufficienza multiorgano (MOF), con insufficienza renale e distress respiratorio. La concomitante attivazione della cascata fibrinolitica può determinare la contemporanea presenza del sanguinamento e della trombosi del microcircolo.

3- Ipotermia

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

4 – Tossicità da citrato

Il plasma e i concentrati piastrinici, in misura minore le emazie concentrate, contengono elevate quantità di Na-citrato utilizzato come anticoagulante, che agisce come tale sottraendo il calcio dalla cascata coagulativa. Nei soggetti normali il citrato viene

escreto con le urine e metabolizzato rapidamente dal fegato; nei pazienti con shock, ipotermia, danno epatico o preesistente patologia epatica la tossicità da citrato può causare bradicardia con riduzione della gittata.

5- Iperpotassiemia

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

6- Acidosi metabolica

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

LA TRASFUSIONE PIASTRINICA

La trasfusione piastrinica viene utilizzata in pazienti affetti da trombocitopenia o trombocitopenia con sindrome emorragica (impiego terapeutico) oppure a rischio di sanguinamento (impiego profilattico). Sembra ormai accertata una relazione fra conta piastrinica e rischio emorragico: in particolare con valori di piastrine superiori a 50.000/ μ L la probabilità di sanguinamento spontaneo è pressoché assente, mentre con valori di piastrine minori di 5.000/ μ L la stessa probabilità risulta elevata.

TABELLA I: Conta piastrinica e rischio emorragico

N°piastrine (per μ L)	Rischio emorragico
> 50.000	Sanguinamento poco probabile
10.000 – 50.000	Sanguinamento probabile in presenza di traumi, lesioni ulcerative, per manovre invasive
5.000 – 10.000	Sanguinamento spontaneo possibile
< 5.000	Sanguinamento spontaneo molto probabile

Date queste premesse e considerati i più recenti contributi della letteratura, le indicazioni alla trasfusione piastrinica possono essere formulate stabilendo un valore soglia al di sopra del quale debba essere mantenuta la conta piastrinica mediante terapia trasfusionale.

TABELLA II: Linee guida per la trasfusione piastrinica

La conta piastrinica deve essere in questi casi:	
> 10.000/ μ L	in tutti i casi (anche asintomatici)
> 20.000/ μ L	febbre >38°C sepsi terapia antibiotica e.v. rischio emorragico da invasione neoplastica locale sanguinamento minore* trapianto di midollo osseo oncoematologia pediatrica
> 30.000/ μ L	neonati leucocitosi importante (con segni clinici di leucostasi)
> 50.000/ μ L	leucemia promielocitica M3 (fase iniziale) prematuri trasfusioni massive manovre invasive (rachicentesi, anestesia epidurale, inserzione di cateteri tunnellizzati, biopsie transbronchiale ed epatica, ecc) e in caso di interventi chirurgici sanguinamento maggiore # sanguinamento microvascolare (post-chirurgico)
> 100.000/ μ L	chirurgia del sistema nervoso centrale e dell'occhio pazienti sottoposti ad ECMO

Note alla tabella:

* SANGUINAMENTO MINORE: moderata epistassi o gengivorragia, petecchie, lieve ematuria, positività del test del sangue occulto nelle feci.

SANGUINAMENTO MAGGIORE: severa e continua epistassi o gengivorragia, comparsa acuta di petecchie confluenti, emorragia digestiva, emorragia retinica, ematuria macroscopica, sintomi cerebrali (cefalea severa)

Non sono indicazioni alla terapia trasfusionale piastrinica (in assenza di sindrome emorragica):

- by-pass cardiopolmonare
- CID acuta e cronica
- Porpora Trombotica Trombocitopenica/Sindrome Uremico Emolitica
- Piastrinopenia immunologia
- Porpora post-trasfusionale
- Profilassi della biopsia osteo-midollare
- Trombocitopenia da eparina

Condizioni cliniche particolari

1) Piastrinopatie (primarie ed acquisite)

Profilassi di manovre invasive:

- sospendere qualsiasi farmaco con attività anti-piastrinica;
- correggere la patologia di base (forme acquisite);
- correggere l'ematocrito (>30%) in pazienti uremici;
- impiegare il DDAVP in pazienti uremici, quando la correzione dell'ematocrito non sia efficace;
- trasfusione piastrinica qualora tutte le misure precedenti non possano essere attuate o risultino inefficaci.

2) Pazienti con refrattarietà alla terapia piastrinica (alloimmunizzazione)

- in assenza di donatori HLA compatibilizzati e di cross-matching piastrinico, selezionare, se possibile come donatori di piastrine parenti di 1° grado (il concentrato piastrinico dovrà essere irradiato)
- se la trasfusione è persistentemente inefficace, sospendere il trattamento profilattico; trasfondere solo i pazienti sintomatici, con dosaggi superiori a quelli abituali.

Tipo di concentrato (CP)	Contenuto piastrinico
UNITÀ RANDOM (da frazionamento di unità di sangue intero)	0.5 – 0.7 x 10 ¹¹
UNITÀ DA SINGOLO DONATORE (da piastrinoaferesi)	> 3.5 x 10 ¹¹
Dose standard per terapia trasfusionale piastrinica	
NEONATI	10 mL di CP per Kg di peso corporeo
BAMBINI/ADULTI	1 CP (unità random) ogni 10-15 Kg di peso corporeo

INDICAZIONI ALL'UTILIZZO DI EMOCOMPONENTI LEUCODEPLETI

Le unità di emazie presentano una differente contaminazione leucocitaria a seconda che sia stata effettuata una parziale o una totale filtrazione, come dimostrato nella seguente tabella:

	n° totale di leucociti
Unità di sangue intero/emazie concentrate non deleucocitate	$2-3 \times 10^9$
Unità di EC dopo rimozione di buffy-coat	$0.5-1.2 \times 10^8$
Unità di EC dopo filtrazione	$<0.5 \times 10^6$

Effetti indesiderati da contaminazione leucocitaria:

1. alloimmunizzazione
2. reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche (rilascio di citochine)
3. infezioni virali (CMV, EBV, HTLV-I e II)
4. ridotta efficacia delle trasfusioni piastriniche
5. innesco di GVHD associata a trasfusione

	Leucociti residui
Prevenzione delle reazioni febbrili	$< 5 \times 10^8$
Riduzione alloimmunizzazione primaria	$< 5 \times 10^6$
Prevenzione completa alloimmunizzazione	$< 1 \times 10^6$
Prevenzione dell'infezione CMV	$< 5 \times 10^6$

Indicazioni all'uso di emocomponenti leucodepleti

1. pazienti con:
 - emoglobinopatie
 - anemie emolitiche costituzionali
 - almeno due reazioni febbrili non emolitiche consecutive in seguito a infusione di emocomponenti non leucodepleti
2. pazienti candidati a trapianto di midollo (TMO) autologo o allogenico perché affetti da:
 - malattie oncoematologiche
 - anemia aplastica
 - neoplasie solide
 - immunodeficienze congenite
 - malattie metaboliche congenite

Gli emocomponenti leucodepleti dovrebbero essere utilizzati prima, durante e dopo il TMO fino ad un anno dall'attecchimento.

3. pazienti candidati a trapianto di:

- cuore
- rene
- cuore/polmone

- fegato
- 4. donatori d'organo
- 5. feti (trasfusioni intrauterine)
- 6. donne gravide (per proteggere il feto)
- 7. neonati (fino al 3° mese di vita).

IRRADIAZIONE DEGLI EMOCOMPONENTI

È indicata per la prevenzione della Graft Versus Host Disease associata alla trasfusione (TA-GVHD), pertanto è necessario:

- 1) identificare le popolazioni a rischio di TA-GVHD;
- 2) stabilire appropriate strategie di prevenzione della TA-GVHD.

Emocomponenti implicati nella TA-GVHD:

- sangue intero
- emazie concentrate leucodeplete e non
- concentrati piastrinici
- concentrati granulocitari
- emocomponenti sottoposti a irradiazione con dosi inferiori a 20 Gy

Emocomponenti non implicati nella TA-GVHD

- plasma fresco congelato (PFC)
- emazie crioconservate deglicerolizzate
- concentrati di fattori della coagulazione

Dose minima efficace: 25 Gy.

Indicazioni correntemente accettate:

- Trapianto di midollo osseo (TMO)
- Malattie oncoematologiche in previsione di TMO allogenico
- Trasfusione intrauterina
- Exsanguinotrasfusione neonatale
- Linfoma di Hodgkin
- Immunodeficienze congenite cellulo-mediate
- Emocomponenti cellulari da donazioni dirette di consanguinei (I e II grado)
- Emocomponenti cellulari da donatori HLA-compatibili

Indicazioni possibili:

- Trattamenti fortemente immunosoppressivi, specie in soggetti suscettibili di infezioni opportunistiche
- Neoplasie in trattamento con farmaci che inducono soppressione dell'immunità cellulo-mediate
- Neonati immaturi
- AIDS con importante soppressione dell'immunità cellulo-mediate

Trapianti di midollo osseo

Allogenico: si usano emocomponenti irradiati dall'inizio del condizionamento fino al 6° mese dopo il trapianto (periodo più lungo in caso di severa immunodeficienza)

Autologo: si usano emocomponenti irradiati a partire dal 7° giorno prima del trapianto fino al 3° mese (in caso di condizionamento con TBI si prolunga fino al 6° mese).

In caso di necessità trasfusionali in prossimità (7 giorni prima) dell'espianto/raccolta di cellule staminali periferiche, le unità trasfusionali a componente cellulare devono essere irradiate.

INDICAZIONI ALL'USO DEL PLASMA

Indicazioni consolidate

1. Deficit isolati o multipli di fattori della coagulazione in pazienti attivamente sanguinanti, quando non siano disponibili gli specifici concentrati
2. Sanguinamento o chirurgia/manovre invasive d'urgenza in pazienti con deficit di vitamina K o in sovradosaggio di terapia warfarinica
3. Coagulazione intravascolare disseminata (CID): il plasma può ridurre il sanguinamento, mentre non è indicato in assenza di sanguinamento o nella CID cronica
4. Sanguinamento microvascolare associato a trasfusione massiva (almeno 1 volume ematico), con allungamento di PT e PTT
5. Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e sindrome uremico emolitica dell'adulto

Uso non appropriato del plasma

1. A scopo profilattico nella chirurgia cardiovascolare: il principale difetto emocoagulativo in corso di by-pass cardiopolmonare è costituito dalla piastrinopenia/patia. Può verificarsi un allungamento dei tempi coagulativi di solito dovuto ad emodiluizione: ciò può indurre a chiedere plasma, ma non vi è alcuna correlazione tra parametri coagulativi e sanguinamento
2. Ripristino della volemia
3. Profilassi anti-emorragica in epatopatici cronici prima di interventi invasivi di lieve entità: non è stata dimostrata alcuna correlazione tra parametri coagulativi e sanguinamento dopo biopsia epatica
4. Cirrosi con ascite, sindrome nefrosica, enteropatie proteino-disperdenti
5. Ipoalbuminemia
6. A scopo nutrizionale

Uso controverso del plasma

1. Negli ustionati con interessamento di oltre il 30-40% della superficie corporea: l'infusione comunque non può iniziare prima di 24 ore dall'evento
2. Sanguinamento in atto: il plasma può essere richiesto e assegnato in attesa dei test coagulativi

Situazioni cliniche particolari

- Epatopatia: il valore del PT non può essere l'unico parametro per la valutazione dello stato emocoagulativo nella malattia epatica severa, in cui i difetti possono essere multipli. L'emostasi è conservata con PT > 20-30%, fibrinogeno >75-100 mg/dL, piastrine > 20.000/ μ L.
- Pazienti pediatrici: per i bambini di età superiore ai 6 mesi valgono le stesse indicazioni dell'adulto. I bambini con meno di 6 mesi hanno livelli più bassi di fattori e di inibitori vitamina K-dipendenti (PT e PTT allungati): questi fattori sono depleti più rapidamente in caso di emorragia acuta o CID, per cui il plasma va trasfuso più precocemente che negli adulti. In caso di sindrome uremico-emolitica del bambino il plasma non trova indicazione, contrariamente alla forma dell'adulto.

INDICAZIONI ALL'USO DI ALBUMINA

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

Indicazioni appropriate

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

Indicazioni non appropriate

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

Situazioni cliniche particolari:

- Albumina nella cirrosi epatica: solo se il paziente è allergico a colloidali sintetici trova indicazione l'albumina, altrimenti vanno usati i colloidali sintetici nella quantità di 150 mL per ogni litro di ascite rimossa. Se il volume rimosso è maggiore di 5 litri, la somministrazione di albumina è indicata per prevenire complicanze circolatorie. Nella sindrome epato-renale è dimostrata l'efficacia della somministrazione di albumina se associata a terapia con **octreotide e mitrodina** o analoghi.
- Albumina in cardiocirurgia è utilizzata per correggere le seguenti situazioni:
 - l'emodiluizione legata al priming e al volume plasmatico del paziente
 - la denaturazione proteica dovuta ai costituenti della CEC
- Albumina in pediatria:
 - come liquido di mantenimento in soluzione elettrolitica nei neonati e lattanti
 - come rimpiazzo per perdite ematiche fino al 20% del volume ematico
 - come priming di ECMO o CEC pre-intervento di cardiocirurgia

INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON ANTITROMBINA

Indicazioni approvate

Difetto congenito e acquisito di AT associato alle seguenti situazioni:

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

Indicazioni non approvate

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

Dose 30-50 UI/Kg

TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE UMANE

Sono disponibili due tipi di preparati:

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

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

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

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

Uso delle IVIG ad alte dosi come terapia immunomodulante

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

Efficacia comprovata (dimostrata da studi controllati)

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

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

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

Per altre patologie non sono ancora disponibili risultati definitivi.

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

Si segnala, comunque, tra gli effetti collaterali delle immunoglobuline la possibilità di reazione anafilattica soprattutto se somministrate a soggetti con deficit congenito di IgA.

Come per tutti i prodotti di origine umana, è necessario il consenso informato del paziente (D.M. 25.01.2001 art. 12) e la registrazione dei lotti somministrati.

Protocollo di trattamento approvato dal Comitato per il Buon Uso del Sangue

Vedi allegati

LA TRASFUSIONE OMOLOGA DEDICATA

S'intende la trasfusione di sangue donato per uno specifico ricevente. È una procedura **non consigliabile** in condizioni ordinarie e, comunque, deve essere autorizzata dal responsabile del Servizio Trasfusionale, in quanto comporta rischi identici, se non superiori a quelli della trasfusione di sangue omologo da donatore estraneo per quanto riguarda la trasmissione di virus. Nel caso di trasfusione da donatore consanguineo vi è rischio di GVHD causata dai linfociti del donatore che reagiscono contro i tessuti del ricevente.

AUTOTRASFUSIONE

La trasfusione di sangue omologo presenta ancora rischi di natura infettiva ed immunologica: è necessario perciò adottare tutte le strategie per evitare o almeno limitare l'impiego del sangue allogenico. Tali strategie prevedono:

- l'adozione di misure per il contenimento delle perdite intraoperatorie (accurata emostasi, adozione di tecniche chirurgiche meno invasive, di tecniche anestesiolgiche e di trattamenti farmacologici volti a ridurre il sanguinamento)
- il rispetto delle corrette indicazioni alla trasfusione
- il ricorso sistematico all'autotrasfusione.

La terapia con sangue autologo evita i rischi infettivi e immunologici, ma non può evitare quelli di identificazione del paziente, di assegnazione e di conservazione delle unità; non vanno poi, sottovalutati i rischi cui può andare incontro il paziente-donatore nel momento in cui effettua la donazione.

Le tecniche che permettono di ottenere unità di sangue autologo sono tre:

1. il **PREDEPOSTO**, in cui le unità di sangue sono prelevate nelle settimane o giorni precedenti l'intervento chirurgico
2. l' **EMODILUIZIONE NORMOVOLEMICA PREOPERATORIA**, in cui le unità di sangue sono prelevate al paziente nell'immediato pre-operatorio e il volume sottratto viene sostituito con soluzioni colloidali o cristalloidi
3. il **RECUPERO PERIOPERATORIO**, in cui il sangue viene recuperato con dispositivi idonei dal campo operatorio e dai drenaggi e reinfuso allo stesso paziente.

Le indicazioni alla trasfusione di sangue autologo sono simili a quelle del sangue omologo. Gli interventi per i quali può esserci l'indicazione alla raccolta di sangue autologo riguardano la maggior parte degli interventi di chirurgia generale, alcuni di urologia (cistectomia, prostatectomia radicale, nefrectomia, adenomectomia a cielo aperto), di chirurgia ortopedica (artrodesi di colonna, protesi totale di ginocchio o di anca) e di neurochirurgia (asportazione neoplasia cerebrale), nonché nel prelievo di midollo osseo.

In altri tipi di intervento l'indicazione deve essere valutata caso per caso.

Le controindicazioni variano secondo la metodica impiegata:

Predeposito

- Infezioni in atto
- Angina instabile
- Infarto miocardico recente
- Stenosi aortica serrata
- Emoglobina inferiore a 110 g/L o ematocrito inferiore a 33%
- Età inferiore ai 5 anni e/o peso corporeo inferiore a 20 kg

Emodiluzione normovolemica preoperatoria

- Infezione in atto
- Ipertensione arteriosa grave
- Alterazioni importanti della funzione cardiorespiratoria

- Grave insufficienza renale o epatica

Recupero perioperatorio

- Infezioni in atto
- Neoplasie
- Contaminazione del campo operatorio.

Mentre emodiluizione e recupero sono procedure che generalmente vengono effettuate in reparto o in sala operatoria a cura dei chirurghi o degli anestesisti, il predeposito viene effettuato solo dal Medico Trasfusioneista.

Autotrasfusione mediante predeposito

Questa tecnica deve essere proposta a tutti i pazienti candidati ad un intervento chirurgico in elezione (Legge 107/1990, art.16) in cui la probabilità di trasfusione sia maggiore del 10% e in cui si possa prevedere che il valore di emoglobina nel postoperatorio sia inferiore a 110 g/L.

Nel proporre ai pazienti il programma di predeposito, il chirurgo e il trasfusioneista devono fare una precisa valutazione delle condizioni cliniche, degli esami ematochimici e delle indagini strumentali del paziente; il numero delle unità di sangue da prelevare deve essere il più adeguato possibile alle effettive necessità del paziente per non fallire l'obiettivo della completa autosufficienza e per evitare spreco di risorse e inutili rischi al paziente (anemizzazione, ipovolemia, reazione vaso-vagale, disagi per i ripetuti spostamenti).

Dopo che il chirurgo ha informato il paziente della possibilità di effettuare il predeposito e ne ha ottenuto l'adesione, è necessario inviare al Trasfusioneista il modulo di richiesta di autotrasfusione, riportando in modo corretto: dati anagrafici del paziente, tipo e data dell'intervento, numero di unità di sangue necessarie allegando alla richiesta gli esami ematochimici preoperatori e l' ECG. È necessaria una precisa indicazione della data d'intervento e del numero di unità utili, in modo da consentire un'adeguata programmazione dei prelievi di predeposito.

Il medico trasfusioneista valuterà l'idoneità del paziente e definirà un programma di prelievi. Qualora non sussistano controindicazioni al predeposito, il paziente verrà adeguatamente informato riguardo ai benefici e rischi della procedura in modo da esprimere consapevolmente il suo consenso scritto.

Prelievo

I prelievi vengono effettuati in regime di ricovero oppure ambulatoriamente con le seguenti modalità:

- il volume prelevato è di 350-450 mL e non deve superare il 10-12% del volume ematico totale;
- il ritmo dei prelievi deve essere, quando possibile, settimanale;
- l'intervallo minimo tra due prelievi può essere di due giorni;
- l'ultimo prelievo può essere effettuato anche il giorno prima dell'intervento, se il volume prelevato viene sostituito con soluzioni cristalloidi o con plasma autologo;
- il sangue viene raccolto in sacca singola in CPD-A (citrato, fosfato, destrosio, adenina) e la scadenza è di 35 giorni dal prelievo.

Sulle unità di sangue autologo vengono eseguite la determinazione del gruppo sanguigno, la ricerca degli anticorpi irregolari e gli accertamenti virologici (HbsAg, anti-HCV e anti-HIV); non vengono esclusi dal programma di autotrasfusione i pazienti con positività di uno dei test virali. Le unità rimangono a disposizione del paziente fino alla data di scadenza e poi eliminate.

Richiesta e ritiro delle unità autologhe

La richiesta delle unità predate può essere inviata al Centro Trasfusionale il giorno prima dell'intervento, al momento dell'intervento o quando è necessario trasfondere. La richiesta di sangue autologo si effettua compilando la sezione di **colore verde** nell'apposito modulo per richiesta di emazie e inviando anche una provetta di sangue del paziente per il controllo di gruppo.

Trasporto e conservazione delle unità

Le unità di sangue autologo seguono le stesse norme indicate per il sangue omologo, tenendo presente che eliminare una unità di sangue autologo, perché conservata scorrettamente, può significare un danno al paziente, non solo uno spreco di risorse.

Quando trasfondere

L'indicazione alla trasfusione di emazie autologhe è la stessa di quelle allogene, cioè il miglioramento del trasporto di ossigeno ai tessuti. In presenza di un valore di Hb compreso tra 80 e 100 g/L può essere utile trasfondere l'unità autologa.

In nessun caso deve essere ammessa la trasfusione di sangue, seppure autologo, allo scopo di utilizzare una unità avanzata, ma non necessaria.

Supporto farmacologico

Il volume di sangue che il paziente può predepositare dipende dalla sua massa eritrocitaria circolante e dalla rapidità con cui quest'ultima viene ricostituita dopo il prelievo. Ogni unità di sangue autologo determina una riduzione di 10 g/L dell'emoglobina circolante e di circa 3 punti di Ht. Per ricostituire l'equivalente di una unità di sangue (pari a 150-200 mL di emazie) sono necessari 15-20 giorni, in presenza di valori normali di sideremia e ferritinemia.

La capacità di ripristinare la massa eritrocitaria dopo il salasso è legata all'apporto di ferro al midollo e alla produzione renale di eritropoietina, il cui incremento endogeno avviene solo per valori di Hb minori di 100 g/L (valore che non viene raggiunto durante il predeposito dato che il salasso si effettua solo quando l'Hb è maggiore o uguale a 110g/L). Il predeposito di una unità di eritrociti comporta la sottrazione di circa 150-200 mg di ferro; per tale motivo, se non si concede al paziente il tempo sufficiente per ricostruire almeno in parte gli eritrociti prelevati, la tecnica del predeposito offre solo il vantaggio dell'emodiluzione prodotta dai prelievi. La somministrazione di preparati di ferro per os (200 mg/die di ferro elementare) può essere prescritta ai candidati al predeposito, secondo il giudizio del medico, nelle settimane precedenti i prelievi e mantenuta fino all'intervento; se non tollerata oppure se necessario un rapido ripristino delle riserve marziali si dovrà procedere alla somministrazione endovenosa.

Recupero intraoperatorio

Questa metodica autotrasfusionale, che può essere utilizzata in elezione o in chirurgia traumatologica e d'urgenza, trova controindicazione in caso di contaminazione del campo operatorio con contenuto intestinale, batteri, grasso, urine.

Sono disponibili in commercio sistemi che, in modo automatico, raccolgono, anticoagulano, lavano, filtrano e risospendono in soluzioni cristalloidi le emazie raccolte, prima di reinfonderle al paziente. L'alto costo iniziale dell'apparecchiatura e quello non trascurabile del materiale monouso ne possono limitare significativamente l'utilizzo; quando la perdita di emoglobina supera i 2 gr/dL il sistema deve essere avviato: infatti il recupero dell'equivalente di solo due unità di emazie ristabilisce un rapporto costo/beneficio favorevole.

ERITROPOIETINA

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

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

Altre indicazioni all'uso dell'eritropoietina sono:

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

FATTORE VII ATTIVATO RICOMBINANTE

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

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

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

CONCENTRATO DI PROTEINA C

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

- imminente intervento chirurgico o manovra invasiva
- all'inizio di terapia a base di cumarinici
- nei casi in cui la terapia a base di cumarinici non sia sufficiente o non sia possibile.

Il dosaggio iniziale deve essere tale da raggiungere un'attività della proteina C del 100%, pertanto si raccomanda di iniziare con una dose di 60-80 UI/kg e poi aggiustato secondo il singolo caso in base alla misurazione dell'attività.

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

CONCENTRATO DI PROTEINA C ATTIVATA

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

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

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

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

EMOCOMPONENTI AUTOLOGHI PER USO TOPICO

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

Si tratta di:

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

LE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

1. ***È pronto il sangue?***

La domanda è superflua se si memorizza questo semplice schema: le richieste urgenti vengono evase in TRE ore. Le richieste normali per terapia secondo gli orari seguenti:
richieste arrivate entro le ore 10 → emazie disponibili dalle ore 15
richieste arrivate entro le ore 15 → emazie disponibili dalle ore 18

2. ***Le prove di compatibilità per richiesta di sangue urgente/urgentissima sono uguali a quelle eseguite per richieste normali?***

Le prove pre-trasfusionali sono le stesse, ma vengono eseguite con tempistiche differenti.

3. ***Perché le richieste devono essere accompagnate da due provette di sangue prelevate in tempi diversi?***

Se il gruppo del paziente non è noto, nell'ambito della sicurezza trasfusionale tale accorgimento è utile per evitare errori nell'identificazione e nella determinazione di gruppo del paziente candidato alla trasfusione (D.M. 3/3/2005)

4. ***In quanto tempo si trasfonde una unità di emazie? E di plasma o piastrine?***

Vedere paragrafo "velocità d'infusione"

5. ***Che tipo di catetere venoso si può utilizzare nel paziente da trasfondere?***

Vedere paragrafo "dispositivi per la trasfusione"

6. ***Quali farmaci possono essere somministrati per via e.v. durante la trasfusione?***

Vedere paragrafo "dispositivi per la trasfusione"

7. ***Il paziente può mangiare prima della trasfusione?***

Vedere paragrafo "dispositivi per la trasfusione"

8. ***Può essere trasfuso un paziente con febbre?***

Se trattasi di febbre determinata dalla patologia di base o di febbre settica, controllarla con antipiretici e procedere alla trasfusione, altrimenti accertarne le cause prima di trasfondere. Questo per evitare di non riconoscere la reazione febbrile legata alla trasfusione.

9. ***Come comportarsi con un paziente da trasfondere che ha già presentato una reazione trasfusionale?***

È opportuno premedicare il paziente con farmaco antistaminico e/o cortisonico a dosaggi adeguati al peso corporeo. La pregressa reazione trasfusionale va sempre segnalata nell'apposito spazio del modulo di richiesta.

10. ***Quanto tempo può rimanere a temperatura ambiente una unità di emazie concentrate? E il plasma? E le piastrine?***

Vedere paragrafo "La trasfusione piastrinica".

11. ***Può essere eseguita una trasfusione a domicilio?***

Certamente è possibile, previo accordo con il Medico Curante che se ne assume la completa responsabilità seguendo personalmente tutta la procedura, munito dei presidi farmacologici necessari per l'emergenza.

12. ***Il paziente piastrinopenico deve essere sempre trasfuso?***

Vedere paragrafo "La trasfusione piastrinica".

13. ***A che valore di PT/INR deve essere somministrato il PFC?***

A valori di PT \leq 30% oppure in caso di sanguinamento in paziente con parametri coagulativi alterati o in corso di intervento chirurgico.

14. ***Il paziente anemico all'ingresso va sempre trasfuso?***

Vedere paragrafo "indicazioni alla trasfusione di emazie concentrate".

È sempre comunque importante avviare le indagini diagnostiche volte a stabilire la causa che determina l'anemia, la piastrinopenia o il deficit coagulativo per non eseguire una trasfusione non indicata o controindicata.

PUOI DONARE ANCHE TU: PENSACI !!!

Il sangue è una risorsa indispensabile e insostituibile, una sua carenza mette in crisi l'intero settore sanitario ospedaliero.

A Padova il fabbisogno di emocomponenti è estremamente elevato ed è in progressivo aumento, come d'altra parte in tutto il Veneto e in altre regioni dove più elevato è lo standard clinico-assistenziale. Ogni anno vengono distribuite dal nostro Servizio oltre 45000 unità tra emazie, plasma e piastrine. Tali prodotti sono a supporto delle numerose attività svolte nell'Azienda e negli ospedali di Padova: dai servizi di primo soccorso e di emergenza alle attività di alta specializzazione come la chirurgia e i trapianti d'organo, dalla cura delle malattie oncologiche all'assistenza domiciliare.

Il sangue è un bene prezioso: in tutti noi, che ne siamo gli amministratori, deve essere radicata la consapevolezza di doverne fare buon uso.

Donare il sangue può aiutare ad acquisire e confermare questa consapevolezza.

È un gesto importante, volontario e consapevole: ha il significato di concreta disponibilità verso gli altri e anche verso se stessi, perché contribuisce ad accrescere un patrimonio collettivo a cui tutti possono attingere nel momento del bisogno.

La donazione non comporta rischi per la salute del donatore bensì, grazie ai controlli clinici e bioumorali effettuati, la donazione può essere considerata un valido programma di prevenzione.

TI ASPETTIAMO !!

Se desideri avere ulteriori informazioni puoi rivolgerti alle seguenti associazioni di donatori di sangue:

- ADVS/FRATRES 049 8763170
- Associazione Padovana Donatori Amici dell'Ospedale 049 8765156
- AVIS - Associazione Volontari Italiani Sangue 049 7800858
- Croce Rossa Italiana 049 8077655
- Donatori sangue Croce Verde 049 8033311
- FIDAS Padova Gruppo Padovano Donatori Sangue 049 8762788

BIBLIOGRAFIA

Blood 15 Jan 2003 Vol 101, n.2

Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors

Blood Transf 2004; 2:104-14

Refractariness to platelet transfusions and its management.

Blood Transf 2004; 2:155-9

Towards haemovigilance

Blood Transf 2004; 1:10-14

Platelet gel: clinical use and unanswered questions.

British Journal of Haematology 2004, 124: 433–453

Transfusion guidelines for neonates and older children

British Journal of Haematology, 2003, 122, 10–23

Guidelines for the use of platelet transfusions.

British Journal of Haematology, 2004, 126, 11-28

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant

Buon uso del sangue Istituto Superiore di Sanità Roma, 25-26 febbraio 2003 Rapporti ISTISAN 04/10

Atti a cura di Adele Giampaolo, Alessandra Barca, Liviana Catalano e Hamisa Jane Hassan

Current Opinion in Hematology 2004 Sep; 11(5): 346-50

Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy and safety.

Current Opinion in Hematology 2003, 10:419–423

Colleen W. Gilstad Anaphylactic transfusion reactions.

Hematology 2004 (Am Soc Haematol Educ Program) 461-466.

TRALI

Haemovigilance. Proceedings of the SIMTI/ESTM course. Piacenza (I) June 2003

Il rischio trasfusionale: le infezioni trasmissibili. 2003 SIMTI

J Postgrad Med 2000; 46 (1): 13-17

Blood utilisation in elective general surgery cases: requirements, ordering and transfusion practice.

N Engl J Med 1999; 340: 438-447

Medical Progress: Transfusion Medicine Part one.

N Engl J Med 1999; 340: 525-533

Medical Progress: Transfusion Medicine Part two.

N Engl J Med 1999; 340: 467-468

Transfusions in Critically Ill Patients

Pifarrè R. 2000 - Hanley&Belfus Inc

Management of bleeding in Cardiovascular surgery

Petz & Swisher 3 Ed Churchill Livingstone

Clinical Practice of Transfusion Medicine 1996.

Transf Apher Sci 2003 Oct; 29(2): 105-17

Universal leucodepletion: an overview of some unresolved issues and the highlights of lessons learned.

Transfusion 2004 Mar; 44: 450-460

Bacterial contamination of blood: lessons from the past and road map for the future.

Transfusion 2004; 44, 1045-1411

Red cell requirements intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines

Transfus Apher Sci. 2004 Oct; 31 (2):123-31.

6 Years of shot reporting –its influence on UK blood safety

Transfusion Medicine, 1996, 6, 261-271

Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease

Transfusion Medicine 2004, 14:231-235

Improvement in fresh frozen plasma transfusion practice: results of an outcome audit.

Transfus Med Rev 2003, 17:120–162

Kleinman S, Chan P, Robillard P: Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada.

Vox Sang 2003 Aug 85(2):121-2

Haemovigilance is associated with decreased use and improved appropriateness of blood transfusion.

Vox Sang 2004 Jul; 87(S2): 139-42

What has universal lecodepletion given us: evidence from clinical trials?

RIFERIMENTI NORMATIVI

Direttive tecniche e promozionali al fine di divulgare le metodiche di riduzione della trasfusione di sangue omologo. Ministero della Sanità, Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale. Roma giugno 1991.

Decreto Ministeriale 1 settembre 1995 "Costituzione e Compiti dei Comitati per il Buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri"

Decreto Ministeriale 3 marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti

Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 27/1/2003, 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.

Il buon uso del sangue. Ministero della Sanità, Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale. Giugno 1993.

Legge 4 maggio 1990, n° 107 . "Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione dei plasma derivati

Legge 21 ottobre 2005, n.219. "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati

Raccomandazione Ministeriale 5 marzo 2007. Raccomandazione per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità AB0

Raccomandazione R (95) 15 del Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa agli Stati membri sulla Preparazione, Uso e Garanzia di Qualità degli Emocomponenti (adottata dal Comitato dei Ministri il 12 ottobre 1995 al 545° Meeting), XI Edizione, 2005

Regione del Veneto: IV piano sangue e plasma regionale per il triennio 2004-2006, concernente la disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati.

Allegato

INDICAZIONI E DOSAGGIO DI IMMUNOGLOBULINE ASPECIFICHE e.v.

PAZIENTE IN ETA' ADULTA

Indicazione	Dose indicata	Frequenza indicata	Dose assegnata	Frequenza
Terapia sostitutiva nella immunodeficienza primaria	-iniziale: 0.4-0.8 g/Kg -successive: 0.2-0.8	Ogni 2-4 settimane	iniziale 0.4 g/Kg, poi 0.2	Ogni 4 settimane
Terapia sostitutiva nella immunodeficienza secondaria	0.2 – 0.4 g/Kg	Ogni 3-4 settimane	0.2 g/Kg	Ogni 4 settimane
Porpora trombocitopenica idiopatica-Piastrinopenia autoimmune	0.8 – 1 g/Kg	Il 1° giorno, possibilmente ripetuto entro 3° giorno	0.8 g/Kg Totale: 1,6 g/Kg	Il 1° e 2° giorno, <u>se nessuna risposta allo steroide</u>
Sindrome di Guillain-Barré	0.4 g/Kg/die	Per 3-7 giorni	0.4 g/Kg/die	Per 5 giorni
Mantenimento: <u>Non previsto</u>				
Neuropatia motoria multifocale	0.4 g/Kg/die x 5 gg o 2 g/Kg	Per 5 giorni consecutivi o 2-4 giorni	2 g/Kg Totali	
Mantenimento:			0.4 g/Kg	Ogni 30 gg
Polineuropatia infiammatoria cronica	0.4 g/Kg/die x 5 gg o 2 g/Kg	Per 5 giorni consecutivi o 2-4 giorni	2 g/Kg Totali	
Mantenimento:			0.4 g/Kg	Ogni 30 gg
Miastenia Gravis	0.4 g/Kg/die	Per 5 giorni consecutivi	2 g/Kg Totali	In 5 giorni, solo se in crisi miastenica
Mantenimento: <u>Non previsto</u>				
Trapianto di midollo:				Previo dosaggio Ig (solo se IgG <0.4g/L)
- infezioni e/o profilassi malattia da rigetto	0.3-0.4 g/Kg	Ogni settimana	0.3 g/Kg	
- deficit di Ig post-TMO	0.3-0.4 g/Kg	Ogni mese	0.3 g/Kg	

PAZIENTE IN ETA' PEDIATRICA

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