



LINEE GUIDA TRASFUSIONALI: EMOCOMPONENTI, EMODERIVATI E PRODOTTI PER USO TOPICO

COBUS
Comitato Ospedaliero per il Buon Uso del Sangue

DIMT - Dipartimento Interaziendale di Medicina Trasfusionale

A5.DP.02 Rev. 02 12/05/2016

2010

INDICE

	Pagina
<u>PREMESSA</u>	<u>4</u>
<u>1. LA TRASFUSIONE DI EMAZIE CONCENTRATE</u>	<u>6</u>
1.1 PRODOTTI DISPONIBILI	6
1.2 INDICAZIONI Terapeutiche	6
1.2.1 Emorragia Acuta – Anemia Ipovolemica Acuta	7
1.2.2 Anemia Isovolemica / Cronica	8
1.3 CRITERI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA TRASFUSIONALE	8
1.4 DOSI TERAPEUTICHE E RESA TRASFUSIONALE	8
1.5 INDICAZIONE AI TRATTAMENTI DI SECONDO LIVELLO	9
1.5.1 Emazie Leucodeplete	9
1.5.2 Emazie Irradiate	9
1.5.3 Emazie lavate	10
1.6 COMPLICANZE ED EFFETTI INDESIDERATI	10
<u>2. LA TRASFUSIONE PIASTRINICA</u>	<u>11</u>
2.1 PRODOTTI DISPONIBILI	11
2.2 INDICAZIONI TERAPUTICHE ED ALGORITMI TRASFUSIONALI	11
2.2.1 Cause ed evidenze di deficit di funzione piastrinica	11
2.2.2 La trasfusione di concentrati piastrinici preventiva	12
2.2.3 La trasfusione piastrinica in corso di sanguinamenti	12
2.2.4 Indicazioni Inappropriate	13
2.3 CRITERI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA TRASFUSIONALE	13
2.4 DOSI TERPAUTICHE E MODALITA' DI UTILIZZO	13
2.5 MONITORAGGIO DELLA EFFICACIA TERAPEUTICA	14
2.6 CONSIDERAZIONI TERAPUTICHE SPECIFICHE	14
2.7 TRATTAMENTI DI SECONDO LIVELLO: irradiazione e lavaggio	14
2.8 REFRAATTARIETA' ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA	15
2.9 COMPLICANZE ED EFFETTI INDESIDERATI	15
<u>3 LA TRASFUSIONE DEL PLASMA</u>	<u>16</u>
3.1 PRODOTTI DISPONIBILI	16
3.2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE	17
3.3 CRITERI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA TRASFUSIONALE	17
3.4 CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI	18
3.4.1 Controindicazioni	18
3.4.2 Compatibilità AB0	18
3.5 DOSI TERAPEUTICHE	18
3.6 COMPLICANZE ED EFFETTI INDESIDERATI	18
<u>4. PLASMADERIVATI EMOSTATICI, FATTORI RICOMBINANTI E FARMACI UTILIZZATI IN PATOLOGIA DELL'EMOSTASI</u>	<u>19</u>
4.A. CONCENTRATI DI FATTORI PLASMADERIVATI	19
4.1 Concentrati del fattore protrombinico	19
4.2 Concentrati del complesso protrombinico attivato	19
4.3 Concentrati di Fattore VIII/WVF	20
4.4 Concentrati di Fattore IX	20
4.5 Concentrati di Fattore VII	21
4.6 Concentrati di Fibrinogeno	21
4.B FATTORI DELLA COAGULAZIONE RICOMBINANTI	22
4.7 Fattore VIII ricombinante	22
4.8 Fattore IX ricombinante	22
4.9 Fattore VII attivato	23
4.C PLASMADERIVATI ANTICOAGULANTI	23

4.10	Antitrombina III	23
4.11	Proteina C	24
4.D	ANTICOAGULANTI RICOMBINANTI	24
4.12	Proteina C attivata	24
4.E	FARMACI PROCOAGULANTI	24
4.13	Desmopressina	24
4.14	Antifibrinolitici	25
4.15	Sali di Portamina	25
4.16	Vitamina K	25
4.F	FARMACI ANTICOAGULANTI	26
4.17	Eparina non frazionata	26
4.18	Eparina a basso peso molecolare	26
4.18	Lepirudina	27
4.20	Warfarin	27
4.21	Acenocumarolo	28
4.22	Trombolitici	28
5.	PLASMADERIVATI NON EMOSTATICI	29
5.1	PRODOTTI DISPONIBILI	30
5.2	SOLUZIONI DI ALBUMINA	30
5.2.1	Razionale ed indicazioni	30
5.2.2	Dosaggio	31
5.2.3	Effetti indesiderati	31
5.2.4	Controindicazioni	31
5.3	IMMUNOGLOBULINE PER VIA ENDOVENOSA	32
5.3.1	Razionale ed indicazioni	32
5.3.2	Dosaggio	33
5.3.3	Effetti indesiderati e reazioni avverse	34
5.2.4	Controindicazioni relative ed assolute	34
5.4	IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE	34
6.	EMOCOMPONENTI PER USO TOPICO: INDICAZIONI E MODALITA' D'USO	35
6.1	PRODOTTI DISPONIBILI	35
6.2	GEL PIASTRINICO AUTOLOGO	36
6.2.1	Razionale ed indicazioni	36
6.2.2	Programmazione, raccolta e lavorazione	36
6.2.3	Attivazione ed utilizzo	36
6.3	COLLA DI FIBRINA OMOLOGA	37
6.3.1	Razionale ed indicazioni	37
6.3.2	Modalità d'utilizzo	37
6.4	COLLIRIO DI SIERO AUTOLOGO	38
6.4.1	Razionale ed indicazioni	38
6.4.2	Programmazione e raccolta	38
6.4.3	Modalità d'utilizzo	39
7.	IL PAZIENTE CANDIDATO AD INTERVENTO CHIRURGICO	40
7.1	PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO	40
7.1.1	Anemia preoperatoria	40
7.1.2	Disordini della coagulazione	40
7.1.3	Piastrinopenia	40
7.1.4	Terapia anticoagulante	41
7.1.5	Uso di farmaci antiaggreganti	42
7.2	TERAPIA TRASFUSIONALE AUTOLOGA	42
7.2.1	Predeposito di sangue	43
7.2.2	Recupero intraoperatorio di sangue	43
7.3	LA RICHIESTA DI SANGUE PREOPERATORIA E MSBOS	44
7.4	RIDUZIONE DEL FABBISOGNO TRASFUSIONALE DURANTE L'INTERVENTO	44
7.5	RIMPIAZZO DELLE PERDITE EMATICHE	44
8.	LA MEDICINA TRASFUSIONALE NEL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO	47
8.1	GESTIONE PRE TRAPIANTO	47
8.2	LA GESTIONE DELLA ANEMIA APLASTICA	48

Premessa

Sebbene negli ultimi anni la Medicina Trasfusionale abbia compiuto notevoli progressi garantendo prodotti trasfusionali sempre più standardizzati e sicuri, il rischio associato alla trasfusione non è stato annullato e la carenza di sangue e dei suoi componenti è spesso all'ordine del giorno. Per dare una risposta a queste problematiche sono stati introdotti da diversi anni programmi per il Buon Uso del Sangue che si basano sulla applicazione di Linee Guida Trasfusionali e sull'attività dei Comitati Ospedalieri sul Buon Uso del Sangue (COBUS). Nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste (AOUTS) è attivo dal 2000 il monitoraggio dell'appropriatezza della richiesta trasfusionale basato su criteri condivisi dai partecipanti al COBUS; il programma ha dato buoni risultati, come si evince dalla Tabella I.

Tabella I Monitoraggio dell'appropriatezza della richiesta di sangue

	2005	2006	2007	2008
N. totale di richieste	9293	9690	10026	10322
% richieste valutate	98.8	98.6	97.8	97.9
% richieste incomplete	24.4	23.4	24.4	15.6
% richieste non appropriate	3.2	3.2	3.0	1.9
N. audit nei reparti	0	2	2	3

L'edizione 2010 delle Linee Guida Trasfusionali si basa sul documento in uso presso la AOUTS dal 2006.

I capitoli dedicati ai singoli emocomponenti (anche quelli per uso topico) ed emoderivati sono stati sottoposti a revisione e sono state aggiunte tabelle recanti le caratteristiche dei prodotti disponibili con le relative lavorazioni.

Per quanto attiene alla revisione delle indicazioni, ci siamo basati su Linee Guida Internazionali più aggiornate e sulle Raccomandazioni della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia pubblicate nel 2008[1].

Anche i capitoli relativi alla trasfusione pediatrica e alla trasfusione del paziente chirurgico sono stati rivisti, e poiché queste Linee Guida sono applicabili al Dipartimento interaziendale di Medicina Trasfusionale, ci è sembrato doveroso aggiungere un capitolo sul supporto trasfusionale al paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche, attività di punta dell'IRCCS Burlo Garofolo.

Per la maggior parte delle situazioni cliniche, abbiamo indicato il grado e la qualità delle raccomandazioni usando la metodologia adottata dalla Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians [2], che utilizza numeri arabi (1,2) per indicare il grado di raccomandazione e lettere (A,B,C) per indicare l'evidenza emersa ed i tipi di studio. La Tabella II sintetizza il sistema di classificazione adottato dal presente documento.

Tabella II. Gradi di raccomandazione

Grado di raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio	Chiarezza	Forza metodologica	Implicazioni
1 A	Chiara	Trial randomizzati senza importanti limitazioni	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze senza riserva
1 C+	Chiara	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze
1 B	Chiara	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici)	Raccomandazione forte; probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti
1 C	Chiara	Studi osservazionali	Raccomandazione di forza intermedia; può essere cambiata nel caso si renda disponibile un'evidenza più forte
2 A	Incerta	Trial randomizzati senza importanti limitazioni	Raccomandazione di forza intermedia; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società
2 C+	Incerta	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali	Raccomandazione debole; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società
2 B	Incerta	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici)	Raccomandazione debole; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze
2 C	Incerta	Studi osservazionali, opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o del gruppo di lavoro responsabile di queste raccomandazioni	Raccomandazione molto debole; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli

Oltre alle Linee Guida Trasfusionali, nell'intranet dell'AOUTS è disponibile un documento che descrive le procedure per la richiesta, somministrazione ed il monitoraggio della terapia trasfusionale.

L'utilizzo di entrambi questi documenti di concerto con la consulenza dei medici del Servizio di Medicina Trasfusionale sono garanzia di una trasfusione appropriata e sicura per i nostri pazienti.

Riferimenti Bibliografici

1. G. Liumbruno, F. Bennadello, A. Lattanzio, P. Piccoli, G. Rossetti (Gruppo di redazione). Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. Edizioni SIMTI (Milano), 1° Edizione 2008.
2. G. Guyatt, H.J. Schunemann, D. Cook, R. Jaeschke, S. Pauker. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:179S-187S.

1 LA TRASFUSIONE DI EMAZIE CONCENTRATE

1.1 PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotto	Caratteristiche	Indicazioni	Disponibilità
Emazie concentrate prive di buffy coat (ECPBC) con aggiunta di soluzioni additive (SA)	Ottenute da 450 ($\pm 10\%$) ml Sangue intero deplasmato e privato del buffy coat e con aggiunta di 80 ml di SAG-Mannitolo. Volume finale 250 ml \pm 50 Contenuto minimo di Hb \geq 43 gr Htc 50-70% Leucociti presenti $\leq 1.2 \times 10^9/U$ Piastrine presenti $\leq 20 \times 10^9/U$ Durata conservazione 42 giorni a 4°C	Anemia (1.2)	Immediata in urgenza
Emazie Concentrate leucodeplete (filtrate)	ECPBC con SA e con rimozione del 99,9% leucociti rimanenti mediante l'utilizzo di filtri appositi prima (prestorage) o dopo (bedside) i la conservazione in emoteca. Leucociti presenti $\leq 1 \times 10^6/U$ Durata conservazione 42 giorni a 4°C	Anemia (1.2) in pazienti a rischio per reazioni e/o immunizzazioni causate dai leucociti trasfusi (vedi 1.5.1)	Immediata in urgenza
ECPBC irradiate	ECPBC con SA sottoposte ad una dose di radiazioni tra 25-50 Gy Durata conservazione 28 gg a 4°C	Anemia (1.2) in pazienti a rischio di GVHD trasfusionale (1.5.2)	In urgenza disponibili entro 6 ore
ECPBC-SA lavate	Unità di EC ottenuta dopo lavaggio di ECPBC con soluzioni isotoniche per la rimozione del plasma residuo. Proteine < 0.3 gr/unità Durata conservazione dopo lavaggio: 12 ore a 4°C	Anemia(1.2) in pazienti con intolleranze/allergie gravi a proteine plasmatiche (1.5.3)	In urgenza disponibili entro 6 ore
ECPBC congelate	EC congelate in un' idonea soluzione crioprotettiva. Durata conservazione 10 anni Allo scongelamento vengono risospese in soluzione additiva e devono essere trasfuse entro 24 ore a 4°C	Anemia (1.2) in pazienti con problemi immunoematologici complessi che necessitano di sangue di gruppo raro	Disponibili solo in centri di riferimento interregionali; disponibilità e tempi di consegna dipendono dal tipo di sangue ricercato e dalla quantità richiesta
Sangue intero autologo	Unità di sangue intero di 350 ml in soluzione anti-coagulante conservante (CPDA) Durata conservazione 35 giorni a 4°C	Pazienti candidati ad interventi chirurgici elettivi per i quali sono previste significative perdite di sangue (vedi capitolo sul paziente chirurgico)	Autodonazioni pianificate individualmente sulla base di un programma di predepositi

1.2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

La trasfusione di emazie può essere richiesta in due circostanze: l'emorragia acuta/anemia acuta ipovolemica e l'anemia normovolemica non acuta. Nel primo caso prevale la valutazione clinica, nel secondo è determinante anche il dato attuale di laboratorio (concentrazione emoglobinica). In ogni caso il paziente deve essere valutato nell'insieme delle manifestazioni cliniche ed in particolare deve essere rilevata la presenza obiettiva di segni clinici di instabilità emodinamica indicativi di uno stato di ipoperfusione ed ipossia (**tabella 1**) che rappresentano la guida principale alla indicazione trasfusionale. E' utile ricordare che il rischio "ad vitam" derivante dalla anemizzazione aumenta quando ci si trova in presenza di fattori che riducono i meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia (**tabella 2**). Laddove non sia urgente correggere l'anemia devono essere prese in considerazione strategie alternative alla trasfusione quali l'utilizzo di farmaci emopoietici (ferro, vitamina B12, Folati, eritropoietina ricombinante).

Tabella 1: Segni clinici di instabilità emodinamica (ipoperfusione ed ipossia)

Tabella 2: fattori che riducono i meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia

Ridotto incremento dell'Output Cardiaco	<ul style="list-style-type: none"> • Ipovolemia • Coronaropatie • Patologie valvolari cardiache • Cardiopatia congestizia • Farmaci inotropi negativi
Diminuita capacità di incrementare la estrazione di O₂	<ul style="list-style-type: none"> • ARDS (acute respiratory distress syndrome) • SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) • Sindrome da Ischemia-riperfusione-danno traumatico
Alterato scambio gassoso	<ul style="list-style-type: none"> • BPCO (Broncopatia Cronica Ostruttiva) • ARDS
Incremento di consumo di O₂	<ul style="list-style-type: none"> • Febbre, Dolore, Stress, Sepsis, SIRS, Sindromi da iperventilazione

1.2.1 EMORRAGIA ACUTA- ANEMIA IPOVOLEMICA ACUTA

In questi casi la decisione trasfusionale è guidata essenzialmente dal **quadro clinico** (polso pressione e segni accessori) e dalla valutazione obiettiva del sangue perso (ad esempio in corso di un intervento chirurgico o durante il parto). L'ausilio di parametri di laboratorio (emoglobina, ematocrito) è in questi casi di utilità limitata a causa dell'emoconcentrazione che porta a sottostimare la gravità della perdita ematica fintanto che non venga ripristinato il volume circolante.

Da un punto di vista operativo la perdita rapida di sangue fino 30% (1500 ml nell'adulto) può essere compensata con l'infusione di un volume di soluzioni cristalloidi (soluzione fisiologica o Ringer lattato) di circa 3 volte il volume di sangue perso, o con l'infusione di colloidi (1 volume per ogni volume di sangue).

Tabella 3: Criteri decisionali per la trasfusione nella emorragia acuta:

Classe di Emorragia	Riduzione volemia	mL persi*	Indicazione alla trasfusione di emazie	GDR**
Classe I	< 15%	< 750	Non necessaria se non è preesistente anemia grave	2C+
Classe II	15-30%	750-1500	Non necessaria se non è preesistente anemia e/o malattia cardiovascolare	2C+
Classe III	30-40%	1.500-2.000	Probabilmente necessaria	2C+
Classe IV	> 40%	> 2.000	Necessaria	2C+

* In persona adulta di peso corporeo di 70 kg

** Grado di Raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio (Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati – Edizioni SIMTI 2008)

1.2.2 ANEMIA ISOVOLEMICA/CRONICA

E' la condizione in cui un paziente ha un adeguato riempimento del circolo –isovolemia- e non sono in atto perdite ematiche significative. Nella valutazione dei rischi e benefici della trasfusione, oltre al valore dell'Emoglobina o dell'Ematocrito, deve essere presa in considerazione la capacità del soggetto di compensare e sopportare lo stato di anemia (**tabella 2**) compresa la rapidità dell'insorgenza di quest'ultima. In casi particolari, quale il caso di pazienti con anemie emolitiche autoimmuni, deve essere inoltre considerato il rischio maggiore di emolisi immune in caso di trasfusione di emazie omologhe. Fatte queste premesse i criteri generali in caso di anemia cronica sono presentati nella **tabella 4**.

Tabella 4: Criteri decisionali per la trasfusione nella anemia cronica:

Valore di Emoglobina	Indicazione trasfusionale	GDR*
< 8 g/dL	Dopo valutazione dell'eziopatogenesi ed in assenza di eventuali alternative alla trasfusione	1 A
8-10 g/dL	■ in presenza di segni e sintomi di marcata ipo-ossigenazione (tabella 1) ■ pazienti in chemio-radioterapia o piastrinopenici	2C+ 1C+
9-9.5 g /dL	Pazienti talassemici	2C+

* Grado di Raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio (Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati – Edizioni SIMTI 2008)

1.3 CRITERI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA TRASFUSIONALE

I *triggers* trasfusionali approvati dal COBUS per la valutazione dell'appropriatezza della richiesta trasfusionale di emazie e riportati sulla stessa sono:

- R01 – Anemie croniche con Hb < 7 gr/dl Ht < 21 %
- R02 – Anemie non croniche con Hb < 8 gr/Dl o Ht < 24 %
- R04 – Hb < 10 gr/Dl in pazienti con apparato cardiorespiratorio compromesso
- R05 – Sanguinamento in atto con perdite > 30 % del volume ematico totale
- R06 – Sanguinamento in atto con Hb < 9 gr/Dl
- R08 – Neonati con Hb < 13 gr/Dl (vedi il capitolo sulla trasfusione pediatrica)

Quando il medico richiedente valuti che vi sia la necessità di mantenere l'emoglobina ad un livello diverso da quanto indicato dal COBUS, dovranno essere indicate nella richiesta trasfusionale (R99) le condizioni cliniche che hanno condotto a questa valutazione. Sarà cura del medico trasfusionista di turno concordare con il medico curante la strategia trasfusionale migliore.

1.4 DOSI TERAPEUTICHE E RESA TRASFUSIONALE

Una volta rilevata la necessità di trasfondere la quantità di emazie concentrate utile a fini terapeutici può essere stimata con la seguente formula:

$$Q = (\text{Hb desiderata} - \text{Hb di partenza}) \times 4 \times P$$

dove

- **Q** = ml di emazie concentrate da trasfondere
- **Hb** – emoglobina espressa in gr/Dl
- **P** = peso del paziente in chilogrammi

Se teniamo conto che una unità contiene circa 280 ml di emazie i concentrate, una unità di EC fornirà ad un paziente di 70 chili un incremento di circa un grammo di emoglobina.

La resa trasfusionale può essere ridotta a causa di una serie di motivi quali:

- Sanguinamento occulto

- Febbre, Ipersplenismo
- Emolisi immune
- Emolisi meccanica

In assenza di queste condizioni la vita media in circolo delle emazie trasfuse è di circa 50-60 giorni. Per la trasfusione pediatrica vedi capitolo dedicato.

1.5 INDICAZIONI AI TRATTAMENTI DI SECONDO LIVELLO (LEUCODEPLEZIONE/IRRADIAZIONE/LAVAGGIO)

1.5.1 EMAZIE LEUCODEPLETE

L'utilità accertata della leucodeplezione dei componenti labili del sangue (emazie e piastrine) è la riduzione del rischio di immunizzazione anti HLA, la riduzione del rischio di trasmissione di CMV, la riduzione delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche.

Le categorie di pazienti che possono beneficiare di emazie leucodeplete sono pertanto i seguenti:

per la prevenzione delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche

- √ pazienti con pregresse reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche

per la prevenzione della trasmissione di CMV in pazienti a rischio

- √ neonati e pazienti pediatrici
- √ donne in gravidanza
- √ pazienti immunodepressi e/o –soppressi (trapiantati o neoplastici in chemioterapia) vedi anche capitolo 8

per la prevenzione dell'alloimmunizzazione contro antigeni leucocitari

- √ pazienti politrasfusi
- √ pazienti con prevedibile necessità di supporto piastrinico protratto
- √ pazienti candidati a trapianti

Le emazie vengono di norma leucodeplete con filtri in linea al momento della infusione (filtrazione bedside). I filtri vengono consegnati assieme alle unità di emazie: si raccomanda di leggere attentamente le istruzioni d'uso dei filtri.

1.5.2 EMAZIE IRRADIAE

L'irradiazione ha come fine la prevenzione della reazione da **Graft Versus Host Disease associata a trasfusione (TA-GVHD, Transfusion Associated Graft versus Host Disease)**, complicanza rara ma gravissima legata alla presenza di linfociti vitali nell'emocomponente ed allo stato di relativa immunodepressione del ricevente o nel caso di condivisione di specificità HLA tra donatore e ricevente, come nei casi di consanguineità.

Il trattamento consiste nel sottoporre le unità dei prodotti ematici da trasfondere ad irradiazione-gamma a dosi di 25-50 Gy.

Le categorie di pazienti che beneficiano dell'impiego della irradiazione delle unità trasfusionali sono le seguenti:

- √ Riceventi di trapianto di cellule staminali emopoietiche (allogenico) dal momento del condizionamento fino alla fine della profilassi della GVHD o al raggiungimento di linfociti $> 1 \times 10^9/L$
- √ Pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali emopoietiche (autotrapianto) da 7 giorni prima della raccolta delle cellule staminali sino a 3 mesi dal trapianto (6 mesi se sottoposti a total body irradiation)
- √ Pazienti con immunodeficit cellulari congeniti
- √ Pazienti con Linfoma di Hodgkin
- √ Trasfusioni intrauterine e successive trasfusioni in neonati con peso alla nascita ≤ 1.500 g e/o età gestazionale < 30 settimane
- √ Donazioni di emocomponenti dedicate da consanguinei di I° e II° grado (eccetto cellule staminali e concentrato linfocitario)
- √ Trasfusioni allogeniche somministrate prima o durante il prelievo di midollo osseo nei donatori di midollo

- √ Pazienti trattati con analoghi delle purine (fludarabina, cladribina deoxicoformicina) per almeno un anno dal trattamento

Per i pazienti sottoposti a chemioterapia l'utilizzo di emocomponenti irradiati dovrà essere deciso caso per caso, tenendo conto dell'intensità dell'immunosoppressione.

N.B.: Dopo essere state irradiate, le unità di emazie concentrate devono essere trasfuse entro 24-48 ore nei neonati e nei pazienti iperpotassiemici. Negli altri casi le emazie irradiate devono essere trasfuse entro 28 giorni dal prelievo.

1.5.3 EMAZIE LAVATE

Il lavaggio delle emazie con soluzioni isotoniche ha la finalità di eliminare, per quanto possibile, la presenza di proteine plasmatiche nel liquido di sospensione.

Le categorie di pazienti che beneficiano dell'impiego di **emazie lavate** sono le seguenti:

- √ Pazienti con anticorpi anti-proteine plasmatiche (es. anti-IgA)
- √ Pazienti con pregresse reazioni anafilattiche post-trasfusionali
- √ Pazienti con anemia drepanocitica che hanno avuto reazioni trasfusionali gravi non altrimenti spiegate

1.6 COMPLICANZE ED EFFETTI INDESIDERATI

Per la trattazione delle complicanze si rimanda al capitolo 5 del manuale delle procedure trasfusionali.

2 LA TRASFUSIONE PIASTRINICA

2.1 PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotto	Caratteristiche	Indicazioni	Disponibilità
Concentrato Piastrinico (CP) da Pool di Buffy Coat deleucocitato	Piastrine ottenute dall'assemblaggio di 6 buffy coat provenienti da altrettante donazioni singole di sangue intero, deleucocitate mediante filtri appositi e risospese in soluzione conservante Volume finale 200-300 ml Contenuto minimo $\geq 2,5 \times 10^{11}/U$ Leucociti presenti $< 0,05 \times 10^6/U$ Durata conservazione 5 giorni a 22°C in agitazione continua	prevenzione e trattamento delle emorragie in corso di Trombocitopenia grave	Su richiesta disponibile entro 2 ore
Concentrato Piastrinico da prelievo multicomponent	Piastrine ottenute da singolo donatore mediante utilizzo di procedura di aferesi multicomponent e sospese nel loro stesso plasma deleucocitate all'origine mediante filtri appositi Volume finale 200 ± 20 ml Contenuto minimo $\geq 2 \times 10^{11}/U$ Leucociti presenti $< 1 \times 10^6/U$ Durata conservazione 5 giorni a 22°C	Come sopra	Disponibile su richiesta programmata
Concentrato Piastrinico da Aferesi	Piastrine ottenute da singolo donatore mediante utilizzo di apparecchiatura da aferesi e sospese nel loro stesso plasma deleucocitate all'origine mediante filtri appositi Volume finale 250 ± 30 ml Contenuto minimo $\geq 3 \times 10^{11}/U$ Leucociti presenti $< 1 \times 10^6/U$ Durata conservazione 5 giorni a 22°C	Come sopra	Disponibile su richiesta programmata
Concentrato Piastrinico Irradiato	CP piastrinico da Aferesi o da Buffy Coat sottoposte ad una dose di radiazioni tra 25-50 Gy. Durata conservazione 5 giorni a 22°C	Come sopra in pazienti a rischio di GVHD trasfusionale (vedi par. 1.5.2)	Su richiesta disponibili entro 6 ore
Concentrato di Piastrine lavate	Concentrato di piastrine da Aferesi o da Buffy Coat sottoposte a ripetuti lavaggi in soluzioni isotoniche Proteine $< 0,3$ gr/unità Durata conservazione 5 giorni a 22°C	Come sopra in pazienti con intolleranze/allergie gravi a proteine plasmatiche (vedi par. 1.5.3)	Su richiesta disponibili entro 12 ore

2.2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE ED ALGORITMI TRASFUSIONALI

2.2.1 CAUSE ED EVIDENZE DI DEFICIT DI FUNZIONE PIASTRINICA

Le piastrine circolanti giocano un ruolo determinante nel mantenere l'integrità vascolare e nel prevenire sanguinamenti secondari a lesioni della parete vasale. Clinicamente, le emorragie legate ad un deficit quantitativo o qualitativo delle piastrine si manifestano come **petecchie, ecchimosi, epistassi, gengivorragia, menorragia, ematuria e melena**. Alterazioni severe sono in grado di determinare gravi sanguinamenti in distretti nobili come il sistema nervoso centrale od in occasione di interventi chirurgici e manovre invasive.

Importanti piastrinopenie possono essere dovute ad una diminuita produzione, ad un aumentato consumo, ad una emorragia massiva od ad un sequestro (splenico o da ipotermia).

Un deficit piastrinico qualitativo, congenito, acquisito o iatrogeno, è di per sé in grado di determinare sanguinamenti anche in assenza di trombocitopenia, e può rappresentare una indicazione corretta alla terapia piastrinica. In particolare nel valutare la necessità di supporto trasfusionale bisogna tener conto della possibile assunzione di farmaci con azione inibente la funzione piastrinica, come ad esempio l'aspirina ed altri FANS. Trattamenti particolari quali la circolazione extracorporea possono a loro volta alterare la funzionalità piastrinica e devono essere segnalati nella eventuale richiesta trasfusionale.

In pazienti che presentano un dato anamnestico di diatesi emorragica con i test coagulativi nella norma e in assenza di significativa piastrinopenia può rendersi utile, specie in fase preoperatoria, l'esecuzione del tempo di emorragia, seguito eventualmente da test di funzionalità piastrinica.

2.2.2 LA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI PIASTRINICI PER LA PREVENZIONE/PROFILASSI DI EVENTI EMORRAGICI

Tabella 1: indicazioni alla trasfusione di concentrati piastrinici: PROFILASSI

Situazione Clinica	SOGLIA: PLT/ μ L	GDR**
LA, esclusa la promielocitica (FAB M3), in paziente instabile*	20.000	1C+
LA; in fase di stabilità clinica esclusa la promielocitica acuta (FAB M3)*	10.000	1°
LA; esclusa la FAB M3, con elevato rischio di emazie immunizzazione e/o refrattarietà piastrinica	5.000	1B
Leucemia promielocitica acuta (FAB M3)	10-20.000 §	2C
Aplasia midollare e mielodisplasie in paziente instabile* o durante trattamento attivo	10.000	2C+
Aplasia midollare e mielodisplasie in fase di stabilità*	< 5.000-10.000 §§	2C+
Trapianto di midollo osseo allogenico	10.000	2C+
Trapianto di midollo autologo di cellule staminali emopoietiche	10.000	2C+
Neoplasie vescicali o tumori necrotici, durante il trattamento attivo ed aggressivo	20.000	1C+
Neoplasie solide durante il trattamento attivo	10.000	2C+
Interventi di neurochirurgia o oculistica	100.000	2C+
Interventi di chirurgia maggiore con altri fattori di rischio	50.000-100.000	2C+
Interventi di chirurgia maggiore, sedi non critiche	50.000	2C+
Puntura lombare, anestesia epidurale, endoscopia con biopsia, posizionamento CVC, biopsia epatica	50.000	2C+
Biopsia osteo-midollare e aspirato midollare	Soglia non prevista	2C+

* La instabilità clinica è data dalla presenza di una delle seguenti condizioni cliniche: febbre > 38.5°C, sepsi, aspergilliosi invasiva, terapia con Amfotericina B, coagulopatie, cefalea importante/alterazioni dello stato di coscienza/deficit neurologici, emorragie recenti, rapido calo della conta piastrinica, GB > 75.000.

** Grado di Raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio (Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati – Edizioni SIMTI 2008)

§ previa correzione eventuali alterazioni dell'emostasi concomitanti

§§ in questi casi le trasfusioni profilattiche a lungo termine andrebbero per quanto possibile evitate dato l'alto rischio di allo immunizzazione

2.2.3 LA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI PIASTRINICI IN CORSO DI SANGUINAMENTO IN ATTO

Tabella 2: indicazioni alla trasfusione di concentrati piastrinici: TERAPIA della emorragia in atto

SANGUINAMENTO IN ATTO	SOGLIA: PLT/ μ L	GDR**
Trapianto autologo di PBSC con emorragia di grado II WHO o superiore	Soglia non prevista	2C+
Paziente chirurgico con sanguinamento in atto	50-100.000	2C
Durante trasfusioni massive	75.000	2C
Circolazione extracorporea con emorragie senza causa chirurgica o di altra coagulopatia	Soglia non prevista	1C+
CID acuta con emorragia importante e piastrinopenia	50.000	2C
Deficit funzionali piastrinici (congeniti od acquisiti) con emorragia perioperatoria	Soglia non prevista	2C
Trombocitopenia autoimmune con emorragia maggiore e/o pericolosa (endocraniche, endoculari, intestinali, ecc.)	Soglia non prevista	2C
Porpora post trasfusionale con emorragie gravi in attesa della risposta alle IVIG	Soglia non prevista	2C

** Grado di Raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio (Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati – Edizioni SIMTI 2008)

2.2.4 INDICAZIONI INAPPROPRIATE

Le trasfusioni piastriniche a scopo preventivo **NON SONO INDICATE** nelle seguenti circostanze

- Porpora trombotica trombocitopenica ed altre microangiopatie trombotiche quali la sindrome emolitico uremica e la sindrome HELLP salvo in presenza di emorragia che pone a rischio la vita
- Trombocitopena da Eparina salvo in presenza di emorragia che pone a rischio la vita
- Trombocitopenia autoimmune (ITP) salvo in presenza di emorragia che pone a rischio la vita
- CID Cronica salvo in presenza di emorragia
- Profilassi durante la circolazione extracorporea
- Profilassi durante la trasfusione massiva
- Porpora post trasfusionale salvo in presenza di emorragia che pone a rischio la vita

2.3 CRITERI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA TRASFUSIONALE

I *triggers* trasfusionali approvati dal COBUS per la valutazione della appropriatezza della richiesta trasfusionale e riportati sulla stessa sono:

P01 - PLT < 10000 / μ L

P02 - PLT 10000 – 20000 in presenza di :

- sanguinamento
- febbre o infezione
- chemioterapia
- conteggio piastrinico rapidamente decrescente

P03 - PLT 20000 – 50000 in presenza di:

- sanguinamento
- procedure invasive

P04 - PLT 50000– 100.000

- Interventi di Cardiocirurgia, Neurochirurgia, Oculistica, ORL, procedure a cielo coperto, campi operatori altamente vascolarizzati

Il campo 'altro specificare' P99 deve essere utilizzato per segnalare condizioni particolari non codificate, quali ad esempio le piastrinopatie, l'assunzione di farmaci antiaggreganti. Sarà cura del medico trasfusionista concordare la strategia trasfusionale più appropriata.

2.4 DOSI TERAPEUTICHE E MODALITA' DI UTILIZZO

Una dose terapeutica standard di piastrine è la dose che, in assenza di perdite, di aumentato consumo o di inibitori dell'aggregazione permette di raggiungere una adeguata emostasi piastrinica.

Una **dose standard** per terapia trasfusionale piastrinica è pari a:

6×10^{10} per 10 Kg di peso corporeo (=1 Concentrato Piastrinico ogni 50-60 Kg)

Ricordiamo che i concentrati piastrinici da aferesi o da buffy coat contengono ciascuno una quantità di piastrine $\geq 2.5 \times 10^{11}$ /Unità.

Per quanto riguarda le modalità ed i dispositivi utilizzati per la trasfusione di piastrine questi non differiscono sostanzialmente a quelli descritti per le emazie concentrate con le seguenti peculiarità:

- le piastrine vengono conservate a temperatura ambiente, **per nessun motivo quindi devono essere messe in frigorifero;**
- avendo meno effetti sul sistema circolatorio e salvo diverse indicazioni le piastrine possono essere trasfuse in 20-30 minuti, avendo cura sempre di iniziare a goccia lenta;
- le piastrine sono già leucodeplete per cui vengono fornite solo con l'apposito apparato di infusione con filtro per macro aggregati.

2.5 MONITORAGGIO DELL EFFICACIA TERAPEUTICA

L'esecuzione di una conta piastrinica dopo 1 ora e dopo 24 dalla trasfusione ore permette, attraverso il calcolo dell'indice di incremento corretto I.C. (vedi riquadro) di diagnosticare nel paziente trasfuso una eventuale refrattarietà per cause immunologiche (inefficacia a 1 ora) da un eventuale consumo patologico (inefficacia a 24 ore) (GDR Linee Guida SIMTI 2008, 1C+).

$$\text{Incremento Corretto (I.C.)} = \frac{\text{Incremento Osservato (PLT/\mu L) x Superficie Corporea (m^2)}}{\text{N° PLT trasfuse (x10^{11})}}$$

VALUTAZIONE TRASFUSIONE	I.C. (alla 1° ora)	I.C. (alla 20-24° ora)
EFFICACE	>7.500	>4.500
PARZIALMENTE EFFICACE	5.000-7.500	
INEFFICACE	<5.000	

2.6 CONSIDERAZIONI TERAPEUTICHE SPECIFICHE

- Nella donna in età fertile di gruppo Rh negativo in caso di trasfusione di aferesi piastriniche da donatore Rh positivo è opportuno somministrare 1 fiala di immunoglobuline anti D ricordando che tale profilassi fornisce copertura per le successive 6 settimane o comunque per altre 5 aferesi piastriniche Rh incompatibili. Questa precauzione è data dal fatto che è impossibile escludere la presenza nel preparato piastrinico di una quantità di emazie capace di immunizzare la ricevente per l'Rh.
- Nei **neonati** le soglie decisionale (triggers) per la trasfusione piastrinica sono diversi e sostanzialmente più elevate per l'aumentato rischio di emorragia cerebrale, per questo si rimanda al capitolo dedicato alle indicazioni in neonatologia.
- Una trombocitopenia da emodiluzione è comune nella **trasfusione massiva** e si manifesta con microsanginamenti o inaspettate emorragie maggiori.
In generale, dopo aver rimpiazzato una volta e mezzo del volume sanguigno la conta piastrinica scende raramente al disotto delle 100.000 piastrine/ μ L (partendo da un valore normale), mentre dopo aver infuso 2 volumi di sangue può precipitare al di sotto delle 50.000/ μ L. E' pertanto necessario monitorare la conta piastrinica e prevedere la possibilità di infondere 1-2 concentrati piastrinici da pool o da aferesi nei pazienti con una conta < di 50.000 μ L e < di 100.000 μ L nei pazienti con gravi traumi multipli ad alta energia che sanguinano massivamente e/o che hanno un interessamento del sistema nervoso centrale.

2.7 TRATTAMENTI DI SECONDO LIVELLO: IRRADIAZIONE - LAVAGGIO

I concentrati piastrinici distribuiti dal SIMT di Trieste sono già leucodepleti nella fase di preparazione, i trattamenti di secondo livello si limitano pertanto all'irradiazione ed al lavaggio.

Le indicazioni all'irradiazione ed al lavaggio delle piastrine sono identici a quelle già descritte per la trasfusione di emazie e pertanto e descritte dettagliatamente nei paragrafi **1.5.2 e 1.5.3**.

E' opportuno segnalare che la procedura di lavaggio delle piastrine comporta un sostanziale rischio di perdita di efficacia emostatica delle stesse. E' quindi importante limitare questa lavorazione ai rari casi previsti.

2.8 REFRATTARIETÀ ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

Si definisce un paziente come refrattario quando non presenta recuperi soddisfacenti di piastrine dopo ripetute trasfusioni piastriniche. Le cause di refrattarietà sono non-immunologiche oppure immunologiche e tra queste ultime, la più importante è l'alloimmunizzazione contro gli antigeni HLA.

Quando un paziente è refrattario alla trasfusione piastrinica e non sono presenti fattori detrimentalmente non-immunologici (sepsi, DIC, splenomegalia), occorre trasfondere il paziente con concentrati piastrinici freschi AB0 identici. Se anche in questo caso vi è un mancato incremento, occorre considerare le cause immunologiche e quindi effettuare una ricerca e identificazione di anticorpi anti-HLA e la tipizzazione HLA di classe I del paziente. Se la ricerca anticorpi anti-HLA è negativa, si procede alla ricerca di anticorpi anti-HPA. Nel caso in cui si siano identificati uno o più anticorpi, il paziente andrebbe trasfuso con piastrine compatibili (per antigeni HLA e/o piastrino specifici) e deve quindi esserne valutata l'efficacia clinica.

Nel caso in cui il paziente con refrattarietà immunologica pur ricevendo piastrine selezionate appositamente non mostra incrementi soddisfacenti, è ragionevolmente indicata la trasfusione con concentrati random solo in caso di episodi emorragici.

2.9 COMPLICANZE ED EFFETTI INDESIDERATI

Per la trattazione delle complicanze si rimanda al capitolo 5 del manuale delle procedure trasfusionali.

3. LA TRASFUSIONE DEL PLASMA

3.1 PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotto	Caratteristiche	Indicazioni	Disponibilità
Plasma fresco congelato (FFP) da Plasmaferesi (600mL)	<p>Il plasma viene congelato entro 6 ore dal prelievo con un abbattitore termico a -30°C per preservare l'attività dei fattori V e VIII e quindi conservato nelle emoteche. Viene scongelato in 45 minuti.</p> <p>RBC< 6x10⁹/L WBC<0,1x10⁹/L PLT<50x10⁹/L Proteine>50g/L Normali livelli di Albumina e Fattori della coagulazione FVIII>70%</p>	<p>Emorragia in atto o preparazione ad intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico in presenza di carenze congenita o acquisita di fattori della coagulazione. TAB 3.2</p>	<p>45' in urgenza</p>
Plasma fresco congelato (FFP) da aferesi multicomponent (300 mL)			
Plasma fresco congelato (FFP) da sangue intero (250 mL)			
Plasma trattato con solventi/detergenti (SDP) (Octaplas) (200 mL)	<p>Ogni unità è una parte di un pool di 500-1600 singole donazioni; il trattamento con il solvente TNBP ed il detergente Triton X-100 elimina i virus dotati di envelope lipidico (HIV, HCV, HBV); data la preparazione da pool il rischio teorico di trasmissione della vCJD/CJD è sensibilmente più alto del plasma da singolo donatore.</p>	<p>Solo per casi selezionati dopo consulenza del Medico Trasfusionista</p>	<p>disponibile solo con richiesta motivata e prenotazione (15 giorni)</p>

3.2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione*
Paziente critico anche in assenza di emorragia conclamata e/o documentata coagulopatia	Circolazione extracorporea protratta, shock emorragico in atto, shock settico, epatite fulminante.	1C+
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza di più fattori della coagulazione che hanno determinato l'alterazione di PT e/o PTT (con ratio > 1,5) senza possibilità di terapie alternative: <ul style="list-style-type: none"> • Trasfusione massiva: trasfusione di 1 o più volumi di sangue nelle 24 ore (es.: 10 Unità di emazie in un uomo adulto di 70 kg). • Epatopatia cronica 	1C+ a)1C+/ b)2C
	Coagulazione intravascolare disseminata (DIC)	1C+
	Carenza congenita o acquisita di singoli fattori della coagulazione quando situazioni di emergenza non consentano una precisa diagnosi di laboratorio o quando non sia disponibile il concentrato dello specifico fattore.	2C
	Sovradosaggio di anticoagulanti dicumarolici (seconda scelta dopo i concentrati di complesso protrombinico).	1C+
	Carenza congenita del fattore V severa (< 5%).	2C
	Carenza congenita di Fattore XI severa (< 15%) e moderata con tendenza al sanguinamento).	2C
	Carenza congenita di Fattore XIII (< %).	2C
Microangiopatie (plasma exchange)	Porpora trombotica trombocitopenica (TTP) Sindrome emolitica uremica (HUS) (adulto) Sindrome HELLP	1A
Malattia emorragica del neonato	Vedi linee guida trasfusione pediatrica	
Ricostituzione di sangue intero per exanguinotrasfusione		2C

* Grado di Raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio (Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati – Edizioni SIMTI 2008)

3.3 CRITERI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA TRASFUSIONALE

I *triggers* trasfusionali approvati dal COBUS per la valutazione dell'appropriatezza della richiesta trasfusionale di plasma e riportati sulla stessa sono:

- F01 – pazienti con INR o aPTT ratio > 1.5
- F02 – Coagulopatia congenita con emorragia in atto non trattabile con fattore specifico
- F03 – fase acuta di DIC
- F04 – microangiopatia trombotica
- F06 – iperdosaggio anticoagulanti orali con emorragie gravi non trattabili con Vitamina K
- F07 – perdita ematica > 70%

Il campo 'altro specificare' F99 deve essere utilizzato per segnalare condizioni particolari non codificate.

3.4 CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI

3.4.1 CONTROINDICAZIONI

Carenza congenita di IgA, documentata intolleranza (reazioni allergiche severe verso il plasma o i suoi derivati)

3.4.2 COMPATIBILITÀ ABO

Gruppo sanguigno del Paziente	Gruppo sanguigno del Plasma compatibile
A	A o AB
B	B o AB
AB	AB
0	0, A, B o AB

3.5 DOSI TERAPEUTICHE

Il dosaggio standard del plasma è compreso tra 10 e 15 ml/kg. Tale dose dovrà essere aumentata nel caso di sanguinamento massivo a 15-20 mL/kg.

3.6 COMPLICANZE ED EFFETTI INDESIDERATI

Per la trattazione delle complicanze si rimanda al capitolo 5 del manuale delle procedure trasfusionali. Per il plasma è utile segnalare che nonostante il fatto che nelle unità di plasma siano presenti anche dopo lo scongelamento un certo numero di Globuli bianchi e che alcuni studi abbiano dimostrato la capacità di risposta immunologica di queste cellule, NON esistono in letteratura casi documentati in cui il plasma trasfuso abbia causato una Graft-versus-host-disease post trasfusionale (TA-GVHD): pertanto il Plasma **NON VIENE IRRADIATO.**

4. PASMADERIVATI EMOSTATICI, FATTORI RICOMBINANTI E FARMACI UTILIZZATI IN PATOLOGIA DELL'EMOSTASI

4.A. CONCENTRATI DI FATTORI PLASMADERIVATI

4.1 CONCENTRATI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO (PCC)

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotto	Caratteristiche	Disponibilità
Uman Complex D.I. (Kedrion), Prothromplex Tim 3 (Baxter). Flaconi da 200 e 500 U (Titolazione del Fattore IX)	Uman Complex D.I. (Kedrion): prodotto dal sovranatante del crioprecipitato di plasma umano sottoposto a diversi processi di inattivazione virale	Immediata in urgenza

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
a) Emorragia in atto.	Sovradosaggio di anticoagulanti dicumarolici.	2B
b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza congenita o acquisita di Fattore II (<10%)	2C+
	Carenza congenita o acquisita di Fattore X (<10%)	2C+
Emorragia con pericolo di vita in atto.	Carenza di Vitamina K (anche neonati e bambini)	2C

Controindicazioni: DIC, Trombocitopenia indotta da eparina tipo II

POSOLOGIA: EV 20-40 U/kg

4.2 CONCENTRATI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO (APCC)

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotto	Caratteristiche	Disponibilità
FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) Tim 3 (Baxter – Immuno). Flaconi da 500 e 1000 U.	Viene prodotto dal surnatante del crioprecipitato di plasma umano, sottoposto ad un processo di attivazione controllata. Dopo alcune fasi successive di purificazione ed inattivazione virale.	Su ordinazione

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza congenita o acquisita del F VIII (Emofilia A) con presenza di inibitore del F VIII.	1A

POSOLOGIA: 100 U/kg x 2/die

4.3 CONCENTRATI DI FATTORE VIII/VWF

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotto	Caratteristiche	Disponibilità
Emoclot D.I. (Kedrion), Haemate P (CSL Behring), Fanhdi (Grifols), Alphanate (Alpha Therapeutics), Immunate Stim Plus (Baxter), Beriate P (CSL Behring). E' disponibile in flaconi da 100, 250, 500, 1000 e 3000 U (Titolazione del FVIII). La concentrazione di Fattore von Willebrand varia da lotto a lotto e deve essere richiesta alla ditta produttrice prima di iniziare la terapia.	Emoclot D.I. (Kedrion). I concentrati derivano da pool di plasma umano. Sottoposto a diverse procedure di attivazione virale.	Immediata in urgenza

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Profilassi delle emorragie	Carenza congenita del F VIII (emofilia A) grave: FVIII<1%	1A (bambini, adolescenti), 2C+ (adulti)
a) Emorragia in atto.	Carenza congenita o acquisita del Fattore VIII (Emofilia A). Malattia di von Willebrand.	1C+
b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.		1C

POSOLOGIA: EV; profilassi primaria : 20-30 UI/kg 3 volte a settimana; terapia on demand: 40-100 U/kg ogni 12h

4.4 CONCENTRATI DI FATTORE IX

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Aimafix D.I. (Kedrion), Immuline stim plus (Baxter-Immuno), Alphanine SD/VF (Grifols), Mononine (Centeon). Flaconi da 200, 500 e 800 U.	Aimafix D.I. (Kedrion): il surnatante del crioprecipitato di plasma umano viene sottoposto a successive e ripetute fasi di purificazione filtrazione ed in attivazione virale	Su ordinazione

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Profilassi delle emorragie	Carenza congenita del FIX (emofilia B) grave: FVIII<1%	1A (bambini, adolescenti), 2C+ (adulti)
a) Emorragia in atto.	Carenza congenita o acquisita del Fattore IX (Emofilia B).	1C+
b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.		

POSOLOGIA: profilassi primaria: 30-40 UI/kg per 2 volte a settimana; terapia on demand: 40-100 U/kg ogni 12h

4.5 CONCENTRATI DI FATTORE VII

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Provertin-Um. Tim 3 (Baxter-Immuno). Flaconi da 500 U	Il preparato deriva dal surnatante del crioprecipitato sottoposto a procedure di purificazione e concentrazione del Fattore VII e successiva inattivazione virale	Su ordinazione

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Profilassi delle emorragie (su base individuale)	Carenza congenita del FVII severa	1B
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza congenita o acquisita del FattoreVII.	1C+

POSOLOGIA: 30-40 U/kg ogni 12h

4.6 CONCENTRATI DI FIBRINOGENO

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Fibrinogeno Um. Tim 3 (Baxter-Immuno). Flaconi da 1 g	Ottenuto dal surnatante del crioprecipitato da plasma umano sottoposto ad inattivazione virale	Su ordinazione

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Ipo/afibrinogenemia (<1g/dL) e Disfibrinogenemia congenita con tendenza all'emorragia	1C+
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenze acquisite di Fibrinogeno (<1g/dL) epatopatia leucemia acuta terapia con asparaginasi complicanze ostetriche	2C+

POSOLOGIA: dose fibrinogeno (g) = incremento desiderato (g/L) × volume plasmatico (L) (≈ 40 mL/kg)

4.B. FATTORI DELLA COAGULAZIONE RICOMBINANTI

4.7 FATTORE VIII RICOMBINANTE

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Helixate (Centeon), Kogenate (Bayer), Recombinate (Baxter), Refacto (Genetics Institute-Wyeth Lederle). Flaconi da 250, 500 e 1000 U.	Helixate (Centeon): fattore VIII ricombinante prodotto in vitro da colture cellulari, purificato stabilizzato da albumina umana pastorizzata, sottoposto ad un blando trattamento virucidico mediante riscaldamento a 40 °C per 8 ore. Il preparato risulta privo di fattore von Willebrand.	Su ordinazione

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Profilassi primaria delle emorragie	Carenza congenita del F VIII (emofilia A) grave: FVIII<1%	1A (bambini, adolescenti), 2C+ (adulti)
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza congenita o acquisita del Fattore VIII (Emofilia A).	1C+

POSOLOGIA: profilassi primaria : 20-30 UI/kg 3 volte a settimana; terapia on demand: 40-100 U/kg ogni 12h

4.8 FATTORE IX RICOMBINANTE

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Benefix (Genetics Institute-Baxter). Fl. 500 U	. Il FIX ricombinante prodotto in vitro da colture cellulari ,purificato, nanofiltrato con aggiunta di albumina.	Disponibile

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Profilassi primaria delle emorragie	Carenza congenita del F IX (emofilia B) grave: FIX<1%	1A (bambini, adolescenti), 2C+ (adulti)
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza congenita o acquisita del Fattore IX (Emofilia B).	1C+

POSOLOGIA: profilassi primaria: 30-40 UI/kg per 2 volte a settimana; terapia on demand: 40-100 U/kg ogni 12h

4.9 FATTORE VII ATTIVATO

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Novoseven (Novo Nordisk), flaconi da 1, 2, 5 mg	Il fattore VII prodotto da una linea cellulare purificato, attivato, sottoposto ad inattivazione virale	Disponibile

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Profilassi delle emorragie (su base individuale)	Carenza congenita del FVII severa	1C+
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza congenita del FVII Emofilia congenita o acquisita (carenza FVIII o FIX) con inibitore del FVIII e IX. Tromboastenia di Glanzmann con refrattarietà alla trasfusione piastrinica.	1C+

Precondizioni alla somministrazione: Fibrinogeno > 1g/L, PLT>50000x10⁹/L, pH>7,2

POSOLOGIA: 30-40 U/kg ogni 12 ore; EV bolo 90µg/kg

4.C. PLASMADERIVATI ANTICOAGULANTI

4.10 ANTITROMBINA

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Anbinex (Grifols), Antitrombina III immuno (Baxter), AT III (Kedrion), Atenativ (Kedrion), Kybernin P (ZLB Behring). fl 500-1000 U.	I concentrati di antitrombina umana sono preparati da pool di plasmi seguiti da ulteriori processi di purificazione.	Disponibile

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Per ottimizzare la terapia eparinica	Circolazione extracorporea Durante il passaggio tra terapia eparinica ed anticoagulanti orali nelle trombosi ricorrenti.	2C+
Profilassi e terapia della TVP/EP limitatamente alla fase perinatale, perioperatoria, periparto.	Difetto congenito e acquisito di Antitrombina	2C+

POSOLOGIA: EV; 1 U AT/kg aumenta l'attività di 1-2%

4.11 PROTEINA C

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Ceprothin (Baxter) fl da 500 e 1000 U	La Proteina C è ottenuta da pool di plasma privo di crioprecipitato ed è stata sottoposta a trattamenti di inattivazione virale	Su ordinazione

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva a rischio trombotico	Difetto congenito di Proteina C	1C
All'inizio della terapia con anticoagulanti dicumarolici		
Terapia della Porpora fulminante e necrosi cutanea indotta dalla cumarina		

POSOLOGIA: EV 60-80 U/kg iniziali, mantenimento PC al 100%

4.D. ANTICOAGULANTI RICOMBINANTI

4.12 PROTEINA C ATTIVATA (DROTRECOGIN ALFA ATTIVATO)

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Xigris (Eli Lilly) fl 5 e 20 mg	prodotto da colture cellulari, purificato ed attivato per mezzo della trombina.	Su ordinazione

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Sepsi severa	APACHE II score ≥ 25	1B

POSOLOGIA: EV 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ infusione continua per 96 h

CONTROINDICAZIONI: età < 17 anni, emorragie in atto

4.E. FARMACI PROCOAGULANTI

4.13 DESMOPRESSINA (DDAVP, DESAMINO-8-D-ARGININA VASOPRESSINA)

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Emosint (Sclavo), Minirin, (Ferring) fiale da 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Minirin, (Ferring): analogo dell'ormone antidiuretico vasopressina, determina un aumento transitorio dei livelli plasmatici del FVIII e del vWF per mobilizzazione dai siti di deposito intracellulari piastrinici ed endoteliali	Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza congenita o acquisita del Fattore VIII (Emofilia A) lieve (FVIII = 6-30%) o moderata (FVIII = 1-5%) Malattia di von Willebrand (Tipo 1, Tipo2a).	B IIa

POSOLOGIA: EV 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 100 mL SF in 20-30 minuti; verificare mediante il dosaggio plasmatico del FVIII/vWF dopo un'ora dall'inizio della somministrazione in caso di somministrazioni ripetute (tachifilassi)

Controindicazioni: Malattia di von Willebrand Tipo2b, età<4anni

4.14 ANTIFIBRINOLITICI

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Acido Tranexamico: Ugurol (Rottaphaem) fl 500 mg/5 mL, Acido Tranexamico (Bioindustria), Quixil (Omrix), Tranex (Malesci) Acido ε-aminocaproico: Caprolisin fl 2-4 g	L'acido tranexamico è un agente antifibrinolitico che inibisce competitivamente l'attivazione del plasminogeno a plasmina.	Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Carenza di inibitori della plasmina	
a) Emorragia in atto. b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	Supporto ad altri prodotti emostatici in diverse coagulopatie (Emofilia ecc.)	B IIa

POSOLOGIA: Acido Tranexamico: EV 10 mg/kg x 3/die; per OS 25 mg/kg x 3/die
Acido ε-aminocaproico: EV 50 a 60 mg/kg ogni 4 h

CONTROINDICAZIONI: gravidanza, emorragia delle vie urinarie superiori, emorragia subaracnoidea.

4.15 SALI DI PROTAMINA (SOLFATO, CLORIDRATO)

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Protamina ICN (Valeant) fl 50mg/5mL		Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche	Grado di raccomandazione
Antidoto al sovradosaggio di eparina		

POSOLOGIA: EV 1mL di Protamina ICN neutralizza 1000 U di eparina

4.16 VITAMINA K

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Konakion 1 fl = 10mg/1mL	Partecipa come costituente di un sistema enzimatico alla formazione, nel fegato di fattori della coagulazione II (protrombina) VII, IX e X, PC, PS.	Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche
Rischio di emorragie Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura	iperdosaggio di anticoagulanti dicumarolici (INR>6)

invasiva ad alto rischio emorragico.	
Emorragia in atto.	iperdosaggio di anticoagulanti dicumarolici
a) Emorragia in atto.	Riduzione dei Fattori Vitamina K dipendenti (FII, FVII, FIX, FX) in malassorbimento/malnutrizione
b) Preparazione di intervento chirurgico o altra procedura invasiva ad alto rischio emorragico.	

CONTROINDICAZIONI: ipersensibilità

PRECAUZIONI: preparato fotosensibile, somministrazione EV lenta

POSOLOGIA: EV 0,20 mg/kg; 10 mg in 100 mL in 30' (max 10 mg per dose, max 20 mg complessivamente): discesa INR in 5 h. – OS neonati 1 mg/kg, adulti 5-10 mg

4.F FARMACI ANTICOAGULANTI

4.17 EPARINA NON FRAZIONATA-UHF

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
fl 5000 U/1mL – fl 25000 U/5mL	Inibisce l'attivazione del fattore X (attività antitromboplastinica) e la trasformazione della protrombina a trombina. Inibisce la trombina (effetto mediato dall' antitrombina).	Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche
Profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP)	
Terapia della TVP e EP	
Anticoagulazione nella circolazione extracorporea	Cardiochirurgia, dialisi, aferesi

CONTROINDICAZIONI: emorragie, trombocitopenie

PRECAUZIONI: monitoraggio aPTT, Emocromo; se HIT passare a Lepirudina

POSOLOGIA: bolo EV 60 U/kg (max 4000 U) – mantenimento EV 12 U/kg/h (max 1000 U/h; 25.000 U in 250mL SF: 10mL/h=1000 U/h) –

4.18 EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE-LMWH

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
enoxaparina (Clexane, Trombenox), dalteparina (Fragmin), nadroparina (Fraxiparin) Clexane fl da 6000, 8000, 10000 u.	Inibisce l'attivazione del fattore X (attività antitromboplastinica) e la trasformazione della protrombina a trombina.	Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI:

Indicazioni
profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP)
terapia della TVP e EP

PRECAUZIONI: monitoraggio Emocromo e dosaggio Fattore Xa (non disponibile perché raramente necessario)

POSOLOGIA: EP SC 100 U (1mg)/kg/12h – Profilassi TVP SC 2000 U/24h, 4000 U/24h in Pazienti ad alto rischio ed in chirurgia ortopedica.

CONTROINDICAZIONI: emorragie, trombocitopenie

4.19 LEPIRUDINA

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Refludan (Pharmion Ltd) flc 50 mg	E' un prodotto DNA ricombinante derivato da cellule di lievito. Lepirudina è un inibitore altamente specifico della trombina. Il suo meccanismo di azione è indipendente dall'antitrombina	Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche
profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) terapia della TVP e EP	Trombocitopenia indotta da eparina (HIT) tipo II

PRECAUZIONI: monitoraggio aPTT, creatinina (se insufficienza renale)

POSOLOGIA: bolo EV 0,4 mg/kg in 15-20" – mantenimento EV 0,15 mg/kg/h in SF (aPTT 1,5-2,5)

4.20 WARFARIN

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Coumadin cp 5 mg	Gli anticoagulanti cumarinici agiscono inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, che comprendono i Fattori II, VII, IX e X e le proteine C e S.	Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche
Profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP)	
Profilassi tromboembolia arteriosa	Fibrillazione striale cronica di recente insorgenza da sottoporre a cardioversione Protesi valvolari Trombosi murale intracardiaca Infarto miocardio Reinfarto

POSOLOGIA: OS in base all'INR

CONTROINDICAZIONI: gravidanza

4.21 ACENOCUMAROLO

PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotti	Caratteristiche	Disponibilità
Sintrom cp 1 o 4 mg	Gli anticoagulanti cumarinici agiscono inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, che comprendono i Fattori II, VII, IX e X e le proteine C e S.	Disponibile presso la farmacia

INDICAZIONI:

Indicazioni	Condizioni cliniche
Profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP)	
Profilassi tromboembolia arteriosa	Fibrillazione striale cronica di recente insorgenza da sottoporre a cardioversione Protesi valvolari Trombosi murale intracardiaca Infarto miocardio Reinfarto

POSOLOGIA: OS in base all'INR

CONTROINDICAZIONI: gravidanza

4.22 TROMBOLITICI

Vedere linee guida della Cardiologia.

5. PLASMADERIVATI NON EMOSTATICI

5.1 PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotto	Caratteristiche	Indicazioni	Disponibilità
1. SOLUZIONI DI ALBUMINA	Albumina umana al 20%	1) Eventi acuti in cui è necessaria l'espansione di volume e il mantenimento della portata cardiaca; 2) Situazioni croniche a bassa albuminemia. Vedi paragrafo dedicato	Fiale ev 50 ml. <i>NOTA AIFA 15: la prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di Strutture Specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:</i> 1) Dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica; 2) Grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (per es., intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a trattamento diuretico appropriato, specie se associata a ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia. DISTRIBUZIONE A CARICO DELLA FARMACIA AZIENDALE http://www.aouts.sanita.fvg.it/pls/aoutsdoc/docs/F17898/Istruzioni+Modello+albumina.pdf CON COMPILAZIONE DI APPOSITO MODULO http://www.aouts.sanita.fvg.it/pls/aoutsdoc/docs/F17324/modello+albumina+Rev+1.pdf
2. IMMUNOGLOBULINE PER VIA ENDOVENOSA fiale da 5g/100ml	Immunoglobuline umane aspecifiche ottenute da pool di plasmi di donatori	Per terapia sostitutiva e nei casi in cui è richiesto un effetto modulatore Vedi paragrafo dedicato	<ul style="list-style-type: none"> • IG VENA N (immunoglobuline umane aspecifiche) fiale da 5 e 10 g con relazione clinica • PENTAGLOBIN (immunoglobuline umane ad alto titolo di classe Ig M) fiale ev da 100 ml DISTRIBUZIONE A CARICO DELLA FARMACIA AZIENDALE
3. IMMUNOGLOBULINE UMANE SPECIFICHE	Immunoglobuline umane specifiche ottenute da pool di plasmi di donatori	Terapia e profilassi di malattie infettive e dell'immunizzazione anti RhD.	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobulina umana antirabbica: BERIRAB fiale da 2 e 5 ml; • Immunoglobulina umana antitetanica: TETANUS GAMMA siringa da 250 u.i. im; • Immunoglobulina umana antiepatite B: NEOEPHATECT fiale da 500 u.i. ev; • Immunoglobulina umana anti D: RHOPHYLAC fiale da 300 µg im DISTRIBUZIONE A CARICO DELLA FARMACIA AZIENDALE

5.2 SOLUZIONI DI ALBUMINA

L'albumina è la proteina a più alta concentrazione nel plasma ed è il principale fattore responsabile del mantenimento della pressione colloidosmotica. La somministrazione di albumina è pertanto da prendere in considerazione nei casi in cui sia necessaria una normalizzazione o un aumento della pressione colloidosmotica. Tale effetto può essere raggiunto anche somministrando soluzioni di colloidi sintetici. La Letteratura non esprime consenso unanime nell'individuare le indicazioni, tuttavia sono rilevate situazioni cliniche in cui i livelli di raccomandazione e i gradi di evidenza sono maggiori.

In condizioni normali, decubito dorsale, la pressione oncotica è 21 ± 2 mmHg. L'attività oncotica è mantenuta a livelli fisiologicamente adeguati se la pressione è > 12 mmHg (50% della norma).

L'attività oncotica minima dovrebbe corrispondere a 20 g/l di albumina (circa 35 g/l di proteine totali).

Emivita media:

albumina endogena circa 21 giorni in assenza di sindrome protido-disperdente;

albumina trasfusa 12-16 ore.

In commercio esistono diverse soluzioni di albumina:

al 5% isoncotiche al plasma;

al 20% e 25% iperoncotiche.

Tutte le preparazioni contengono 130-160 mEq Na/l. Nessuna soluzione contiene anticorpi o fattori della coagulazione.

L'albumina si estrae industrialmente dal plasma di donatori ottenuto sia da sangue separato prima della scadenza, sia da aferesi. È composta per il 96% da albumina e per il 4% da globulina e altre proteine. Viene ricavata con il metodo del frazionamento a freddo con alcool: il prodotto finale viene sterilizzato per filtrazione e quindi riscaldato per 10 ore a 59,5-60,5°C per inattivare eventuali virus contaminanti. Prima della distribuzione, il preparato viene mantenuto per almeno 2 settimane a 30-32°C e successivamente esaminato per verificare l'eventuale crescita di batteri.

5.2.1 RAZIONALE E INDICAZIONI

L'albumina viene spesso impiegata in due gruppi di condizioni cliniche, in alcune delle quali con motivazioni fisiopatologiche multiple:

Condizioni acute in cui è necessaria l'espansione di volume e il mantenimento della portata cardiaca;

Condizioni croniche a bassa albuminemia.

UTILIZZO APPROPRIATO		Livello di raccomandazione e grado di evidenza
Paracentesi evacuativa superiore a 5 litri	6-8 g di albumina ogni litro di liquido estratto con volumi di liquido	1C+
Plasmaferesi terapeutica	Come liquido di rimpiazzo (albumina al 5%), eventualmente in associazione con plasma expander, salvo nei casi in cui è indicato il plasma.	2 C+
Peritonite batterica spontanea in cirrosi	Con albuminemia < 2 g/dl (1,5 g/kg di peso corporeo il primo giorno e 1 g/kg di peso corporeo il terzo giorno).	1C+

UTILIZZO APPROPRIATO	OCCASIONALMENTE	Limitato alle seguenti condizioni:	Livello di raccomandazione e grado di evidenza
Ustione grave ($> 30\%$ superficie corporea e albuminemia < 2 g/dl)		Non raccomandata nelle prime 24 ore dall'evento quando sono preferibili le soluzioni cristalloidi	2C+
Cirrosi epatica con ascite refrattaria		Con albuminemia < 2 g/dl se non responsiva di terapia diuretica	2C
Interventi di cardiocirurgia		Trattamento di terza scelta dopo cristalloidi e colloidi non proteici.	2C+

Cont.

Shock emorragico	Sono di prima scelta le soluzioni cristalloidi, di seconda scelta le soluzioni colloidali non proteiche ad eccezione dei casi in cui è richiesta restrizione di sodio o con documentata sensibilizzazione ai colloidali non proteici	1A
Intervento chirurgico maggiore	Con albuminemia < 2 g/dl dopo normalizzazione della volemia	2C+
Enteropatia protidodisperdente	Con albuminemia < 2 g/dl e diarrea > 2 l/die	2C
Insufficienza epatica acuta/sindrome epatorenale	Con albuminemia < 2 g/dl per legare l'eccesso di bilirubina e sostenere la pressione oncotica	2B
Sindrome nefrosica	In fase acuta o scompensata resistente alla terapia diuretica e albuminemia < 2g/dl	2C
Trapianto d'organo	Nel post-operatorio del trapianto di fegato con albuminemia < 2 g/dl e Ht > 30% per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico	1C
Iповolemia in gravidanza	Ipoalbuminemia severa < 2 g/dl nei primi mesi di gestazione	2C

Non è utile, e quindi non si deve somministrare albumina:

- per scopi nutritivi;
- per favorire la cicatrizzazione delle ferite;
- nelle forme croniche di ipoalbuminemia (con albuminemia > 2 g/dl).

5.2.2 DOSAGGIO

La dose necessaria viene calcolata applicando la seguente formula:

$dose (g) = [albuminemia\ desiderata (g/dl) - albuminemia\ attuale (g/dl)] \times volume\ plasmatico (0,8\ dl/Kg).$

5.2.3 EFFETTI INDESIDERATI

Reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetti sul respiro e sulla frequenza cardiaca.

L'incidenza di reazioni anafilattiche è del 0,099%, ma frequenti in pazienti con deficit di IgA che abbiano sviluppato anticorpi anti IgA.

L'infusione rapida (20-50 ml/minuto) può produrre una rapida caduta della pressione arteriosa media, fino al collasso.

5.2.4 CONTROINDICAZIONI

La sola controindicazione specifica riguarda l'allergia verso l'albumina umana (o verso componenti specifici).

Data la capacità di aumentare il volume intravascolare, l'infusione di albumina è controindicata in ogni condizione di sovraccarico circolatorio. L'impiego dell'albumina dev'essere, quindi, cauto nel paziente cardiopatico.

Come per tutti i plasma expanders anche la somministrazione di albumina è controindicata nelle seguenti situazioni cliniche:

- Scompenso cardiaco congestizio;
- Edema polmonare;
- Coagulazione dovuta a diluizione.

5.3 IMMUNOGLOBULINE PER VIA ENDOVENOSA

5.3.1 RAZIONALE E INDICAZIONI

Le preparazioni di IVIG attualmente in commercio contengono molecole immunoglobuliniche strutturalmente e funzionalmente intatte e aventi normale emivita e proporzione di sottoclassi. Contengono oltre il 95% di IgG monomeriche (rappresentate da tutte e 4 le sottoclassi nel rapporto presente nel plasma normale e con caratteristiche di struttura e funzionalità uguali a quelle degli Ab nativi) e piccole quantità di dimeri, di IgA e di IgM. Non contengono immunocomplessi ad alto peso molecolare, né contaminanti quali peptidi vasomotori, endotossine o agenti infettivi (virus in particolare). Il picco del livello sierico delle immunoglobuline, misurabile immediatamente dopo la somministrazione e.v., correla con la dose. Una dose di 100 mg/Kg di peso corporeo da un incremento medio di circa 200 mg/dL.

Il livello delle immunoglobuline seriche decresce rapidamente dopo l'infusione. Alla 24esima ora il livello è pari a circa il 70-80% del picco iniziale e decresce fino a circa il 50% alla 72esima ora. Poi si osserva un decremento costante, fino al raggiungimento del livello basale, raggiunto intorno al 21esimo-28esimo giorno dopo l'infusione.

Il decremento iniziale del livello delle immunoglobuline è espressione della redistribuzione nel compartimento extravascolare. Altri fattori influenzanti il livello delle immunoglobuline includono il metabolismo delle molecole denaturate e la clearance dei complessi immuni formati dopo l'interazione con l'antigene. Anche il catabolismo delle immunoglobuline è in correlazione con il loro livello sierico.

L'emivita della maggior parte dei preparati di immunoglobuline è di 18-32 giorni, simile a quella delle IgG native. Non vi sono differenze di emivita tra adulti e neonati. Vi è, comunque, una considerevole variabilità individuale, che riflette diversi fattori includenti il livello delle immunoglobuline prima dell'infusione, il picco dopo l'infusione, la presenza di infezioni o ustioni, l'attendibilità del dosaggio delle immunoglobuline e altri fattori.

Le IVIG (immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa), così come tutti gli altri plasmaderivati, vengono preparate utilizzando pool di plasma umano proveniente da non meno di 1000 diversi donatori di sangue negativi per gli esami di legge. Tutto ciò comporta una significativa e voluta diversità idiotipica all'interno del flacone di prodotto finito, che garantisce una alta copertura anticorpale al ricevente. Tipicamente, le IVIG (e anche altre proteine terapeutiche derivate dal plasma) vengono isolate utilizzando il processo di frazionamento di Cohn-Oncley.

Le immunoglobuline sono registrate per un numero limitato di indicazioni, mentre nella pratica clinica vengono utilizzate in maniera più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dai dati di letteratura.

INDICAZIONI CONSOLIDATE	Dosaggio/Durata somministrazione/Note	Livello di raccomandazione e grado di evidenza
Immunodeficienze primitive con severa ipogammaglobulinemia ed infezioni ricorrenti: Immunodeficienza comune variabile Agammaglobulinemia X-recessiva Immunodeficienza grave combinata	400 mg/kg ogni 2-4 settimane per ottenere livelli base di IgG di almeno 4-6 g/l.	1A
Immunodeficienze secondarie con severa ipogammaglobulinemia ed infezioni ricorrenti in: Pazienti non trapiantati sottoposti a chemioterapia o trattati con Rituximab Mieloma e leucemia linfatica cronica Ustioni estese Grandi traumatismi Enteropatie protidodisperdenti Prematurità (peso < 1500 g)	400 mg/kg ogni 3-4 settimane per ottenere livelli base di IgG di almeno 4-6 g/l.	1A
Porpora trombocitopenica autoimmune (ITP e morbo di Werlhof) in pazienti ad alto rischio di sanguinamento o per correggere la conta piastrinica in vista di intervento chirurgico	400 mg/kg/die per 5 giorni o 1000 mg/kg/die per 2 giorni	1A

Cont.

Trapianto di midollo allogenico	400 mg/kg ev ogni 3 settimane: - fino a 3 mesi dopo il trapianto; - fino a 6 mesi dopo il trapianto allo genico o fino a documentata ricostituzione del sistema immunitario; - fino a 8-10 mesi se il graft è T depletato.	2C
Malattia di Kawasaki	2 g/kg (dose unica) o suddivisa in 2-5 giorni in associazione con aspirina	1A
Bambini HIV positivi con AIDS	400 mg/kg ogni 3-4 settimane per profilassi delle infezioni	2C+
Sindrome di Guillain Barrè	400 mg/kg/die per 3-7 giorni	1A
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica	400 mg/kg ogni 4-8 settimane (in alternativa al plasma exchange)	1A

INDICAZIONI RIPORTATE IN LETTERATURA IN CUI L'USO RISULTA OCCASIONALMENTE APPROPRIATO	Dosaggio/Durata somministrazione/Note	Livello di raccomandazione e grado di evidenza
Porpora post-trasfusionale	400 mg/kg/die per 5 giorni nei pazienti gravi in alternativa al plasma exchange	2C
Malattia emolitica neonatale	400 mg/kg/die per 5 giorni come intervento di seconda linea	2C
Anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi	400 mg/kg/die per 5 giorni come intervento di seconda linea	2C
Trombocitopenia neonatale alloimmune	400 mg/kg/die per 5 giorni come intervento di seconda linea	2C
Malattie neurologiche quali: miastenia gravis sclerosi multipla sindrome di Lambert Eaton epilessia intrattabile dell'infanzia neuropatia multifocale motoria.	400 mg/kg/die per 5 giorni come intervento di seconda linea	2A
Aplasia pura della serie rossa	400 mg/kg/mese se documentata infezione da Parvovirus B19	2C
Malattie autoimmuni quali: LES Vasculiti sistemiche ANCA positive Dermatomiosite Polimiosite	400 mg/kg/die per 5 giorni come intervento di seconda linea	2C+
Refrattarietà alla trasfusione piastrinica	400 mg/kg/die per 5 giorni come intervento di seconda linea	2C

5.3.2 DOSAGGIO

Il dosaggio minimo è di 150 mg/Kg, quello standard 400 mg/Kg/die per 4-5 giorni oppure 800-1000 mg/Kg/die per 2-3 giorni. La posologia si attua in base all'indicazione.

5.3.3 EFFETTI INDESIDERATI E REAZIONI AVVERSE

I disturbi che si verificano con maggiore frequenza (nel 10% circa delle infusioni) sono quasi sempre controllabili somministrando, circa un'ora prima dell'infusione, farmaci quali Aspirina o Acetaminofene o Difenidramina o Idrocortisone.

LIEVI O MODERATI (COMUNI)	SEVERI MA RARI	MOLTO RARI
Mialgie Cefalea Nausea e/o perdita di appetito Febbre Malessere Prurito Rash cutaneo Ipotensione o ipertensione Trombosi venosa superficiale	Dolore toracico Senso di oppressione al torace Dispnea Cefalea emicranica Meningite asettica Insufficienza renale acuta	Reazione anafilattica Artrite Trombosi Positività del test di Coombs diretto Crioglobulinemia Neutropenia Alopecia Uveite e vasculite retinica ANCA pos. Alterazioni della funzionalità epatica Ipotermia Insufficienza respiratoria

5.3.4 CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE E RELATIVE

- la somministrazione di Ig ev o im è controindicata nel deficit selettivo di IgA clinicamente rilevante con presenza di anticorpi anti IgA. Questi pazienti possono beneficiare in sicurezza di Ig sotto cute o di Ig ev da donatori IgA privi;
- nella ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia la supplementazione di Ig non è indicata visto la normale produzione di questi bambini di anticorpi dopo vaccinazione;
- la somministrazione simultanea parenterale di immunoglobuline specifiche e di vaccini vivi attenuati (morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla) può inficiare la produzione di anticorpi. Deve essere pertanto rispettato un intervallo minimo di 2 settimane fra la somministrazione di Ig e la vaccinazione.

5.4 IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE

L'utilizzo clinico delle immunoglobuline specifiche riguarda singoli casi di trattamento e/o profilassi di malattie infettive (ad es. tetano, rabbia, epatiti virali).

In ambito ostetrico ed ematologico grande importanza riveste la profilassi dell'immunizzazione anti RhD.

Situazioni cliniche	Preparato	Razionale
Donne Rh negative		
- dopo il parto di un neonato Rh positivo	Anti D Ig im	Profilassi post partum
- durante la gravidanza	Anti D Ig im	Profilassi ante partum
- in caso di aborto, IVG, gravidanza ectopica, amniocentesi, biopsia dei villi coriali o del cordone ombelicale, dopo inversione forzata, dopo rimozione di mola idatiforme, in caso di placenta previa	Anti D Ig im	Profilassi
Trasfusione di emazie Rh incompatibili; trasfusione di granulociti	Anti D Ig ev	Profilassi dell'immunizzazione anti D in riceventi Rh negativi con donatori Rh positivi.
Trasfusione di piastrine Rh positive in donne Rh negative		Da applicarsi in casi individuali per la prevenzione della formazione di anticorpi anti D, specialmente in donne in età fertile. Non applicabile nelle trasfusioni di emergenza.

Per approfondimenti relativi alle condizioni cliniche e ulteriori terapie si rimanda al capitolo della trasfusione ostetrica e pediatrica.

6. EMOCOMPONENTI PER USO TOPICO: indicazioni e modalità d'uso.

6.1 PRODOTTI DISPONIBILI

Prodotto	Caratteristiche	Indicazioni	Disponibilità
1. GEL PIASTRINICO AUTOLOGO	Fattori di crescita di derivazione piastrinica con crioprecipitato e trombina isolati da unità di sangue intero autologo.	<ul style="list-style-type: none"> •Ulcere croniche: il gel piastrinico trova impiego come terapia topica coadiuvante nella rigenerazione tissutale delle ulcere croniche di eziologia diversa: diabetica, infettiva, vasculitica. •Rigenerazione ossea: in chirurgia maxillo facciale o in paradontologia il gel piastrinico, fungendo da attivatore dell'osteogenesi velocizza la guarigione di perdite di tessuto scheletrico e favorisce l'impianto osseo. Utile il suo impiego anche in chirurgia ortopedica. 	Autodonazioni pianificate individualmente sulla base di un programma di pre-depositi. In caso di controindicazioni al predeposito o per particolari categorie di pazienti il SIMT è in grado di effettuare anche la preparazione di gel piastrinico omologo.
2. COLLA DI FIBRINA OMOLOGA	Ottenuta dal plasma di donatori periodici di sangue presso il SMT di Trieste.	Trattamento di supporto per conseguire l'emostasi in chirurgia generale e specialistica, nella circolazione extracorporea in trattamento con eparina e nel trattamento endoscopico dell'ulcera gastrointestinale emorragica. E' di supporto, inoltre, nella riparazione delle ulcere trofiche, piaghe da decubito, superfici abrasi o ustionate	Richiesta su modulo giallo con avviso telefonico per permettere lo scongelamento. In caso di controindicazioni al predeposito o per particolari categorie di pazienti il SIMT è in grado di effettuare anche la preparazione di gel piastrinico omologo.
3. COLLIRIO DI SIERO AUTOLOGO	Fattori di crescita derivati dal siero dopo prelievo di sangue autologo	Trattamento dei difetti epiteliali corneali persistenti e della secchezza oculare severa.	Preparato per pazienti selezionati previo accordo con il SIMT.

6.2 GEL PIASTRINICO AUTOLOGO

6.2.1 RAZIONALE E INDICAZIONI

E' stato ipotizzato che una elevata concentrazione piastrinica a seguito di attivazione topica garantisca una maggior quantità di fattori di crescita in grado di facilitare la rigenerazione sui tessuti interessati. In questo senso il gel piastrinico trova indicazione nella terapia delle ulcere croniche e nelle sedi dove è necessario favorire la rigenerazione del tessuto osseo.

6.2.2 PROGRAMMAZIONE, RACCOLTA E LAVORAZIONE

Il medico che individua la possibile utilità della applicazione del gel prende contatto con il Servizio Trasfusionale per pianificare la visita di idoneità del paziente e l'eventuale successivo prelievo ambulatoriale presso il Centro Prelievi dell'Ospedale Maggiore. Il medico provvede anche a compilare il modulo di richiesta con il consenso informato da far pervenire al Servizio Trasfusionale. **In caso di controindicazioni al predeposito o per particolari categorie di pazienti il SIMT è in grado di effettuare anche la preparazione di gel piastrinico omologo.**

Il prelievo consiste in una unità di sangue intero che viene successivamente separata in varie componenti. L'utilizzo delle stesse è di seguito illustrato:

componente eritrocitaria (emazie concentrate): può essere reinfusa dopo il prelievo o conservata come predeposito in caso di intervento chirurgico.

componente piastrinica: viene conservata a temperatura ambiente se vi è previsione di utilizzo in corso di intervento chirurgico al massimo per 48 ore (preferibilmente entro 24 ore), oppure aliquotata e congelata (come avviene nel caso dell'utilizzo dermatologico con più applicazioni nel corso di alcune settimane).

componente plasmatica: viene utilizzata per la preparazione di crioprecipitato da utilizzare nella miscela con le piastrine e per la preparazione della trombina autologa.

6.2.3 ATTIVAZIONE ED UTILIZZO DEL GEL PIASTRINICO

Questa fase avviene di norma senza l'ausilio di personale del trasfusionale, in sala operatoria o in ambulatorio.

Gli emocomponenti sono distribuiti su presentazione da parte del Reparto di una richiesta trasfusionale (modulo giallo utilizzato anche per plasma e piastrine con indicazione "auto emoterapia topica") accuratamente compilata in ogni sezione.

I materiali impiegati sono i seguenti:

STRUMENTI	COMPONENTE 1	COMPONENTE 2
2 bicchieri sterili (per urinocoltura)	Sacca di concentrato piastrinico da 15 ml	Calcio gluconato al 10%
1 o più siringhe da 10 ml	Sacca di crioprecipitato da 10-15 ml	Trombina autologa

PROCEDURA:

Tagliare con forbici sterili il tubino residuo delle sacche di ogni componente (in alternativa utilizzare un deflussore a doppia punta) facendo defluire il contenuto di ogni sacca in ognuno dei due bicchieri sterili contrassegnati rispettivamente per piastrine e crioprecipitato.

In siringa da 10 mL aspirare in successione:

Componente 1:

concentrato piastrinico: 5 mL

crioprecipitato: 2 mL.

Componente 2:

calcio gluconato al 10%: 0,5 mL (1 mL)

trombina autologa: 1ml

Aria: 1-2 mL (per facilitare il mescolamento dei componenti)

Mescolare il contenuto della siringa capovolgendola 6-8 volte e lasciare riposare: il gel si formerà in circa **4 minuti**.

In caso gli emocomponenti siano stati miscelati, circa 5 ml del mix verranno attivati in presenza di 1 ml di calcio gluconato e di 1-1,5 mL di trombina autologa. L'attivazione può essere eseguita anche in una capsula di Petri sterile.

Ulteriori e più approfondite spiegazioni sull'utilizzo possono essere fornite contattando il personale del SIMT.

6.3 COLLA DI FIBRINA OMOLOGA

6.3.1 RAZIONALE E INDICAZIONI

La colla di fibrina (CF) risulta utile nel trattamento di supporto per conseguire l'emostasi in chirurgia generale e specialistica, nella circolazione extracorporea in trattamento con eparina, nel trattamento endoscopico dell'ulcera gastrointestinale emorragica e nella tenuta aerea in chirurgia toracica. E' di supporto, inoltre, nella riparazione delle ulcere trofiche, piaghe da decubito, superfici abrase o ustionate. Gli studi condotti hanno dimostrato che la CF è priva di tossicità, permette una valida adesione delle superfici in poco tempo, è riassorbibile nell'arco di giorni o settimane (a seconda dell'applicazione) e mostra di essere un fattore locale di riparazione e guarigione tissutale efficace.

Il meccanismo d'azione della CF riproduce lo stadio finale della cascata della coagulazione, in cui il fibrinogeno è convertito a fibrina in presenza di trombina, fattore XIII e calcio ionizzato.

L'unione di questi due componenti e la loro applicazione crea in pochi secondi un valido coagulo, così da permettere una cicatrizzazione e riparazione tissutale nella sede di ferita.

RISCHI	BENEFICI
Inoculo accidentale in un vaso lesa degli agenti emostatici con formazione di trombi	Riduzione delle perdite ematiche
Rischio di trasmissione di malattie infettive, virali in particolare, pari agli altri emocomponenti in quanto prodotto derivante dal plasma di donatori non sottoposto a processi di inattivazione.	Riduzione del fabbisogno trasfusionale
	Incremento dell'efficacia dell'approccio chirurgico
	Riduzione della degenza

6.3.2 MODALITA' DI UTILIZZO

Il medico che individua la possibile utilità della applicazione prende contatto telefonico con il Servizio Trasfusionale per comunicare la necessità di procedere allo scongelamento della quantità necessaria di emocomponente. Il medico provvede anche a compilare in ogni sua parte la richiesta trasfusionale di colore giallo con l'indicazione "colla di fibrina" in corrispondenza della dicitura "altro". La richiesta deve essere presentata al momento del ritiro dell'emocomponente dal Servizio Trasfusionale.

In casi particolari per specifici pazienti il SIMT è in grado di effettuare anche la preparazione di colla di fibrina autologa.

Per l'applicazione della CF si utilizza il CryoSeal Applicator System composto da 2 componenti. I componenti una volta ritirati dal Servizio Trasfusionale devono essere utilizzati al più presto.

Successivamente si procede secondo il seguente schema:

Riscaldare i componenti a 34-37°C utilizzando un bagnomaria per circa 10 minuti.

Rilasciare il set delle siringhe reggendo il collettore (blocco bianco che contiene il set delle siringhe) con le dita tra il pollice e l'indice.

Premere il gancio bianco tra le siringhe. Mentre si regge il collettore e si preme il gancio, girare e rilasciare staccando così le siringhe dal collettore.

Aprire l'involucro esterno e portare in campo sterile.

Rimuovere il set delle siringhe **SENZA** premere i pistoni.

Procurarsi il collettore della punta e fissarlo al set delle siringhe. Assicurarsi che la montatura bianca si agganci al fondo del collettore della punta.

Picchiettare le siringhe rivolte verso l'alto per eliminare eventuali bollicine d'aria, premere lievemente il pistone per emettere aria sul panno sterile.

Inserire la punta nella chiusura Luer del collettore. Girare in senso orario e bloccare in posizione.

La applicazione sulla sede anatomica desiderata prevede due possibili modalità: con punta a spruzzo e con punta in linea (o a caduta).

Per la applicazione con **PUNTA A SPRUZZO** premere contemporaneamente il pistone del set delle siringhe e spruzzare da un lato all'altro.

Per la applicazione con **PUNTA IN LINEA/CADUTA** posizionare la punta sul sito interessato o appena sopra di esso. Premere leggermente i pistoni del set delle siringhe esercitando una pressione costante per consentire un'ottimale miscelazione dei componenti di CF.

Ulteriori e più approfondite spiegazioni sull'utilizzo possono essere fornite contattando il personale del SIMT.

6.4 COLLIRIO DI SIERO AUTOLOGO

6.4.1 RAZIONALE E INDICAZIONI

L'epitelio corneale è la parte più esterna dei 5 strati che costituiscono la cornea. Nonostante ci siano piccoli capillari nelle parti più periferiche della cornea, le lacrime naturali sono la principale fonte di nutrimento per l'epitelio corneale ed in caso di lesioni, sono le lacrime naturali che veicolano i fattori di crescita alle cellule corneali. I pazienti che presentano difetti corneali persistenti solitamente non hanno una sufficiente quantità di lacrime naturali e quindi il loro apporto di fattori epitelizzanti è scarso. Dato che tali fattori di crescita sono presenti anche nel siero, l'uso del collirio di siero rappresenta un presidio terapeutico con il vantaggio di dare meno reazioni allergiche e complicanze infettive.

PRINCIPALI CAUSE DI DIFETTI CORNEALI EPITELIALI PERSISTENTI	
1. Occhio secco	Cheratocongiuntivite secca
	Sindrome di Sjogren
	Sindrome di Stevens-Johnson
	GVHD
	Pemfigo oculare cicatriziale
	Artrite reumatoide
2. Cheratiti neurotrofiche	Cheratiti virali
	Ustioni della superficie oculare dovute a sostanze chimiche o a calore
	Paralisi del V nervo cranico in seguito ad asportazione di neurinoma dell'acustico o radiazione
	Tossicità da farmaci
	Sclerosi multipla
	Diabete mellito
	Trapianto corneale
3. Altre condizioni	Cheratocongiuntiviti limbiche superiori
	Erosioni corneali ricorrenti

6.4.2 PROGRAMMAZIONE E RACCOLTA

Trattandosi di terapia non ancora suffragata da ampia letteratura, essa va attuata come ultima risorsa in condizioni resistenti a terapia convenzionale, tenendo conto di eventuali controindicazioni.

CRITERI DI ESCLUSIONE DEI PAZIENTI ALL'UTILIZZO DEL COLLIRIO DI SIERO	
	Malattia cerebrovascolare o cardiovascolare severa
	Anemia (Hb < 11 g/dl)
	Infezione batterica in corso
	Tests sierologici positivi per HBV, HIV, HCV, Lue

ALTRI FATTORI CHE POTREBBERO CONTROINDICARE L'USO DEL COLLIRIO DI SIERO	
	Iperbilirubinemia
	Proteine elevate in pazienti con paraproteinemie
	Pazienti in terapia con farmaci che potrebbero essere nocivi per la superficie oculare
	Infezioni virali o fungine in corso

Lo specialista oculista che ritiene opportuno consigliare la terapia con collirio di siero autologo invierà, previo appuntamento telefonico, il paziente all'ambulatorio del SIT con la richiesta, il consenso informato firmato e la necessaria documentazione clinica. Il medico trasfusionista effettuerà la visita di idoneità all'interno della quale il paziente verrà istruito sull'utilizzo delle confezioni di siero e sulle modalità di conservazione. È necessario ribadire la necessità di un utilizzo strettamente personale del collirio e le norme igieniche da attuare al momento dell'applicazione. I pazienti anziani e incapaci di adeguata compliance possono giovare dell'aiuto di familiari o badanti. Se la visita ha esito positivo il paziente sarà sottoposto a prelievo ematico con volume variabile da 100 a 250 ml.

6.4.3 MODALITÀ DI UTILIZZO

Il paziente riceve il prodotto, eventualmente diluito secondo prescrizione specialistica aliquotato in piccoli tubi monodose di lunghezza pari a 3,5 cm o superiori (fino a 6 cm) in scatole di cartone etichettate da conservarsi in congelatore e da consumarsi entro un mese.

Essendo l'infezione l'unica possibile complicanza nell'utilizzo si raccomanda al paziente di attenersi scrupolosamente alle raccomandazioni di seguito riportate:

Al momento del ritiro controllo delle generalità riportate sulla confezione consegnata dal SIMT, contenente le aliquote monodose di collirio.

Trasporto del preparato in un contenitore termico ed elementi refrigeranti fino al raggiungimento del domicilio.

Usualmente il quantitativo necessario riguarda la terapia di un mese che deve conservata in congelatore (freezer a -15/20°C) in contenitore ermetico dedicato. Non è consentito l'uso dopo 30 gg dalla consegna.

Ulteriori quantità prodotte sono trattenute presso il SIMT in congelatore a -40°C per 3 mesi e vengono consegnate di mese in mese.

Al momento dell'uso lasciare scongelare a temperatura ambiente un'aliquota (circa 10 minuti), tagliare ad una estremità con forbici pulite e dedicate e quindi spremendo il tubicino instillare il collirio secondo prescrizione medica.

Dopo l'uso l'eventuale residuo di siero va buttato. Le aliquote non aperte possono essere conservati a +4°C per 24 ore e a temperatura ambiente per 12 ore.

L'utilizzo di questo collirio è strettamente personale: non deve essere impiegato su persone diverse dal donatore.

il collirio, inoltre, è prodotto del sangue del paziente ed è quindi un potenziale veicolo di infezioni per altre persone (epatite B e C e altre malattie trasmissibili per via ematica).

Il collirio conservato in frigorifero e in freezer non deve venire a contatto di altre persone o di derrate alimentari (si consiglia di riporlo in un contenitore ermetico per questo motivo).

È infine indispensabile tenere il collirio fuori della portata dei bambini.

7. IL PAZIENTE CANDIDATO AD INTERVENTO CHIRURGICO

7.1 PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO

In previsione di un intervento chirurgico il fabbisogno trasfusionale può essere minimizzato con la prevenzione, la diagnosi precoce od un corretto trattamento dell'anemia e delle condizioni che possono causare o aggravare l'anemizzazione. E' quindi sempre opportuno per quanto possibile correggere l'anemia su base carenziale e ricostituire i depositi marziali prima di programmare un intervento chirurgico.

La trasfusione può inoltre essere evitata o minimizzata con un approccio pre e peri-operatorio corretto.

Nel valutare la necessità di una trasfusione oltre alla tipologia dell'intervento vanno presi in considerazione alcuni parametri del paziente quali l'età, il tipo di anestesia cui deve essere sottoposto ed il bilancio idrico.

Va inoltre verificata l'esistenza di alcune condizioni patologiche preesistenti.

7.1.1 ANEMIA PREOPERATORIA

Prima di programmare un intervento deve essere diagnosticata e trattata un'eventuale anemia per raggiungere un livello di emoglobina adeguato alle necessità di ciascun paziente, così da ridurre anche la probabilità di ricorrere a trasfusione durante l'intervento. In un paziente compensato, nell'immediato pre-operatorio di interventi chirurgici può considerarsi soddisfacente un valore della concentrazione di emoglobina pari a 7-8 gr/dl. Un livello più alto è richiesto in caso di compenso inadeguato dell'anemia o contemporanea presenza di malattie cardiorespiratorie. Per la correzione non trasfusionale dell'anemia, quando possibile, è opportuno intraprendere per tempo la somministrazione di ematinici ed, in casi selezionati, di Eritropoietina dilazionando eventualmente l'intervento.

In conclusione i valori pre-operatori accettati dal Comitato Ospedaliero per il Buon Uso del Sangue sono:

- Hb > 8 gr/dl per pazienti con apparato cardiorespiratorio integro e perdita intraoperatoria prevista < 500 ml
- Hb > 8-10 gr/dl se perdite intraoperatorie previste sono > 500 ml o in pazienti con apparato cardiorespiratorio compromesso

7.1.2 DISORDINI DELLA COAGULAZIONE

Nei pazienti chirurgici un'alterazione emostatica, se non diagnosticata e trattata, rende possibile la comparsa intra-operatoria di emorragie catastrofiche. E' buona prassi interrogare nell'anamnesi il paziente sui sintomi di una eventuale sindrome emorragica recente o remota e valutare con attenzione, con l'eventuale consulenza del medico trasfusionista, risultati fuori norma nelle prove emogeniche pre-operatorie (aPTT, PT, fibrinogeno).

7.1.3 PIASTRINOPENIA

In presenza di situazioni di rischio devono sempre essere attuate misure profilattiche e verificata la disponibilità di concentrati piastrinici. Nel capitolo relativo (la trasfusione di piastrine) sono elencate i livelli di concentrazione piastrinica che consentono di operare senza infondere concentrati piastrinici pre-operatoriamente. Nella preparazione pre-operatoria vanno inoltre presi in considerazione approcci preventivi non trasfusionali quali l'utilizzo della desmopressina. La trasfusione intraoperatoria di concentrati piastrinici deve essere istituita soltanto qualora vi sia chiara evidenza di sanguinamenti microvascolari ed il conteggio piastrinico sia inferiore a 50.000/ μ L.

7.1.4 TERAPIA ANTICOAGULANTE

Nella valutazione pre-operatoria di un paziente in terapia anticoagulante (orale o parenterale) al fine di programmare il trattamento farmacologico opportuno nel periodo peri-operatorio si dovranno considerare le caratteristiche dell'intervento ed il rischio tromboembolico basale. Per la maggior parte degli interventi chirurgici l'INR dovrebbe essere < 1.5 prima di iniziare la chirurgia ed il paziente, in caso di rischio tromboembolico alto o moderato, dovrebbe mantenuto in profilassi con Eparina a basso peso molecolare (LMWH) nel periodo perioperatorio secondo lo schema presentato in tabella 1. Per ulteriori dettagli si rimanda alle linee guida internazionali citate*.

Tabella 1

Preparazione pre-operatoria dei PAZIENTI ANTICOAGULATI con rischio tromboembolico alto o moderato*	
Farmaci anticoagulanti orali (antagonisti della vit. K)	<p>Chirurgia elettiva</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Secondo il tipo di anticoagulante orale, ed del livello di INR di partenza è necessario sospendere il farmaco tra 4 e 6 giorni prima dell'intervento 2. Iniziare la somministrazione di Eparina a basso peso molecolare (LMWH) a dosi terapeutiche 36 ore dopo l'ultima dose di anticoagulante orale 3. Ultima somministrazione dell'eparina circa 24 ore, e non meno di 12 ore, prima dell'intervento ad una dose di circa la metà di quella giornaliera totale prevista. 4. Controllare il PT (INR), l'aPTT (ratio) e l'emocromo (eventuale piastrinopenia) prima dell'intervento 5. Iniziare l'intervento se l'INR è < 1.5 (in neurochirurgia < 1.2) 6. Riprendere la somministrazione di LMWH circa 24 ore dopo l'intervento in caso di adeguata emostasi post-operatoria, dopo 48 o 72 ore in caso di interventi ad alto rischio di sanguinamento 7. Secondo la tipologia dell'intervento, somministrare l'anticoagulante orale 12 o 24 ore dopo l'intervento 8. Continuare l'eparina sino a che l'INR non sia rientrato nel range terapeutico per almeno 2 giorni consecutivi (controllo emocromo almeno ogni 3 gg.)
	<p>Chirurgia d'urgenza</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Somministrare vitamina K per via orale o per via endovenosa lenta (5 mg) 2. Se la somministrazione di vit. K non fosse sufficiente e/o in caso di intervento imminente somministrare PFC (10ml/kg). Questa dose può essere ripetuta per portare i fattori della coagulazione a un livello accettabile. I concentrati di complesso protrombinico (Prothromplex, Uman Complex) possono invece rendersi necessari per trattare un sanguinamento massivo determinato da anticoagulanti orali quando il grado d'urgenza è molto elevato oppure quando il PFC non può essere utilizzato in quantità notevoli, come in pazienti cardiopatici o nefropatici, o se da solo non è in grado di correggere la coagulazione. 3. Controllare il PT e l'aPTT immediatamente prima dell'intervento 4. Utilizzare l'eparina s.c. e procedere come nei precedenti punti 3-4-5-6-7 come in caso di chirurgia elettiva
EPARINA e.v.	<p>Chirurgia elettiva</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sospendere l'eparina 6 ore prima dell'intervento 2. Controllare la ratio dell'aPTT immediatamente prima dell'intervento 3. Iniziare l'intervento se la ratio è < 2.0 4. Somministrare l'eparina appena possibile dopo l'intervento
	<p>Chirurgia d'urgenza</p> <p>Prendere in considerazione l'uso di solfato di protamina per via endovenosa, come antagonista eparinico (1 mg di Protamina neutralizza 1.000 UI di eparina)</p>

* The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy*
2008 ; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Disponibile a:*
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=12962

7.1.5 USO DI FARMACI ANTIAGGREGANTI

I farmaci che possono interferire con la funzionalità piastrinica (FANS, ASA, Clopidogrel) vanno sospesi 7-10 giorni prima di un intervento chirurgico. Fanno eccezione pazienti ad alto rischio di eventi coronarici, in questi casi è opportuna la consulenza cardiologica. In caso di interventi urgenti ad alto rischio di complicazioni emorragiche perioperatorie in pazienti che assumono aspirina o clopidogrel è consigliabile la trasfusione di concentrati piastrinici.

7.2 TERAPIA TRASFUSIONALE AUTOLOGA

E' possibile in alcune situazioni minimizzare l'utilizzo di emocomponenti allogenici (di donatori) mediante autotrasfusione utilizzando cioè il predeposito del sangue del paziente – autologo – od il recupero intra o post operatorio del sangue.

7.2.1 PREDEPOSITO DI SANGUE

I programmi di predeposito di sangue autologo riducono il fabbisogno ed il consumo di unità di sangue allogenico (da donatore). I predepositi, solitamente tra 2 e 4, vanno pianificati nelle 3 settimane che precedono l'intervento. Nella definizione dettagliata del programma vanno tenuti presenti i seguenti aspetti:

- Valutare per ogni singolo paziente la necessità di seguire terapia marziale.
- Per salassi superiori alle 4- 5 unità può rendersi necessaria la somministrazione di eritropoietina che potrà essere effettuata seguendo un idoneo protocollo.
- Il volume massimo di sangue da prelevare ad ogni procedura non deve superare il 12% della volemia.
- L'intervallo minimo tra due prelievi è di 3 giorni. L'intervallo minimo tra l'ultimo predeposito e l'intervento è di 2 giorni se il paziente presenta apparato cardiorespiratorio non compromesso, in caso contrario l'intervallo minimo sarà di 5 giorni.
- Non esistono limiti di peso (per i soggetti di basso peso sono disponibili anche sacche da prelievo da 250 ml). Ai pazienti di peso inferiore ai 50 Kg. si preleva in quantità di 7 ml/Kg.
- Non esistono limiti di età ed anche pazienti ultraottantenni possono essere accettati se rispondono ai criteri di idoneità fisica al predeposito adottati presso il SIMT.

Il predeposito consiste nel prelievo di unità di sangue intero (prelievo standard: 350 ml) che vengono eseguiti presso il SIMT del presidio Ospedale Maggiore previa valutazione di idoneità del paziente da parte del medico trasfusionista. Valutare se al Burlo fanno predepositi (donatori midollo osseo)

Le **richieste** di predeposito, che contengono il modulo di consenso informato del paziente, devono essere firmate dal medico del servizio richiedente e devono essere accompagnate da un esame emocromocitometrico e da un elettrocardiogramma recenti. In caso di anamnesi e/o clinica dubbia il medico trasfusionista si riserva di chiedere ulteriori accertamenti o visite specialistiche.

Prima di ciascuna autodonazione al paziente viene misurata la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. I pazienti possono essere accettati se la P.A. è compresa tra **180 e 100 mm Hg**. Se sono in terapia anti-ipertensiva i pazienti **devono assumere l'anti-ipertensivo** anche il giorno dell'autodonazione. La **fibrillazione atriale cronica** se associata ad una buona frequenza ventricolare media non costituisce controindicazione.

I criteri di NON IDONEITA' alla procedura di predeposito sono:

- 1) Pazienti con infezione batterica in atto anche se trattata farmacologicamente.
- 2) Pazienti con infarto miocardico recente (negli ultimi 6 mesi), con importanti lesioni coronariche, stenosi aortica serrata, patologie cardiache cianotizzanti, angina instabile, ipertensione maligna, scompenso cardiaco, aritmie severe.
Se si è in possesso di dati emodinamici si escludono pazienti con frazione di eiezione < 45% e /o indice cardiaco < 2,3 litri/min./mq.
I pazienti con severi problemi cardiaci devono essere stati sottoposti ad una visita cardiologica recente.

- 3) Pazienti con storia di perdita di coscienza : epilessia, ripetuti T.I.A., stroke con danni neurologici non regrediti, perdita prolungata di coscienza in seguito ad una precedente donazione di sangue.
- 4) La gravidanza, se non presenta complicazioni, non costituisce controindicazione alla donazione autologa, purché il predeposito venga effettuato solo nel terzo trimestre di gravidanza. Sono escluse solamente pazienti in gravidanza con patologie associate a diminuito flusso placentare e/o ritardo di crescita fetale (pre-eclampsia, ipertensione, diabete).
- 5) Emoglobina ed ematocrito. I livelli di controindicazione sono i seguenti:
 - Se Hb è inferiore a 11 g.% e Ht inferiore a 34 % nel paziente con apparato cardiorespiratorio normale
 - Se Hb è inferiore a 12 g. % e Ht a 35% nel paziente con apparato cardiorespiratorio compromesso
 - Se Hb è inferiore a 10,5 nelle pazienti gravide nel terzo trimestre di gravidanza
- 6) diabete scompensato, insufficienza epatica e renale di grado severo.

7.2.2 RECUPERO INTRAOPERATORIO DI SANGUE

E' la raccolta del sangue perso dalle ferite, nelle cavità o negli spazi articolari durante un intervento e la sua successiva reinfusione al paziente. E' indicato laddove sia prevista una perdita superiore al litro di sangue in sedi anatomiche che ne permettano il recupero. Le controindicazioni al suo impiego sono:

- √ sangue contaminato da contenuto intestinale, batteri, urina, liquido amniotico, cellule neoplastiche;
- √ sangue perso da più di sei ore, perché aumenta il rischio di alterazioni nel sangue raccolto (emolisi, iperpotassiemia e contaminazione batterica).

Per il recupero intraoperatorio sono disponibili appositi "reservoir" da connettere all'apparato di aspirazione. I reservoir devono essere identificati con una etichetta che presenti i dati anagrafici completi del paziente. Questi contenitori vengono poi collegati in sala operatoria o presso il SIMT (previa comunicazione telefonica e richiesta scritta sul modulo trasfusionale) ad un'apparato di lavaggio e concentrazione che dà come prodotto finale una scacca di emazie concentrate di contenuto variabile. La sacca avrà la stessa etichetta precedentemente applicata al reservoir. Una volta prodotte le sacche di emazie recuperate devono essere trasfuse al più presto e non oltre le 4 ore.

7.3 LA RICHIESTA DI SANGUE PREOPERATORIA E MSBOS

In caso di richiesta di sangue per intervento chirurgico va compilata la sezione apposita nel modulo di richiesta specificando il tipo di intervento e la natura programmata o urgente dello stesso ed il livello di emoglobina pre-operatorio.

Nel caso di intervento programmato deve essere stabilita e richiesta per tempo, di norma 24 ore prima, il numero di unità di emazie necessarie per la tipologia di intervento secondo protocolli prestabiliti (MSBOS - Maximun Surgical Blood Order Schedule -) per permettere di approntare le prove pre-trasfusionali complete e garantire le scorte in emoteca.

L'MSBOS dovrebbe essere elaborato da ogni servizio chirurgico sulla base della propria esperienza e casistica, in alternativa il SIMT di Trieste propone alla fine di questo capitolo una lista di MSBOS basato su standard proposti a livello internazionale.

7.4 RIDUZIONE DEL FABBISOGNO TRASFUSIONALE DURANTE L'INTERVENTO

In sintesi le seguenti strategie e comportamenti clinici permettono di ridurre il fabbisogno trasfusionale durante l'intervento:

- assicurare una normovolemia durante tutto l'intervento;
- mantenere un'accurata emostasi;
- evitare l'ipotermia;
- corretta postura del paziente;
- uso di farmaci vasocostrittori;
- uso di bracciali emostatici;
- tecnica anestesiológica appropriata;
- uso di farmaci anti-fibrinolitici.
- Uso di colla di fibrina

7.5. RIMPIAZZO DELLE PERDITE EMATICHE

La decisione di trasfondere durante l'intervento non differisce dalle indicazioni generali già elencate per i vari emocomponenti - emazie , piastrine e plasma – nei rispettivi capitoli di questo manuale. La situazione chirurgica ha il vantaggio di permettere di stimare con una certa accuratezza le perdite ematiche nonché di monitorare attentamente i parametri vitali del paziente.

In sintesi pazienti che presentano all'inizio dell'intervento una emoglobina nella norma beneficiano della trasfusione di emazie quando almeno il 30% del volume sanguigno è stato perso e rimpiazzato da cristalloidi (3 volumi per uno di sangue) o colloidi (1 volume per ogni volume di sangue) e/o quando il valore della concentrazione di emoglobina scende sotto triggers prestabiliti (vedi Tabella 3).

Tabella 3: Trigger trasfusionali in corso di intervento chirurgico

	Soggetti in Buona salute	Soggetto in discrete Condizioni cliniche (*)	Soggetto in cattive Condizioni cliniche (**)
Perdita accettabile di sangue	30%	20%	10%
Livelli minimi di Hb accettabile	7g/dL	8-10g/dL	10g/dL

(*) anziani e pazienti con segni di compromessa ossigenazione o segni di danno d'organo (ischemia miocardica o cerebrale)

(**) con febbre alta, sepsi, funzione respiratoria compromessa e disturbi del SNC

La tabella 4 sintetizza le diverse strategie per assicurare un uso ottimale della trasfusione nel paziente chirurgico.

Tabella 4: Strategie per assicurare il buon uso del sangue nel paziente chirurgico

Fase preoperatoria	Fase intraoperatoria		Fase postoperatoria
	Chirurgia d'elezione	Chirurgia d'urgenza	
<p>Valutare il paziente per condizioni che possono ridurre l'apporto di ossigeno, aumentare il rischio emorragico o ridurre la produzione di globuli rossi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemia • sideropenia • patologie dell'emostasi • disidratazione • infezioni • patologia cardiorespiratoria 	<p>Pianificare l'intervento chirurgico e l'anestesia in modo da minimizzare l'emorragia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • usare la tecnica anestetica ottimale • vasocostrittori • controllo dei punti di emorragia • postura durante l'intervento 	<p>Valutare e rianimare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pervietà vie aeree • ossigeno • valutare trauma toracico • valutare ferite toraciche: intervenire • se pneumotorace, drenare • controllare emorragia: pressione locale 	<p>Monitorare, controllare e rimpiazzare le perdite di fluidi e sangue</p>
Diagnosticare l'anemia	Ripristino fluidi	<p>Monitorare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frequenza cardiaca • pressione arteriosa • stato di coscienza 	<p>Monitorare l'emorragia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drenaggi • ferita chirurgica
Curare l'anemia	Recupero di sangue intraoperatorio	Stimare perdite ematiche/fluidi	Re-intervento esplorativo se permane emorragia
Ripristinare le scorte di ferro	Trasfondere predepositi Se sono stati previsti	Infondere salina ad una velocità 3X superiore a quella stimata delle perdite	Ossigenoterapia
Interrompere farmaci anticoagulanti	Trasfondere sangue allogenico, se la condizione clinica lo rende necessario	Decidere se è necessaria la trasfusione: <ul style="list-style-type: none"> • urgentissima gruppo 0 • urgente: sangue compatibile 	Mantenere il bilancio idrico ed elettrolitico
Correggere bilancio fluidi ed elettroliti		Rivalutare	controllare temperatura
<p>Riconoscere e trattare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epatiti o altre infezioni virali • infezioni batteriche • patologie cardiovascolari • patologie respiratorie • altre patologie 		Operare per fermare l'emorragia	adeguata analgesia
<p>Decidere se la trasfusione è necessaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • autologa • allogenica 		Compensare le perdite con la trasfusione, se clinicamente necessario	Trattare infezioni
Richiedere sangue, se la condizione clinica lo rende necessario			Richiedere sangue, se la condizione clinica lo rende necessario
			Trattare anemia postoperatoria Ferro solfato Acido folico
			Trattare comorbidità

Tratto da B. McClelland. *Effective use of Blood Components*

VALORI DI MSBOS PER I PRINCIPALI INTERVENTI CHIRURGICI
Chirurgia generale e addominale

Colecistectomia con esplorazione delle vie biliari	T&S
Splenectomia	T&S
Plastica della parete addominale	T&S
Laparotomia esplorativa	2
Biopsia epatica	T&S
Resezioni epatiche	2
Epatectomia	4
Vagotomia	T&S
Gastrostomia, ileostomia, colostomia	T&S
Dilatazione esofagea	T&S
Esofagectomia	4
Esofago-gastreectomia	4
Ernia iatale (laparotomica)	T&S
Gastreectomia totale	2
Resezioni Gastriche	T&S
Resezione del retto (addomino-perineale)	4
Resezione anteriore del retto	2
Resezioni ileali	2
Resezioni del colon (emicolectomia, colectomia)	2
Mastectomia (semplice)	T&S
Tiroidectomia (subtotale/totale)	T&S
Paratiroidectomia	T&S
Surrenalectomia	3
Pancreatectomia (parziale/Whipple)	4
Trapianto di rene	2
Prelievo di midollo	2

Chirurgia vascolare

Amputazione di gamba	T&S
Simpatiectomia	T&S
Tromboendoarteriectomia (TEA) femorale	T&S
Tromboendoarteriectomia (TEA) carotidea	T&S
By pass aorto-femorale	2
By pass aorto-iliaco	4
Aneurisma toracico, toraco-addominale	6
Aneurisma addominale	4
Safenectomia & varicectomia	T&S

Chirurgia cardiaca e toracica

Angioplastica	T&S
Interventi a cuore aperto (CABPG, sostituzione mitralica, sostituzione aortica)	4
Broncoscopia	T&S
Biopsia pleurica o polmonare (aperta)	T&S
Lobectomia/pneumonectomia	2
Decorticazione pleurica	2
Mediastinoscopia	T&S
Toracotomia esplorativa	T&S

Neurochirurgia

Ematoma extradurale (da trauma cranico)	2
Creaniotomia	T&S
Meningioma	4
Aneurisma cerebrale, malformazioni AV	3
Procedure di shunt	T&S
Cranioplastica	T&S
Ipfisectomia transfenoidale	T&S
Esplorazioni fossa cranica posteriore	2
Ernioa discale	T&S
Laminectomia	T&S
Decompressione spinale per tumore	2

Chirurgia dei nervi periferici T&S

Chirurgia ortopedica

Rimozione di mezzi di sintesi	T&S
Osteotomia/biopsia ossea (tranne femore, sezione sup.)	T&S (2)
Fissazione interna del femore	2
Fissazione interna (fibula, caviglia)	T&S
Fusione spinale	2
Artroplastica (ginocchio, spalla, anca, gomito)	2
Sostituzione di protesi d'anca	4
Lussazione d'anca (riduzione)	T&S

Chirurgia urologica

Cistectomia	4
Cistectomia e uretrectomia	4
Nefrectomia radicale	2
Nefrectomia ed esplorazione della vena cava	4
Nefrolitotomia (a cielo aperto)	2
Prostatectomia chirurgica	2
TURP	T&S
Resezione transuretrale (TUR) di tumore vescicale	T&S
Nefrolitotomia percutanea	T&S
Ureterolitotomia	T&S
Cistostomia	T&S
Ureterolitotomia e cistostomia	T&S
Reimpianto di uretere	T&S
Uretroplastica	2

Chirurgia ORL

Laringectomia, svuotamento latero-cervicale, ecc	2
Chirurgia ORL minore	T&S

Chirurgia plastica

Addominoplastica	T&S
Mammoplastica	T&S
Ricostruzione capo-collo	2

Chirurgia stomatologica

Traumi maxillo-facciali e ricostruzioni	2
---	---

Chirurgia ostetrica e ginecologica

Placenta previa/ritenuta	2
Isterectomia (laparotomica/vaginale) semplice	T&S
Isterectomia (laparotomica/vaginale) allargata	2
Intervento di Wertheim	4
Exenteratio pelvica	6
Vulvectomia radicale	4
Miomectomia	2

NOTE

1. MSBOS rappresenta il numero massimo di unità trasfuse nel 90% dei pazienti sottoposti ad un determinato intervento da parte di ogni singola équipe chirurgica. E' auspicabile che ciascun ospedale costruisca i propri valori MSBOS, ma solo dopo aver esaminato e corretto gli eventuali errori di ipertrasfusione.

2. L'indicazione **T&S- Type and Screen** senza necessità di prenotare un determinato numero di unità- è stata posta per tutti gli interventi con probabilità di trasfusione compresa tra 0-30%

8. LA MEDICINA TRASFUSIONALE NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE/MIDOLLO OSSEO (TMO)

8.1. GESTIONE PRE-TRAPIANTO

I pazienti candidati a TMO richiedono emocomponenti:

- **leucodepleti**
- **CMV negativi**
- **irradiati**

Tali requisiti devono essere osservati prima, durante e post-trapianto.

Leucodeplezione

Vantaggi della leucodeplezione (filtrazione):

- riduce il rischio di reazioni febbrili non emolitiche
- riduce l'incidenza di alloimmunizzazione verso antigeni HLA
 - possibile TCD positivo per anticorpi anti HLA fissanti il complemento → crossmatch positivo;
 - aumentato rischio di rigetto;
 - possibile refrattarietà piastrinica
- riduce il rischio di infezione da CMV

Nonostante l'impiego della filtrazione è possibile sviluppare una sensibilizzazione verso antigeni HLA (17-20% dei casi) per il passaggio di leucociti e frammenti di membrane.

Emocomponenti da filtrare: eritrociti e piastrine

Infezione da Citomegalovirus

L'infezione primaria da CMV è responsabile di un incremento di morbilità e mortalità nei pazienti immunodepressi sottoposti a TMO. I donatori sono CMV positivi nel 40-80% dei casi ma raramente si tratta di infezioni attive. La causa più frequente di infezione da CMV nei pazienti trapiantati CMV positivi è la riattivazione del virus latente.

Emocomponenti filtrati con meno di 5×10^6 leucociti residui riducono significativamente ma non prevengono completamente la trasmissione dell'infezione da CMV; la loro efficacia in termini di prevenzione della trasmissione del CMV non è la stessa degli emocomponenti CMV negativi. Gli emocomponenti filtrati con filtri di ultima generazione, in grado di ridurre del 99.9 % i leucociti, costituiscono una valida alternativa agli emocomponenti CMV negativi.

Nei pazienti trapiantati CMV sieronegativi l'impiego di emocomponenti CMV negativi dovrebbe essere protratto per tutto il periodo di immunodepressione. Si segnala inoltre la necessità che gli emocomponenti testati per CMV vengano etichettati adeguatamente.

Irradiazione Gamma

I linfociti dei donatori presenti nelle raccolte fresche di eritrociti e piastrine, possono essere riscontrati nella circolazione dei pazienti riceventi per un periodo variabile da mesi ad anni (micorchimerismo). La presenza di linfociti nel paziente immunodepresso è responsabile della graft-versus-host-disease associata alla trasfusione (TA-GVHD); si tratta di una complicazione poco frequente ma gravata da un'elevata incidenza di mortalità (88%). Nonostante la filtrazione e altri eventuali trattamenti (lavaggio, congelamento/scongelo), contribuiscano a ridurre la concentrazione dei leucociti residui, non sono metodi efficaci a prevenire la TA-GVHD.

L'unico metodo efficace ed affidabile a prevenire la TA-GVHD è l'irradiazione gamma di eritrociti e piastrine alla dose di 25-50 Gy; **non esiste alcun razionale scientifico per quanto concerne l'irradiazione del plasma che pertanto non viene effettuata**. L'irradiazione gamma induce delle modificazioni nel DNA dei linfociti (crosslinks) tali da prevenire la loro proliferazione. Questo trattamento andrebbe attuato il prima possibile nella gestione trasfusionale di pazienti candidati a TMO allogenico, fin dal momento d'inizio della chemio/radioterapia di condizionamento. L'indicazione perdura fino a quando viene effettuata la profilassi della GVHD; di solito per 6 mesi o fino a quando i linfociti non superano i 1000/ μ L.

Nel caso di immunodeficienza combinata o GVHD cronica il trattamento di irradiazione può essere più lungo, anche fino a 2 anni.

L'unico effetto indesiderato legato all'irradiazione dei globuli rossi è rappresentato dall'iperkaliemia, dovuta all'accelerato rilascio del potassio dalle emazie; tale effetto è di scarsa rilevanza nell'adulto, mentre può causare seri problemi nel caso di trasfusioni intrauterine o exsanguino-trasfusioni.

8.2 GESTIONE DELLA ANEMIA APLASTICA

Un discorso a parte va affrontato per l'anemia aplastica che generalmente si presenta con una pancitopenia; questi pazienti richiedono spesso trasfusioni sia di eritrociti che di piastrine. Per tali ragioni costituiscono una categoria di pazienti politrasfusi e in caso di trapianto presentano un rischio aumentato di rigetto che condiziona negativamente gli indici di sopravvivenza. Occorre quindi prestare una cautela particolare nei pazienti con anemia aplastica per ridurre al minimo il fabbisogno trasfusionale; i concentrati piastrinici dovrebbero derivare da piastrinoaferesi provenienti da un singolo donatore per evitare l'esposizione a donatori multipli evitando possibilmente i concentrati da pool di buffy-coat.

Come già sottolineato è bene assicurarsi che il Servizio Trapianti informi il Servizio Trasfusionale del trapianto in corso per garantire che gli **emocomponenti cellulari siano tutti irradiati durante tutto il periodo peri-trapianto** onde evitare errori fatali quale la trasfusione accidentale di emocomponenti non irradiati.

I donatori di CSE, sia che si tratti di un trapianto autologo o allogenico, devono essere studiati e qualificati sulla base di specifici requisiti previsti per donatori di sangue, organi e tessuti.

La selezione dei donatori di CSE include considerazioni sugli eritrociti (gruppo sanguigno e sierologia), leucociti (compatibilità HLA), CMV status, discrepanza costituzionale donatore/ricevente (peso-altezza), stato di salute.

La compatibilità ABO/Rh(D) donatore/ricevente è una condizione ottimale anche se i soggetti non sono identici; altre combinazioni possibili caratterizzate da incompatibilità ABO/Rh(D) non escludono comunque dalla donazione. La letteratura scientifica non dimostra alcuna associazione tra fallimento del trapianto e trapianto ABO/Rh(D)-mismatched.

Incompatibilità maggiore ABO

(eritrociti del donatore incompatibili con il plasma del ricevente)

L'obiettivo è di minimizzare l'esposizione di eritrociti non compatibili nel ricevente. Nel caso di raccolte di CSE da aferesi bisogna limitare il più possibile la contaminazione con eritrociti; se il trapianto prevede il prelievo di midollo osseo gli eritrociti devono essere rimossi con opportuni metodi di separazione.

Incompatibilità minore ABO

(plasma del donatore incompatibile con gli eritrociti del ricevente)

La procedura di raccolta CSE da aferesi non deve prevedere la raccolta del plasma; il midollo osseo dev'essere plasma depleto prima del trapianto.

Trasfusione di piastrine

Una conta delle piastrine inferiore a 10.000/ μ L è associata ad un incremento di mortalità; questo valore rappresenta quindi il *trigger* trasfusionale utilizzato per iniziare a trasfondere piastrine. Il sanguinamento nei pazienti trapiantati è probabilmente multifattoriale e riflette le possibili complicazioni in atto (mucositi, cistiti emorragiche, GVHD, VOD, DAH); in questi casi si raccomanda di considerare la situazione clinica quale *trigger* trasfusionale per iniziare a trasfondere piastrine indipendentemente dalla conta piastrinica.

Trasfusione di eritrociti

Tutti i pazienti candidati a TMO devono essere trasfusi solo con emazia deleucocitate, possibilmente omogruppo e omofenotipo.

I *trigger* trasfusionali per la trasfusione di eritrociti seguono le linee guida convenzionali: un valore di emoglobina pari a 8 g/dL viene considerato il valore soglia per iniziare a trasfondere eritrociti nei soggetti in buono stato di salute, valori più elevati sono considerati in pazienti cardiopatici.

Il trapianto di cellule staminali è in aumento anche nei pazienti più anziani affetti da altre patologie che richiedono *trigger* diversi dai pazienti privi di tali comorbidità; il Servizio Trasfusionale necessita di documentare tali situazioni anche per giustificare l'impiego degli emocomponenti richiesti.

Compatibilità ABO/Rh(D)

Il trapianto di CSE di per sé non necessita di una compatibilità ABO/Rh(D) ma il Servizio Trasfusionale deve seguire specifiche linee guida nella gestione delle trasfusioni in base alla compatibilità di entrambe i donatori nei confronti del paziente ricevente (tabella 1). Il gruppo ABO/Rh(D) da trasfondere al paziente sottoposto a TMO allogenico deve essere contemporaneamente compatibile con il gruppo del ricevente e del donatore.

Poiché gli eritrociti trasfusi possono rimanere circolanti per giorni e settimane sono richiesti opportuni accorgimenti per selezionare gli emocomponenti ABO/Rh(D)-compatibili il prima possibile. Per questa ragione alcuni Servizi Trasfusionali iniziano a trasfondere eritrociti di gruppo O appena informati della possibilità di un trapianto ABO/Rh(D)-non compatibile.

I criteri per la trasfusione delle piastrine seguono gli stessi criteri della trasfusione di plasma.

La richiesta più frequente di plasma per trapianti ABO-mismatched è il plasma di gruppo AB (donatore universale).

Nel caso i componenti piastrinici compatibili con entrambe i donatori ed il ricevente non siano disponibili, le emoagglutinine anti-A e/o anti-B presenti nel plasma di un donatore non-compatibile, possono causare emolisi nel paziente ricevente. In questi casi è necessario effettuare un lavaggio delle piastrine con rimozione del plasma; in alternativa si può titolare le emoagglutinine presenti e nel caso il titolo sia relativamente basso (< 32) il lavaggio può non essere necessario.

Recipient RBC group	Donor's RBC group	Category of ABO mismatch†	Erythrocyte transfusion	Platelet or plasma transfusion
A	O	Minor	O	A, AB
B	O	Minor	O	B, AB
AB	O	Minor	O	AB
AB	A	Minor	A, O	AB
AB	B	Minor	B, O	AB
O	A	Major	O	A, AB
O	B	Major	O	B, AB
O	AB	Major	O	AB
A	AB	Major	A, O	AB
B	AB	Major	B, O	AB
A	B	Minor and major	O	AB
B	A	Minor and major	O	AB
A	A	None	A, O	A, AB
B	B	None	B, O	B, AB
AB	AB	None	AB, A, B, O	AB
O	O	None	O	O, A, B, AB

RBC indicates red blood cell; HPC, hematopoietic progenitor cell.
*These guidelines apply from time of initiation of myeloablative therapy until reverse and forward erythrocyte typing of the donor.
†Major ("forward") mismatch occurs when donor's RBC-ABO group is serologically incompatible with recipient's plasma. Minor ("reverse") mismatch occurs when recipient's RBC-ABO type is serologically incompatible with donor's plasma.

Tratta da: J.L.Gajewski. A review of transfusion practice before, during and after hematopoietic progenitor cell transplantation. Blood 2009;112:3036-3047.

Considerazioni Trasfusionali nel TMO

