



RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE:

EMOCOMPONENTI E PLASMADERIVATI AD AZIONE PROCOAGULANTE

COBUS

Comitato Ospedaliero per il Buon Uso del Sangue

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI)

IRCCS Burlo Garofolo

DIMT - Dipartimento Interaziendale di Medicina Trasfusionale

Giuliano Isontino

A5.DP.02 Rev. 04. Aprile 2023

INDICE

Pagina

1. Introduzione	4
1.1 Abbreviazioni	5
2. La trasfusione di concentrati eritrocitari (CE)	6
2.1. Requisiti di legge e prodotti disponibili	6
2.2. Razionale per la trasfusione CE	7
Meccanismi fisiologici	7
impatto dell'anemia sulla morbilità e mortalità	7
2.3. Soglie trasfusionali	8
Trials Clinici Randomizzati (RCT)	8
Linee Guida Trasfusionali	9
Dose e somministrazione di CE	11
2.4. La trasfusione nel paziente sintomatico	12
2.5. La trasfusione nel paziente cardiopatico	13
La trasfusione nel paziente con sindrome coronarica acuta	13
La trasfusione nel paziente con pregressa cardiopatia ischemica	13
La trasfusione nel paziente con insufficienza cardiaca	13
2.6. La trasfusione nel paziente in terapia intensiva	13
2.7. La trasfusione nel paziente con emorragie digestive	14
2.8. La trasfusione nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC)	14
2.9. La trasfusione nel paziente oncologico	14
2.10. La trasfusione nel paziente chirurgico	14
2.11. La trasfusione nel paziente anziano con frattura dell'anca	15
2.12. Sintesi delle soglie pre-trasfusionali per le principali categorie di pazienti	16
2.13. La terapia trasfusionale nel trauma	17
2.14. La trasfusione massiva	18
Supporto con concentrati eritrocitari (CE)	18
Supporto di PFC e CP	19
Infusione di fibrinogeno	19
Indicazioni riassuntivi all'utilizzo dei CE, del PFC, del Fibrinogeno e di CP	
Concentrati di Complesso Protrombinico e Acido Tranexanico	20
Test di Laboratorio e Trasfusione massiva	21
2.15. L' emorragia post-partum	22
2.16. La trasfusione di CE irradiati	24
2.17. La trasfusione di CE lavati	24
2.18. Complicanze ed effetti indesiderati della trasfusione	25
2.19. Alternative alla trasfusione per i pazienti sottoposti a interventi chirurgici	25
Eritropoietina (EPO)	
Ferro per via orale o endovenosa	

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

2.20 Patient Blood Management	25
3. La trasfusione in età neonatale (CE, Piastrine, Plasma)	28
3.1 Emocomponenti disponibili per la trasfusione neonatale	
Concentrati eritrocitari	
Concentrati piastrinici	
Plasma	
3.2 Procedure Pre-Trasfusionali	29
3.4 Indicazioni alla trasfusione di Emcomponenti nel neonato	29
Exanguignotrasfusione nel neonato	29
Trasfusione di Emazie nel neonato	29
Trasfusione di Piastrine nel neonato	31
Trasfusione di Plasma nel neonato	31
3.5 Scelta dell'emocomponente e volume da trasfondere	32
3.6 Principali reazioni avverse alla trasfusione nel neonato	32
4. La trasfusione di concentrati piastrinici (CP)	33
4.1 Requisiti di legge e prodotti disponibili	33
4.2 Principali indicazioni	34
Trasfusione terapeutica	34
Reverse di farmaci con azione antiaggregante piastrinica	34
Trasfusione profilattica	34
Soglie trasfusionali	35
Controindicazioni alla trasfusione profilattica di piastrine	36
Dosaggio	36
5. La trasfusione di plasma fresco congelato (PFC)	37
5.1 Requisiti di legge e prodotti disponibili	
5.2 Principali indicazioni alla trasfusione di plasma e dosaggio	38
5.3 Controindicazioni alla trasfusione di PFC	39
6. Utilizzo dei Plasmaderivati e di farmaci ad azione procoagulante per la prevenzione e trattamento delle patologie emorragiche	40
6.1 Indicazioni alla gestione del paziente che sanguina	
6.2 Plasmaderivati e farmaci procoagulanti disponibili nel DIMT di ASUGI : indicazioni e dosi	42
Riferimenti bibliografici	51
Allegato 1 Indicazione alla irradiazione di emocomponenti	57

1. Introduzione

Il presente documento riflette la normativa trasfusionale, ed in particolare il Decreto Ministeriale 2 novembre 2015 [1], e prende atto:

- dei risultati dei principali trials clinici sulle soglie pretrasfusionali condotti negli ultimi anni;
- delle indicazioni riportate dalle più recenti Linee Guida internazionali;
- delle evidenze dei programmi di Patient Blood Management che hanno avuto un notevole sviluppo negli anni più recenti.

Queste Raccomandazioni, oltre a dare indicazioni sul buon uso degli emocomponenti, forniscono una guida all'utilizzo di emoderivati emostatici, ai farmaci emostatici e agli emocomponenti non trasfusionali.

Il presente documento è stato redatto dai dirigenti medici del Dipartimento di Medicina Trasfusionale Giuliano Isontino, si è avvalso del contributo di numerosi colleghi internisti, anestesisti, chirurghi, ortopedici ed è stato approvato dai Comitati per il Buon Uso del Sangue di ASUGI e IRCCS Burlo Garofolo.

Col presente documento ci proponiamo di raggiungere i seguenti obiettivi:

- migliorare la conoscenza delle caratteristiche degli emocomponenti ed emoderivati disponibili;
- fornire indicazioni relative alle terapie alternative alla trasfusione;
- promuovere i programmi di Patient Blood Management;
- fornire informazioni sui farmaci emostatici sistemici e locali per il trattamento delle patologie dell'emostasi;
- garantire l'appropriatezza della terapia trasfusionale attraverso la riduzione dell'uso, non basato sull'evidenza, di emocomponenti, emoderivati e altri farmaci emostatici.

Come utilizzare questo documento

All'inizio dei tre capitoli sugli emocomponenti, vengono riportati i requisiti di legge previsti dal DM 2-11-2015 e i prodotti disponibili. Per ogni prodotto si discute del razionale, dei risultati di studi clinici randomizzati, di quanto riportato da Linee Guida internazionali, delle soglie pretrasfusionali e, soprattutto per i concentrati eritrocitari, si entra nel merito della trasfusione in specifiche popolazioni di pazienti.

Le raccomandazioni contenute nel presente documento, si basano su evidenze cliniche intese come risultati di trials clinici randomizzati e studi osservazionali, nonché sulle indicazioni riportate nelle principali Linee Guida internazionali.

1.1 Abbreviazioni

aPCC	Concentrati del complesso protrombinico attivato
AT	Antitrombina
ATX	Acido tranexamico
AVK	Antagonisti della vitamina K
CCP	Concentrati del Complesso Protrombinico
CE	Concentrati eritrocitari
CHT	Chemioterapia
CID	Coagulazione intravascolare disseminata
CP	Concentrati piastrinici
DM	Decreto Ministeriale
DOACS	Anticoagulanti Orali Diretti
EP	Embolia polmonare
EPO	Eritropoietina
EPP	Emorragia post partum
Hb	Emoglobina
HIT	Piastrinopenia eparino-indotta
Ht	Ematocrito
IUT	Trasfusione intrauterina
MSBOS	Maximum Surgical Blood Order Schedule
PBM	Patient Blood Management
PFC	Plasma Fresco Congelato
RCT	Trials Clinici Randomizzati
rFVIIa	Fattore VII attivato ricombinante
TAO	Terapia anticoagulante orale
TEV	Tromboembolismo venoso
TM	Trasfusione massiva
TRALI	Danno polmonare acuto associato a trasfusione
TTP	Porpora trombotica trombocitopenia

2. La trasfusione di concentrati eritrocitari (CE)

2.1 Requisiti di legge e prodotti disponibili

Concentrati eritrocitari (CE) leucodepleti: Requisiti DM 2-11-15

B.3.2 Requisiti del concentrato eritrocitario leucodepleto e risospeso in soluzione additiva

Parametro da verificare	Requisito
Volume	Definito sulla base del sistema utilizzato
Emoglobina	Minimo 40 g per unità
Ematocrito	0,50 – 0,70
Leucociti residui (leucodepleto)	< 1 x 10 ⁶ per unità
Emolisi alla fine del periodo di conservazione	< 0,8% della massa eritrocitaria
Conservazione	4 °C ± 2

Prodotti disponibili

Prodotto	Caratteristiche	Indicazioni	Disponibilità
Concentrati eritrocitari privi di buffy coat, leucodepleti (CE), con aggiunta di soluzioni additive (SA)	<p>Ottenuti da 450 (±10%) ml Sangue intero deplasmato e privato del buffy coat e con aggiunta di 80 ml di SAG-Mannitolo.</p> <p>Volume finale 250 ml ± 50</p> <p>Contenuto minimo di Hb > 43 gr</p> <p>Htc 50-70%</p> <p>La leucodeplezione mediante filtrazione subito dopo il prelievo consente di ottenere globuli rossi sostanzialmente privi di globuli bianchi e di piastrine</p> <p>Il contenuto di leucociti deve essere inferiore a 1x10⁶ per unità che si ritiene una dose non capace di indurre immunizzazione anti HLA. Consente inoltre di ridurre :</p> <ol style="list-style-type: none"> le reazioni indesiderate dovute alla presenza di leucociti (le reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche, la trasmissione di CMV, l'immunizzazione primaria contro antigeni leucocitari causa della refrattarietà alla trasfusione piastrinica) 	<p>Sono indicati per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti.</p> <p>Il valore soglia di emoglobina che giustifica la trasfusione di globuli rossi nel paziente chirurgico adulto è circa 7-8 g/dl</p> <p>Le linee guida raccomandano un regime restrittivo (Hb 7-8 g/dl) in tutti i pazienti ricoverati emodinamicamente stabili, anche in presenza di precedenti cardiovascolari</p> <p>In caso di anemia cronica la soglia è generalmente più bassa, fatti salvi i protocolli di regime trasfusionale della talassemia</p>	immediata in urgenza

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

	c) le reazioni indesiderate, per lo più febbrili, dovute alla liberazione da parte dei leucociti, durante i primi giorni della conservazione, di citochine che non possono essere eliminate con la filtrazione al letto del malato		
CE irradiati	CE con SA sottoposti ad una dose di radiazioni tra 25-50 Gy che consente di inattivare i linfociti presenti. I linfociti vitali contenuti in un emocomponente possono causare una grave forma di Graft versus Host Disease associata alla trasfusione (TA-GvHD) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche e meno frequentemente in soggetti gravemente immunodepressi Durata conservazione 28 gg a 4°C	Anemia in pazienti a rischio di GVHD trasfusionale. Vedi allegato 1	disponibili entro 6 ore
CE lavati	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 in pazienti con intolleranze/allergie gravi a proteine plasmatiche. La produzione di GR lavati viene programmata per casi selezionati (per esempio pazienti con deficit di IgA).	disponibili entro 6 ore

2.2 Razionale per la trasfusione di concentrati eritrocitari (CE)

Il principale razionale per la trasfusione di CE è fornire globuli rossi sufficienti a prevenire o invertire l'ipossia tissutale causata da una ridotta cessione di ossigeno. I globuli rossi cedono ossigeno ai tessuti e la maggior parte dell'ossigeno è legato all'emoglobina: di conseguenza l'anemia ha il potenziale di ridurre il trasporto di ossigeno; tuttavia la maggior parte dei pazienti è in grado di aumentare la cessione di ossigeno ai tessuti aumentando la gettata cardiaca oltre un certo range di concentrazione di emoglobina; le principali considerazioni fisiologiche nei pazienti anemici riguardano il grado a cui la cessione di ossigeno ai tessuti è adeguata, e quello a cui i meccanismi di compensazione possono essere sopraffatti o divenire dannosi

La cessione di ossigeno (DO₂) ai tessuti è determinata dalla formula:

$$DO_2 = \text{gettata cardiaca} \times \text{concentrazione di ossigeno arterioso}$$

Meccanismi fisiologici che aumentano l'estrazione di ossigeno nell'anemia

Meccanismi che aumentano il contenuto arterioso di ossigeno:

- Aumentata produzione di eritropoietina- aumentata sintesi di emoglobina
- Spostamento a destra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina- aumentata estrazione di ossigeno

Meccanismi che aumentano la gettata cardiaca:

- Aumento della frequenza cardiaca
- Aumento della contrattilità miocardica
- Riduzione della viscosità ematica e delle resistenze vascolari periferiche

Nella pratica clinica la trasfusione di globuli rossi concentrati è generalmente somministrata a pazienti anemici con comorbidità, ed il meccanismo compensatorio può, quindi, essere alterato in particolare se sono associate malattie cardiovascolari. E' stato discusso in passato sul fatto che questo può giustificare la trasfusione profilattica per mantenere un'Hb di 10 g/dl; tuttavia mancano dati che supportino questo target di Hb. Al contrario, studi multicentrici randomizzati controllati indicano che soglie di Hb 7-8 g/dl confrontate con soglie di 10 g/dl sono associate con risultati migliori nella maggior parte dei pazienti [2,3,4,5,6].

La pratica trasfusionale ottimale dovrebbe prevedere la trasfusione di un numero sufficiente di concentrati eritrocitari per garantire il miglioramento clinico del paziente, nel contempo evitando trasfusioni non necessarie. Linee Guida ed Evidenze da Studi randomizzati e metanalisi supportano l'indicazione a soglie di emoglobina restrittive (7-8 g/dl) per la maggior parte dei pazienti stabili senza evidenza di inadeguata ossigenazione tissutale.

Impatto dell'anemia su morbidità e mortalità

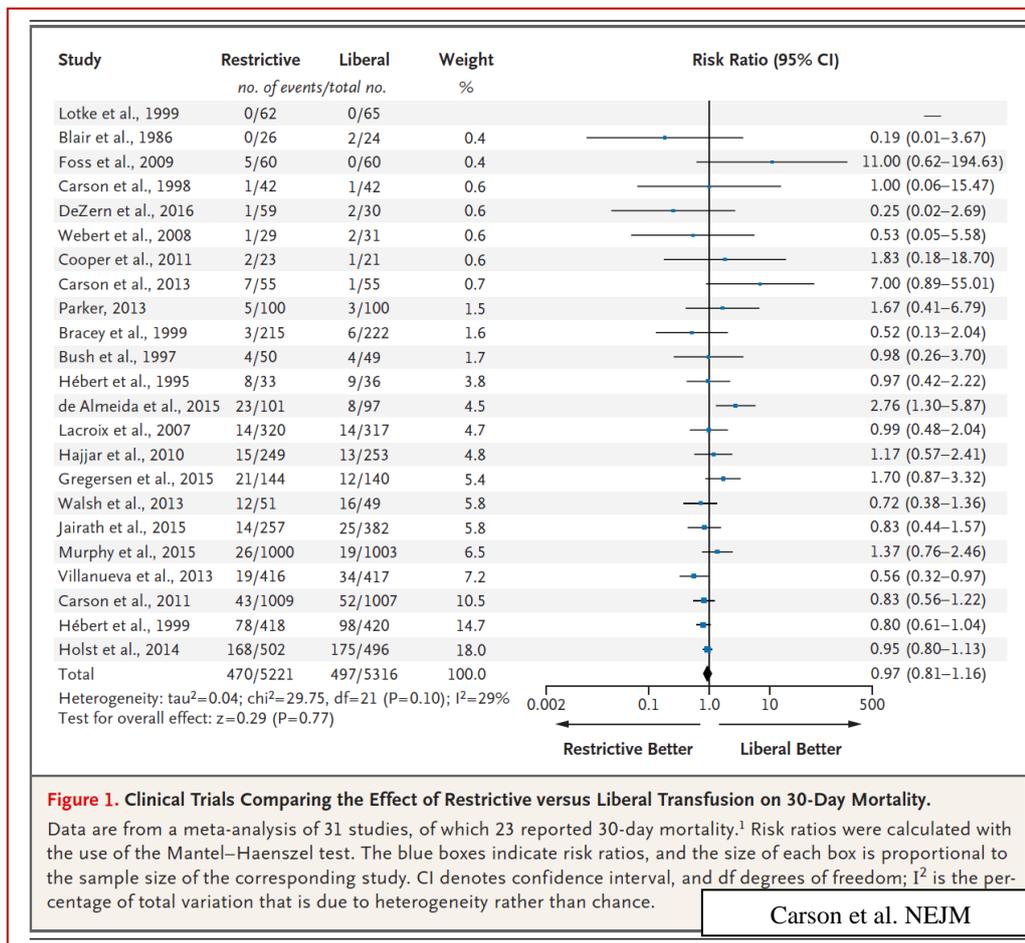
Studi clinici in pazienti sottoposti a interventi chirurgici hanno evidenziato che livelli di Hb 7-8 g/dl non hanno effetti avversi sulla mortalità, mentre era evidente un rischio aumentato di mortalità post operatoria quando l'Hb scendeva sotto i 7g/dli [7].

2.3 Soglie trasfusionali

Trials Clinici Randomizzati (RCT)

Il già citato lavoro di Carson [2], riporta i risultati di una meta-analisi dei più importanti studi clinici randomizzati che hanno testato la sicurezza e l'efficacia di soglie pretrasfusionali restrittive (Hb 7-8

g/dl verso soglie liberali (Hb 9-10 g/dL). La figura a fianco sintetizza i risultati degli studi per quanto attiene alla mortalità a 30 giorni. Gli autori concludono che i dati dei trials clinici dimostrano con chiarezza che la soglia restrittiva (7-8 g/dl di Hb) è sicura nella maggioranza dei pazienti. Questo dato è stato incorporato in tutte le principali



Linee Guida trasfusionali

Di seguito, riportiamo l'elenco delle Società Scientifiche o Enti Nazionali che hanno pubblicato Linee Guida con la raccomandazione di adottare soglie trasfusionali restrittive 7-8 g/dl in pazienti emodinamicamente stabili in assenza di sanguinamento attivo[8

- AABB (American Association of Blood Banks) 2016 [4]
- United Kingdom National Clinical Guideline Centre 2016 [9]
- American College of Physicians (anemia in heart disease) 2013 [10]
- British Committee for standards in Haematology (critically ill adults) 2012 [11]
- Clinical Practice Guideline for Anemia In Chronic Kidney disease, 2012 [12]
- Surviving sepsis Campaign Guidelines Committee including the pediatric subgroup (sepsis and shock) 2013 [13]
- National Comprehensive Cancer Network (chemotherapy induced anemia) 2014 [14]
- British Committee for standards in Haematology (myelodysplastic syndromes) 2014 [15]
- Patient Blood Management Guidelines: National Blood Authority Australia 2012 [16]

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

- American Society of Anesthesiologist (perioperative blood management) 2015 [17]
- WHO: Educational Modules on Clinical Use of Blood 2021 [126]

Lo schema di seguito riportato, illustra le indicazioni sulle soglie pretrasfusionali raccomandate dalle più recenti **Linee Guida dell'American Association of Blood Banks (AABB, 2016) [4]** , in pazienti emodinamicamente stabili e in assenza di sanguinamento attivo.

Linee Guida AABB 2016: indicazioni alla trasfusione in pazienti emodinamicamente stabili e in assenza di sanguinamento attivo



Indicazioni alla trasfusione	Emoglobina pre-trasfusionale g/dl						
	< 6	6	7	8	9	10	> 10
Trasfusione RACCOMANDATA	X	X					
Trasfusione verosimilmente INDICATA		X	X				
Trasfusione può essere APPROPRIATA: chir. ortopedica o cardiocir. o patologia cardiovascolare stabile			X	X			
Trasfusione generalmente NON INDICATA ma dovrebbe essere considerata: per pz. sintomatici, emorragici, sindrome coronarica acuta e pz. emato-oncologici piastrinopenici				X	X	X	
Trasfusione NON indicata							X

Raccomandazione sulla buona pratica trasfusionale

La decisione di trasfondere un concentrato eritrocitario (CE), non deve essere basata solamente sul livello di emoglobina ma deve prendere in esame il contesto clinico generale, le comorbidità e le alternative terapeutiche alla trasfusione.

I parametri che devono essere presi in esame comprendono:

- la velocità di riduzione del livello di emoglobina
- il volume intravascolare
- presenza di dispnea, vertigine, dolore toracico, ipotensione
- tolleranza allo sforzo fisico
- tachicardia che non risponde all'infusione di liquidi
- le preferenze del paziente.

La presente raccomandazione non va intesa come uno standard assoluto e non può essere applicata alle decisioni individuali.

Per le indicazioni sulle soglie di emoglobina pre-trasfusionale in categorie di pazienti selezionate, vedi i capitoli successivi.

Dose e somministrazione di CE

La dose media deve essere calcolata tenendo presente che:

- a. nei pazienti adulti, una unità di CE incrementa, in media, il valore dell'emoglobina di 1 g/dl e l'ematocrito del 3%;
- b. nei pazienti pediatrici, la dose di CE consigliata è mediamente 10ml/kg;
- c. l'emivita media delle emazie trasfuse è di circa 58 giorni.

Controllo dell'efficacia

La valutazione ottimale dell'efficacia trasfusionale può essere effettuata controllando i valori di emoglobina e/o ematocrito post-trasfusionali a 24 ore. In condizioni di stabilità emodinamica è già indicativo un controllo dopo 15 minuti.

La premessa di una trasfusione evitabile consiste nell'attenta valutazione di rischi, benefici e possibili alternative che hanno determinato la decisione di trasfondere.

Ogni trasfusione deve essere sempre il risultato di una scelta clinica indipendente i cui i benefici attesi superino i rischi correlati.

Raccomandazione sulla trasfusione di un concentrato eritrocitario per volta

- Nei pazienti ospedalizzati e clinicamente stabili, non solo è raccomandata l'adozione di soglie trasfusionali restrittive ma, in caso di necessità trasfusionale, deve essere trasfusa una sola unità alla volta
- La scelta relativa ad un'ulteriore trasfusione deve essere supportata da una attenta rivalutazione clinica del paziente, ricordando anche che il rischio trasfusionale aumenta con l'incremento del numero di unità trasfuse
- Il sito del Centro Nazionale Sangue (<http://pbm.centronazionalesangue.it/pagine/patient-blood-management-italia.html>) contiene raccomandazioni inerenti la trasfusione di una unità per volta

Di seguito, verranno illustrate e discusse le linee guida trasfusionali per specifiche categorie di pazienti.

2.4 La trasfusione nel paziente sintomatico

Il paziente che presenta sintomi correlabili all'anemia, dovrebbe essere trasfuso con soglie pre-trasfusionali inferiori a 10 g/dl. Questa indicazione è valida quando la sintomatologia è severa e attribuibile al grado di anemia e non alle possibili patologie concomitanti. Nei casi in cui il paziente non manifesti i tipici sintomi dell'anemia (ad esempio soggetti con deficit cognitivo, neuropatia diabetica, in terapia analgesica), l'utilizzo di misure alternative (ad es. modifiche del tracciato ECG) può essere utile. Quando si trasfonde un paziente sintomatico, è di particolare importanza verificare se i sintomi migliorano dopo la trasfusione, in quanto questo è un dato che guida le successive decisioni.

2.5 La trasfusione nel paziente cardiopatico

La decisione di trasfondere un paziente affetto da cardiopatia dovrebbe tener conto della natura della patologia; ad esempio, è probabile che pazienti con sindrome coronarica acuta richiedano soglie trasfusionali diverse da pazienti con malattia coronarica stabile o pazienti con scompenso congestizio [7,18].

Due revisioni sistematiche in Cardiocirurgia e nella pratica trasfusionale perioperatoria (inclusa la Cardiocirurgia) hanno riportato una più elevata mortalità con la soglia restrittiva; un'altro studio non ha evidenziato una differenza nella mortalità a 30 giorni tra una soglia restrittiva ed una liberale, tuttavia si è verificato un numero maggiore di nuovi eventi ischemici in pazienti con malattia cardiovascolare che erano randomizzati ad una soglia restrittiva [19].

La soglia trasfusionale restrittiva per la maggior parte dei trials era di 8 g/dl mentre la soglia liberale era di 10 g/dl. Sulla base di queste revisioni, la soglia di 8g/dl è da considerarsi sicura per pazienti asintomatici con malattia coronarica stabile [7,18].

La trasfusione di pazienti con malattia coronarica sintomatici, è guidata dai sintomi e dal giudizio clinico e la soglia trasfusionale ottimale in pazienti con malattia coronarica acuta non è definita.

Risultati dei trials clinici trasfusionali

La maggior parte dei trials trasfusionali hanno usato la mortalità a 30 giorni come out-come primario, tuttavia ci sono molte cause di mortalità in pazienti critici nei primi giorni di malattia; una mortalità a lungo termine può essere un indicatore più appropriato da solo o associato ad altri indicatori di qualità della vita.

Sono stati esaminati i dati ottenuti da 11 Studi randomizzati che hanno arruolato più di 3000 pazienti con malattia cardiovascolare valutando la mortalità a 30 giorni, e i dati da nove studi con più di 2000 pazienti in cui erano disponibili i nuovi eventi cardiovascolari. Una soglia trasfusionale restrittiva (7-8 g/dl) era associata con un aumentato rischio di sindrome coronarica acuta rispetto ad una soglia liberale (9-10g/dl) mentre non c'era evidenza di differenza nella mortalità a 30 giorni tra i due gruppi.

La trasfusione nel paziente con sindrome coronarica acuta

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

La soglia pre-trasfusionale ottimale per i pazienti con sindrome coronarica acuta (angina instabile, infarto del miocardio senza sopraslivellamento ST – NSTEMI, infarto del miocardio con sopraslivellamento ST – STEMI) rimane un tema dibattuto.

La raccomandazione è di trasfondere sempre quando l'emoglobina è < 8g/dl e considerare la trasfusione tra 8 e 10 g/dl, con l'intento di mantenere livelli \geq 10g/dl.

La trasfusione nel paziente con pregressa cardiopatia ischemica

Per i pazienti asintomatici, con pregressa cardiopatia ischemica, si ritiene che livelli di emoglobina di 8 g/dl siano da considerare sicuri.

La trasfusione nel paziente con insufficienza cardiaca

L'anemia e l'insufficienza cardiaca spesso coesistono per molte ragioni (cambiamenti nelle citochine, anemia da diluizione, terapia medica). Molti esperti considerano l'anemia un marker surrogato di una cattiva prognosi in pazienti con insufficienza cardiaca piuttosto che un target terapeutico; questa idea è supportata da uno studio randomizzato controllato in cui in pazienti con insufficienza cardiaca e anemia, aumentando i livelli di emoglobina da 8g a 12g/dl non sono migliorati gli esiti clinici. Non è possibile stabilire un ruolo causale dell'anemia per gli esiti infausti dell'insufficienza cardiaca; è possibile che l'insufficienza cardiaca avanzata aggravi l'anemia: in questo caso l'anemia può costituire un marker di insufficienza cardiaca avanzata.

Terapia dell'anemia nell'insufficienza cardiaca

- Se identificata una causa specifica (carenza di folati, ferro, vit B12) la terapia deve essere mirata a correggerli.
- Trasfusioni: suggerita una soglia restrittiva(7-8g/dl) in pazienti con insufficienza cardiaca asintomatici.
- Pazienti sintomatici dovrebbero essere trattati quando Hb < 10g/dl; quando sia richiesta la trasfusione è necessario prestare attenzione al volume, includendo la modulazione dei diuretici per evitare il sovraccarico.
- Ferro: efficace e sicuro in pazienti con IC e anemia sideropenia documentata e anemia lieve (Hb 9,5-13,5 g/dl;
- EPO: controindicata in questi pazienti in quanto aumenta il rischio trombo embolico [21].

2.6 La trasfusione nel paziente in terapia intensiva

Studi basati su pazienti ricoverati in Unità di Cure Intensive usando soglie trasfusionali restrittive di 7g/dl hanno evidenziato una riduzione nella mortalità intra ospedaliera, mortalità totale, nuovo sanguinamento, edema polmonare e infezioni batteriche in confronto con una strategia liberale; tuttavia la qualità di questi studi è bassa perchè i pazienti con patologie cardio vascolari erano sotto rappresentati [22].

Evidenze in pazienti con shock settico e in pazienti emodinamicamente stabili in terapia intensiva

Lo studio randomizzato controllato TRISS (Transfusion Requirements in Septic Shock) ha arruolato circa 1000 pazienti con shock settico ed Hb < di 9 g/dl, confrontando una soglia trasfusionale restrittiva con una liberale : Hb \leq 7g verso Hb \leq 9g rispettivamente. I Criteri di consenso usati per la sepsi erano: l'infezione, la risposta infiammatoria sistemica, l'ipotensione.

La trasfusione era somministrata come unità singola di globuli rossi concentrati e filtrati [23].

RISULTATI: la mortalità a 90 giorni era simile con le due soglie trasfusionali (outcome primario); anche per gli outcomes secondari (eventi ischemici, reazioni trasfusionali, uso di inotropi, necessità di ventilazione meccanica) i risultati erano simili tra i due gruppi. Questi risultati dimostrano che una strategia trasfusionale restrittiva è altrettanto efficace di una strategia liberale per pazienti ricoverati in Terapia Intensiva con la possibile eccezione di quelli con malattia cardiovascolare ischemica.

2.7 La trasfusione nel paziente con emorragie digestive

Tre studi clinici randomizzati controllati hanno arruolato più di 1500 pazienti con emorragia digestiva alta severa confrontando una soglia trasfusionale restrittiva (Hb 7 g/dl) con una soglia liberale (9g/dl); dagli studi erano esclusi pazienti con emorragia massiva o sindrome coronarica acuta sintomatica, stroke, vasculopatia periferica e trasfusioni negli ultimi 90 giorni [24,25].

Risultati: la strategia restrittiva ha dimostrato risultati migliori sia sull'outcome primario (mortalità entro 45 giorni) che su quello secondario (percentuale di ulteriore sanguinamento ed altri eventi avversi). Il tasso di risanguinamento maggiore nei pazienti con soglia liberale può essere dovuto ad un aumento della pressione intravascolare associata ad un più alto volume ematico che induce una rottura del trombo nella sede della parete vasale emorragica. Gli autori hanno concluso che una soglia di Hb di 7 g/dl era appropriata per tutti i pazienti eccetto forse per quelli con condizioni cardiache instabili.

2.8 La trasfusione nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC)

L'anemia è frequente nei pazienti in dialisi ed è alla base di alcuni sintomi associati alla ridotta funzione renale (fatica, depressione, ridotta resistenza allo sforzo); l'anemia è inoltre associata con aumentata morbilità e mortalità correlate a malattia cardiovascolare e ad un aumentato rischio di protratta ospedalizzazione. L'anemia dovrebbe essere trattata con terapia individualizzata, includendo ferro e.v ed eritropoietina; le Linee Guida suggeriscono di mantenere livelli di Hb nel range di 10-11,5 g/dl; un target maggiore ottenuto con somministrazione di EPO espone i pazienti ad eventi avversi (trombosi, ipertensione, eventi cardiovascolari).

2.9 La trasfusione nel paziente oncologico

Ci sono due principali gruppi di pazienti oncologici per cui la trasfusione può essere indicata:

- pazienti sottoposti a chemioterapia (CHT) mielosoppressiva
- pazienti con neoplasie solide e oncoematologiche avanzate in terapia palliativa e di supporto

L'approccio alla terapia trasfusionale è diverso nei due gruppi.

Relativamente ai pazienti in CHT i pazienti sottoposti a chemioterapia dovrebbero essere trasfusi con le stesse modalità dei pazienti con malattie croniche, quindi trasfusi se sintomatici e, in assenza di sintomi, con soglie trasfusionali di 7-8 g/dl. Per i pazienti con malattia neoplastica avanzata mancano studi pertanto, la trasfusione nei pazienti oncologici andrebbe valutata caso per caso [27,28,29]. In caso di pazienti domiciliari con anemie arigenerative croniche e/o in terapia palliativa può essere appropriato valutare target di Hb superiori in rapporto all'impatto atteso sulla qualità della vita ed ad una accurata analisi rischio/beneficio (124-125)

2.10 La trasfusione nel paziente chirurgico

La decisione di trasfondere concentrati eritrocitari ed altri emocomponenti è generalmente basata sulle perdite intraoperatorie, sull'evidenza di sanguinamento micro-vascolare intrattabile che indica un'emostasi patologica, e sui segni clinici di anemia (tachicardia, ipotensione). Non è necessario somministrare emocomponenti quando l'emoglobina sia stata corretta a 9g/dl e non ci sia evidenza di sanguinamento. Si è visto da studi retrospettivi che livelli di Hb di 7-8 g/dl non avevano effetti avversi sulla mortalità, mentre era evidente un rischio di mortalità post-operatoria quando l'Hb scendeva sotto i 7g/dl. La probabilità di morte o di eventi cardiaci correlava inversamente con l'ematocrito pre- operatorio; anche un'anemia lieve (Hct 36-38.9%) era associata con un 10% di aumento degli eventi e l'aumento arrivava al 52% in pazienti con Hct di base 18- 21%. A differenza degli studi retrospettivi, i dati da studi randomizzati dimostrano che una più aggressiva correzione dell'anemia non migliora necessariamente i risultati [21,30].

SOGLIE TRASFUSIONALI PER I CE NEGLI INTERVENTI CHIRURGICI [31]

- Hb < 7-8g/dl
- Hb < 9 g/dl può essere considerata in pazienti con sanguinamento moderato o severo o evidenza di ischemia miocardica o di altri organi

In assenza di sanguinamento attivo, la valutazione dell'Hb post-trasfusionale può essere fatta dopo 15 minuti dalla trasfusione.

2.11 La trasfusione nel paziente anziano con frattura dell'anca

Una metanalisi ha combinato nove studi randomizzati controllati concludendo che una soglia trasfusionale di 7g/dl di Hb non ha effetti avversi sulla mortalità a 30 e 60 giorni, sul recupero fisico o sull'incidenza di infezioni. In pazienti con frattura d'anca, un ampio studio multicentrico condotto in Canada e negli Stati Uniti non ha messo in evidenza differenze nella mortalità a breve termine, nel recupero fisico e nella percentuale di infezioni. Un'altra metanalisi ha dimostrato che un regime trasfusionale restrittivo (Hb 7g/dl) era associato con un ridotto rischio di infezioni confrontato con una strategia liberale (Hb 9g/dl). Tuttavia in questi Studi i pazienti fragili con frattura d'anca non erano valutati separatamente.

La trasfusione nei pazienti anziani fragili dopo frattura dell'anca

In Letteratura non c'è una singola definizione di fragilità: sono definiti fragili individui vecchi o anziani che mancano di forza e sono inusualmente suscettibili a malattie o altre infermità.

I concetti principali di "fragilità" sono:

- ridotta mobilità
- inattività fisica
- età avanzata
- carenze nutrizionali
- alterazioni cognitive
- fattori residenziali, e suscettibilità a cadute.

Lo Studio prospettico randomizzato controllato TRIFE (Transfusion Requirement in frail elderly)[32] ha arruolato 284 pazienti fragili provenienti da Case di Cura o Residenze protette, ospedalizzati per intervento chirurgico dopo frattura d'anca, e ha confrontato un regime trasfusionale

liberale (Hb < 11,3g/dl) con uno restrittivo (Hb < 9,7g/dl). I Globuli rossi erano trasfusi entro 30 giorni dall'intervento.

Risultati: gli outcomes primari erano i valori di leucociti e proteina C reattiva determinati su 5 prelievi effettuati entro 30 giorni, e il numero di infezioni entro 10 giorni. L'evidenza era che un regime trasfusionale liberale non era associato ad un più alto rischio di infezioni nei primi 10 giorni, né aumentava i valori di leucociti e proteina C reattiva durante i 30 giorni del post-operatorio; peraltro un regime liberale entro i primi 30 giorni del post-operatorio non migliorava la mobilità e la deambulazione ma riduceva l'incidenza di decessi a 30 e 90 giorni.

Le conclusioni dello Studio TRIFE sono che una soglia trasfusionale liberale sembra migliorare la sopravvivenza a 90 giorni in pazienti fragili provenienti da Strutture protette e/o Case di Cura e ospedalizzati per l'intervento chirurgico, senza aumentare il rischio infettivo. La strategia trasfusionale liberale sembra migliorare il recupero delle performance fisiche entro un anno e questo era associato con una migliore qualità di vita.

2.12 Sintesi delle soglie pre-trasfusionali per le principali categorie di pazienti

Soglie di Hb pre-trasfusionale per pazienti adulti (tratto da UpToDate e modificato)

Condizione	Soglia Hb pre-trasfusionale
Paziente sintomatico (ad es. Ischemia miocardica)	10 g/dl* ^[a,b]
Paziente ospedalizzato	
Pregressa malattia coronarica	8 g/dl* ^[b]
Sindromi coronariche acute	8 a 10 g/dl ^{¶[b,c]}
Paziente in terapia intensiva (emodinamicamente stabile)	7 g/dl* ^[d,e]
Emorragie digestive (emodinamicamente stabile)	7 g/dl* ^[f]
Chirurgia non-cardiaca	8 g/dl* ^[a]
Cardiochirurgia	7.5 g/dl* ^[g,h]
Paziente ambulatoriale	
Paziente oncologico in trattamento	7 a 8 g/dl [¶]
Cure palliative	Al bisogno e in base ai sintomi

* Basato su risultati di trials clinici

¶ Mancano trials clinici; basato sull'esperienza

Riferimenti bibliografici:

- a) Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011; 365:2453.
- b) Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 165:964.
- c) Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011; 108:1108.
- d) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group [see comments]. N Engl J Med* 1999; 340:409.
- e) Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356:1609.
- f) Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:11.
- g) Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1559.
- h) Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017; 377:2133.

2.13 La terapia trasfusionale nel trauma

Nel quadro del trauma la perdita di volume ematico è la più comune causa di shock.

Classificazione dell'emorragia post traumatica

TABLE 3-1 SIGNS AND SYMPTOMS OF HEMORRHAGE BY CLASS

PARAMETER	CLASS I	CLASS II (MILD)	CLASS III (MODERATE)	CLASS IV (SEVERE)
Approximate blood loss	<15%	15-30%	31-40%	>40%
Heart rate	↔	↔/↑	↑	↑/↑↑
Blood pressure	↔	↔	↔/↓	↓
Pulse pressure	↔	↓	↓	↓
Respiratory rate	↔	↔	↔/↑	↑
Urine output	↔	↔	↓	↓↓
Glasgow Coma Scale score	↔	↔	↓	↓
Base deficit*	0 to -2 mEq/L	-2 to -6 mEq/L	-6 to -10 mEq/L	-10 mEq/L or less
Need for blood products	Monitor	Possible	Yes	Massive Transfusion Protocol

* Base excess is the quantity of base (HCO_3^- , in mEq/L) that is above or below the normal range in the body. A negative number is called a base deficit and indicates metabolic acidosis.

Data from: Mutschler A, Nienaber U, Brockamp T, et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation* 2013;84:309-313.

Terapia iniziale dell'emorragia:

1. Controllo dei sanguinamenti evidenti
2. Correzione dell'ipotensione con fluidi e.v.
3. Emocomponenti

Il trattamento dell'emorragia con cristalloidi aumenta il rischio di coagulopatia da diluizione dei fattori della coagulazione, delle piastrine e di ipotermia. Per evitare queste complicanze in pazienti traumatizzati, il trattamento con fluidi e.v. dovrebbe, qualora possibile, essere evitato oppure dato in piccoli volumi fino a quando non sono disponibili gli emocomponenti. La riduzione della mortalità osservata nei pazienti con emorragia severa da trauma che ricevono plasma piastrine e globuli rossi ha contribuito allo sviluppo della Rianimazione controllata nel trauma. Se gli emocomponenti non sono immediatamente disponibili, si suggerisce la rianimazione iniziale in pazienti con shock emorragico da trauma con un bolo di 500 ml di soluzione elettrolitica infusa il più rapidamente

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

possibile; la rianimazione dovrebbe essere guidata dalla presenza o meno di ipotensione, il fluido ideale rimane non ben definito.

TERAPIA TRASFUSIONALI IN PAZIENTI TRAUMATIZZATI SENZA EMORRAGIA SEVERA

Concentrati eritrocitari	2U se Hb <8 g/dl in pazienti senza rischio di sindrome coronarica acuta	2U se Hb <10 g/dl in pazienti a rischio di sindrome coronarica acuta
Piastrine	1 conc. piastrinico se plt<50000	
Plasma	1-2unità di PFC se INR > 1,5	
Fibrinogeno	2 g di fibrinogeno se <100 mg	

2.14 La trasfusione massiva

La trasfusione massiva è stata definita in modi differenti a seconda del numero di unità trasfuse e dell'intervallo temporale in cui vengono somministrate. Come esposto nella tabella al punto precedente 2.13 una emorragia di classe IV è di per se un trigger per l'attivazione del protocollo di emorragia massiva. Le altre definizioni più comunemente usate sono [33]:

1. ≥ 10 unità di G.R. nelle 24 ore
2. ≥ 6 unità di G.R. in 6 ore
3. ≥ 5 unità di G.R. in 4 ore

La prima e più comunemente usata definizione risente di un "bias" relativo alla sopravvivenza in quanto include solo pazienti che sopravvivono abbastanza a lungo da ricevere almeno 10 unità di GR [33]; un altro problema con le definizioni attualmente disponibili quando applicate alla ricerca e agli audit clinici è che i pazienti con emorragia critica possono non venire classificati come riceventi una trasfusione massiva a seconda del tipo di definizione.

Un approccio alternativo all'inquadramento clinico della TM è valutarla sulla base dell'entità dell'emorragia piuttosto che dal numero di unità trasfuse. Il Comitato Consultivo per i Centri Trasfusionali e Trapianti del Regno Unito (Joint United Kingdom Blood transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee 2018) definisce emorragia maggiore:

- a. perdita di oltre un volume di sangue (70ml/kg) o $> 5l$ in un adulto di 70 Kg) in 24 ore;
- b. perdita di 50% della volemia totale in meno di 3 ore o emorragia superiore a 150ml/min;

Con queste definizioni il focus è sul paziente e sulla severità dell'emorragia; questa prospettiva può inoltre essere utile nella descrizione di situazioni in cui si verifica emorragia maggiore ma non sono state somministrate trasfusioni, ragione per cui un simile scenario potrebbe non venire identificato. Le definizioni di TM basate sul numero di unità trasfuse o sulla perdita di volume ematico sono applicabili solo a pazienti adulti.

In popolazioni pediatriche si definisce TM :

- a. *trasfusione >50% della volemia totale in 3 ore*
- b. *trasfusione >100% della volemia totale in 24 ore*

Trasfusione Massiva: Supporto con concentrati eritrocitari (CE)

E' di importanza vitale nella terapia del sanguinamento critico, tuttavia pochi studi, limitati all'emorragia dal tratto gastrointestinale, hanno affrontato strategie trasfusionali ottimali [24]. Nello Studio Trigger gli Autori hanno rilevato che con un regime restrittivo venivano trasfuse meno unità e non c'erano differenze negli outcomes rispetto ad un regime liberale [34]. Iniziare con CE non compatibilizzati (gruppo 0 Rh negativo) e proseguire con CE omogruppo. In carenza di scorte di CE 0 Rh negativi, è possibile per pazienti maschi adulti e donne non in età fertile, utilizzare CE di gruppo 0 Rh positivo.

Trasfusione Massiva: supporto con plasma fresco congelato (PFC) e concentrati piastrinici (CP)

Le evidenze sul ruolo delle trasfusioni di plasma e piastrine nei pazienti con emorragia critica sono limitate; in una metanalisi non recente si è evidenziato che la trasfusione di plasma in pazienti traumatizzati era associata con un ridotto rischio di insufficienza multi organo e decesso, ma l'evidenza era di bassa qualità perché includeva solo studi osservazionali [35].

In uno Studio prospettico su pazienti traumatizzati [36], gli Autori rilevarono che le trasfusioni di plasma e piastrine nelle prime 24 ore correlavano con una minore mortalità. Gli Studi osservazionali hanno supportato il razionale per il Trial PROPPR: Pragmatic, Randomized, Optimal Platelet and Plasma Ratios che ha confrontato il rapporto di PFC, PLT e GR 1:1:1 con il rapporto 1:1:2 nelle 24 ore in relazione alla mortalità a 30 giorni; questo Trial (680 pazienti) non ha rilevato differenze tra i due gruppi nella mortalità a 24 ore e 30 giorni [37].

E' importante evidenziare che le unità di plasma e di piastrine a cui si riferisce la maggior parte dei lavori anglosassoni pubblicati sull'argomento, corrispondono ai prodotti ricavati da una unità singola di sangue intero , mentre le unità di plasma da aferesi per i pazienti adulti, disponibili in Friuli Venezia Giulia, sono di 700 ml, corrispondenti circa a 3 unità da sangue intero, ed i concentrati piastrinici da Aferesi o da a Pool corrispondono a circa 4-5 unità di piastrine da sacca singola. Per questi motivi il protocollo di supporto trasfusionale con emocomponenti nella trasfusione massiva nel nostro contesto va ricalcolato indicativamente nella formula 4:1:1 ovvero una unità di plasma e una unità di Concentrato piastrinico ogni 4 unità di sangue intero.

Altri Studi non hanno confermato i risultati dei primi Studi osservazionali [38], facendo concludere che più alti rapporti di plasma/globuli rossi non correggono la coagulopatia da trauma; quest'ultima riconosce molteplici cause: emodiluizione, ipotermia, acidosi, danno endoteliale e conseguente iperfibrinolisi; la coagulopatia in pazienti con emorragia critica sottoposti ad interventi cardio- chirurgici è associata ad un'alterata funzionalità piastrinica indotta dal contatto con le superfici del circuito di bypass cardiopolmonare e ad una riduzione della conta piastrinica causata dal consumo nel circuito stesso [39]. In una revisione sistematica sulle dosi ottimali, il timing ed il rapporto di emocomponenti nella TM, 6 studi randomizzati controllati hanno consentito di concludere che in pazienti adulti con emorragia critica di qualsiasi origine, non c'è sufficiente evidenza per raccomandare il rapporto plasma/piastrine/globuli rossi 1:1:1 o 1:1:2. [40].

Trasfusione Massiva: Infusione di fibrinogeno

Il fibrinogeno è l'elemento finale nella cascata coagulativa e può venire consumato durante l'emorragia critica; una bassa concentrazione plasmatica di fibrinogeno è predittiva di un'emorragia critica ed è associata con un incremento del fabbisogno trasfusionale e con un aumentata mortalità [41,42].

Le concentrazioni plasmatiche di fibrinogeno variano a seconda della causa dell'emorragia; inoltre 2000 pazienti sottoposti a TM, concentrazioni ridotte erano rilevate nei trapianti di fegato, in chirurgia vascolare e nei traumi. Poiché in gravidanza la concentrazione di fibrinogeno è aumentata, nell'EPP i valori possono risultare nel range ma essere bassi rispetto ai livelli fisiologici attesi [43]. Sono necessari ulteriori studi per stabilire quali pazienti necessitino di supporto con concentrati di fibrinogeno e altri fattori coagulativi e con quali tempi e dosaggi.

Indicazioni riassuntive all'utilizzo dei CE, del PFC, del Fibrinogeno e di CP in corso di emorragia maggiore secondo le linee guida: Haematological management of major haemorrhage: a British Society for Haematology guideline (May 2022) [146].

- E' necessario trasfondere CE con una perdita ematica pari al 30-40% della volemia (1500 ml in un maschio di 70 kg)
- Una perdita ematica superiore al 40% della volemia richiede trasfusioni immediate di CE
- L'obiettivo, nell'emorragia massiva, è quello di mantenere Hb a livelli sufficienti per una adeguata ossigenazione tissutale (6-10g/dl)
- Quando il sanguinamento è controllato non c'è indicazione a riportare l'emoglobina ai livelli fisiologici
- Il PFC è stato il trattamento di scelta per la coagulopatia da emorragia, non è la terapia ottimale per l'ipofibrinogenemia correlata al sanguinamento maggiore
- Ci sono dati che ne supportano il ruolo del PFC nell'emorragia maggiore post traumatica mentre mancano dati certi sulla sua utilità in emorragie non trauma associate
- Effetti diversi sulla mortalità sono stati riportati dal rapporto GR-PFC a seconda dei setting clinici
- Dopo una trasfusione iniziale empirica, ulteriori infusioni devono basarsi su test coagulativi ripetuti
- Per l'utilizzo del fibrinogeno ci sono evidenze limitate sui livelli critici decisionali; nell'emorragia traumatica andrebbe supplementato se livelli < di 150 mg/dl
- La conta piastrinica non dà un'indicazione sulla loro reale funzionalità in pazienti con shock e ipotensione
- Una piastrinopenia severa è un evento tardivo in un'emorragia maggiore
- Si suggerisce di mantenere una conta piastrinica > di 50.000/ml, nel trauma cranico non <100.000
- I risultati di un trial (PATCH trial) dimostrano che la trasfusione di piastrine aumenta il rischio di morte in pazienti che assumono antiaggreganti, in particolare Asa e presentano uno stroke emorragico non traumatico.
- Alcuni dati suggeriscono cautela nell'utilizzo di concentrati piastrinici in pazienti che assumono antiaggreganti e hanno un sanguinamento gastro-enterico

Concentrati complesso protrombinico e acido tranexamico in corso di emorragia maggiore

- Le evidenze di efficacia dei CCP in sanguinamenti maggiori non associati a terapia con AVK sono limitate ma, come terapia di prima linea, possono soddisfare la tempestività necessaria per correggere la coagulopatia [147].
- I dati ottenuti da tre studi (circa 800 pazienti) hanno dimostrato una riduzione della mortalità in pazienti che hanno ricevuto FFP e PCC rispetto a quelli che hanno ricevuto solo PFC, senza un incremento di eventi trombotici. Si è evidenziato inoltre un minor fabbisogno di GR e una più rapida correzione dei parametri coagulativi tuttavia per la validazione di questo approccio terapeutico sono necessari ulteriori studi.
- L'acido tranexamico è sicuro, e se usato precocemente (entro 3 ore), riduce la mortalità sia nell'emorragia post traumatica che nell'emorragia post partum
- L'acido tranexamico è controindicato nelle emorragie digestive

Test di Laboratorio e Trasfusione massiva

I test coagulativi di base come Pt, aPtt, fibrinogeno e la conta piastrinica hanno tradizionalmente guidato le decisioni nella TM, in particolare per la trasfusione di emocomponenti diversi dagli eritrociti [44]; successivamente la tromboelastografia (TEG) e più recentemente il tromboelastogramma (ROTEM) sono usati in alternativa ai test di Laboratorio convenzionali e riflettono più strettamente il processo emostatico in vivo. I limiti del ROTEM sono: la non sensibilità all'acido acetilsalicilico, al Clopidogrel, all'eparina a basso p.m. e al Warfarin.

TEG e ROTEM sono validi indicatori per il supporto trasfusionale nella coagulopatia da trauma [45]. In uno studio del 2106 [44], i pazienti traumatizzati randomizzati a tromboelastogramma o metodiche coagulative convenzionali avevano la stessa necessità trasfusionale di globuli rossi, ma le unità di plasma e concentrati piastrinici trasfuse nel gruppo ROTEM erano inferiori nelle prime due ore di rianimazione; complessivamente questi pazienti avevano una migliore sopravvivenza a 28 giorni. Una metanalisi di oltre 8000 pazienti cardiocirurgici in 9 Studi randomizzati controllati ed 8 Studi osservazionali hanno evidenziato che i test viscoelastici riducono la probabilità di trasfondere emocomponenti; non c'erano invece differenze significative nella mortalità intraospedaliera, negli eventi cardiovascolari o nella durata dell'ospedalizzazione [46].

2.15 La terapia trasfusionale nell'emorragia post partum (EPP)

L'emorragia primaria del post partum è definita comunemente come una perdita di sangue oltre i 500 ml nelle prime 24 ore dopo il parto vaginale e oltre i 1000 ml dopo il taglio cesareo.

L'EPP secondaria si riferisce ai casi di emorragia insorti tra le 24 ore e le 12 settimane dopo il parto. L'emorragia primaria del post partum distingue tre livelli di gravità:

- EPP minore in caso di perdita ematica stimata tra 500 e 1000 ml
- EPP maggiore in caso di perdita ematica stimata >1000 ml

L'EPP maggiore a sua volta è distinta in due condizioni di diversa gravità che comportano un'allerta e una prognosi diversificate:

- EPP maggiore controllata in caso di perdita ematica controllata, con compromissione delle funzioni materne che richiede un attento monitoraggio
- EPP maggiore persistente in caso di perdita ematica persistente e/o segni di shock clinico con una compromissione delle condizioni materne che comporta un pericolo immediato per la vita della donna

Cause di EPP

Cause di emorragia	Percentuale
Atonia uterina	48,4
Placenta ritenuta	18,3
Placenta previa	12,6
Lacerazioni vaginali cervicali/ematoma	13,3
Escissione dell'utero	9,7
Abruptio placentae	9,3
Ematoma del legamento largo	4,4
Rottura/inversione uterina	3,1

L'anemia (carenza di ferro, emoglobinopatie) è un fattore di rischio riconosciuto per atonia uterina: la diagnosi di anemia in gravidanza va posta in presenza di una concentrazione di emoglobina inferiore a 11 g/dl nel primo trimestre, e inferiore a 10,5 g/dl nel secondo e terzo trimestre.

La coagulopatia associata all'EPP è dovuta a varie cause:

- Coagulopatia da diluizione (rimpiazzo delle perdite ematiche con cristalloidi e colloidali) che porta ad una diluizione dei fattori coagulativi e delle piastrine).

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

- Coagulopatia da consumo localizzata al letto placentare e all'utero: può risultare marcata nel distacco intempestivo di placenta, e può essere una caratteristica dell'atonia uterina e della ritenzione di materiale placentare.
- Coagulopatia da consumo disseminata (CID): non è comune nella EPP ma è associata con l'embolia da liquido amniotico, l'infezione e i casi severi di distacco di placenta e pre-eclampsia.

E' inusuale che insorga una coagulopatia quando l'emorragia è causata dall'atonia o dal trauma: > 97% di 272 donne con emorragia di 1000–2000 mL secondaria ad atonia o trauma avevano un PT/aPTT normali ed un fibrinogeno > 2g/L

Una coagulopatia precoce è associata con il distacco di placenta e l'embolia da liquido amniotico

Sanguinamenti di qualunque eziologia diagnosticati tardivamente, o quando l'entità della perdita ematica è sottostimata, possono essere associati a coagulopatia.

Il monitoraggio dell'emostasi si basa su PT/aPPT, fibrinogeno, conta piastrinica o sulla tromboelastometria durante EPP.

Da alcuni studi è risultato che i livelli di fibrinogeno sono quelli che meglio correlano con la perdita ematica (r -0,48; P<0,01) e diminuiscono progressivamente man mano che aumenta il volume della perdita ematica. Il fibrinogeno diminuisce prima di altri fattori della coagulazione durante l'EPP e può essere basso anche con PT/aPTT normali [82,83].

Sebbene manchi in letteratura un consenso sul valore soglia a cui infondere fibrinogeno, dati preliminari da trials ancora aperti sembrano indicare che in corso di EPP, dovrebbero essere mantenuti livelli di fibrinogeno di **2 g/l** anche in presenza di normali PT/APT.

Se PT/PTT ratio è >1.5 x normali, il PFC può essere richiesto al dosaggio di 15 mL/kg per correggere l'emostasi benchè si possa associare ad un aumentato rischio di sovraccarico cardiocircolatorio: Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) e Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) .

Trasfondere concentrati piastrinici se la conta è < 75000, tenendo conto che una conta piastrinica < 75.000 non è frequente durante EPP, ed è da attribuire ad una bassa conta piastrinica prima del travaglio dovuta a pre eclampsia/eclampsia o a piastrinopenia immune/gestazionale, oppure quando la EPP è dovuta ad un distacco di placenta o ad embolia da liquido amniotico, o si tratta di una emorragia massiva.

Per quanto attiene all'utilizzo dell'acido tranexamico (ATX), riferirsi al paragrafo 6.

La gestione dell'emorragia post partum richiede un approccio multidisciplinare per arrivare a ristabilire le condizioni emodinamiche della donna e, contemporaneamente, identificare e trattare le cause dell'emorragia. La rianimazione per ristabilire le condizioni emodinamiche della donna, il monitoraggio delle sue condizioni cliniche, la valutazione e il trattamento delle cause dell'emorragia devono procedere simultaneamente [47, 48].

2.16 La trasfusione di CE irradiati

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 riportate nell'allegato 1.

2.17 La trasfusione di CE lavati

Il lavaggio dei concentrati eritrocitari 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

2.18 Complicanze ed effetti indesiderati della trasfusione

Per la trattazione delle complicanze ed effetti indesiderati, si rimanda al capitolo 13 del documento A5.DP.01 'Procedura per la richiesta, la consegna, il trasporto e la somministrazione degli emocomponenti ed il monitoraggio della terapia trasfusionale disponibile sull'intranet aziendale [51].

2.19 Alternative alla trasfusione per i pazienti sottoposti a interventi chirurgici

Eritropoietina (EPO)

Trova il principale campo di applicazione nel trattamento dell'anemia secondaria all'insufficienza renale cronica

Infondere eritropoietina solo se:

- a. il paziente è anemico con caratteristiche cliniche che richiedono una trasfusione, rifiutata per motivi religiosi o per altre ragioni;
- b. non è disponibile sangue compatibile perché il paziente presenta anticorpi antieritrociti.

Non infondere eritropoietina solo per ridurre la necessità di trasfusioni di sangue nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico.

Posologia suggerita per la somministrazione di EPO:

- Htc 33- 39% con richiesta di 4 unità di GR: 600 UI/Kg e.v. 2 x a settimana x le 3 settimane precedenti l'intervento. In questi casi è indicata l'integrazione di ferro per via endovenosa.
- Pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica elettiva: 600 UI sc x kg x 1 x settimana durante le tre settimane precedenti l'intervento.

La somministrazione va interrotta nel caso si osservi un valore di Hb pari o superiore a 15 g/L, in corso di trattamento.

Ferro per via orale o endovenosa: vedi procedura 'La gestione della sideropenia nel paziente adulto' [52].

2.20 Patient Blood Management (vedi procedura PBM aziendale, [53])

Il **Patient Blood Management** è una strategia multidisciplinare e multimodale che mette al centro la sicurezza e la salute del paziente e migliora i risultati clinici basandosi sulla risorsa sangue dei pazienti stessi [53,54,55].

GLI OBIETTIVI DEL PBM SONO:

- ✓ miglioramento degli outcome clinici
- ✓ prevenzione della trasfusione evitabile

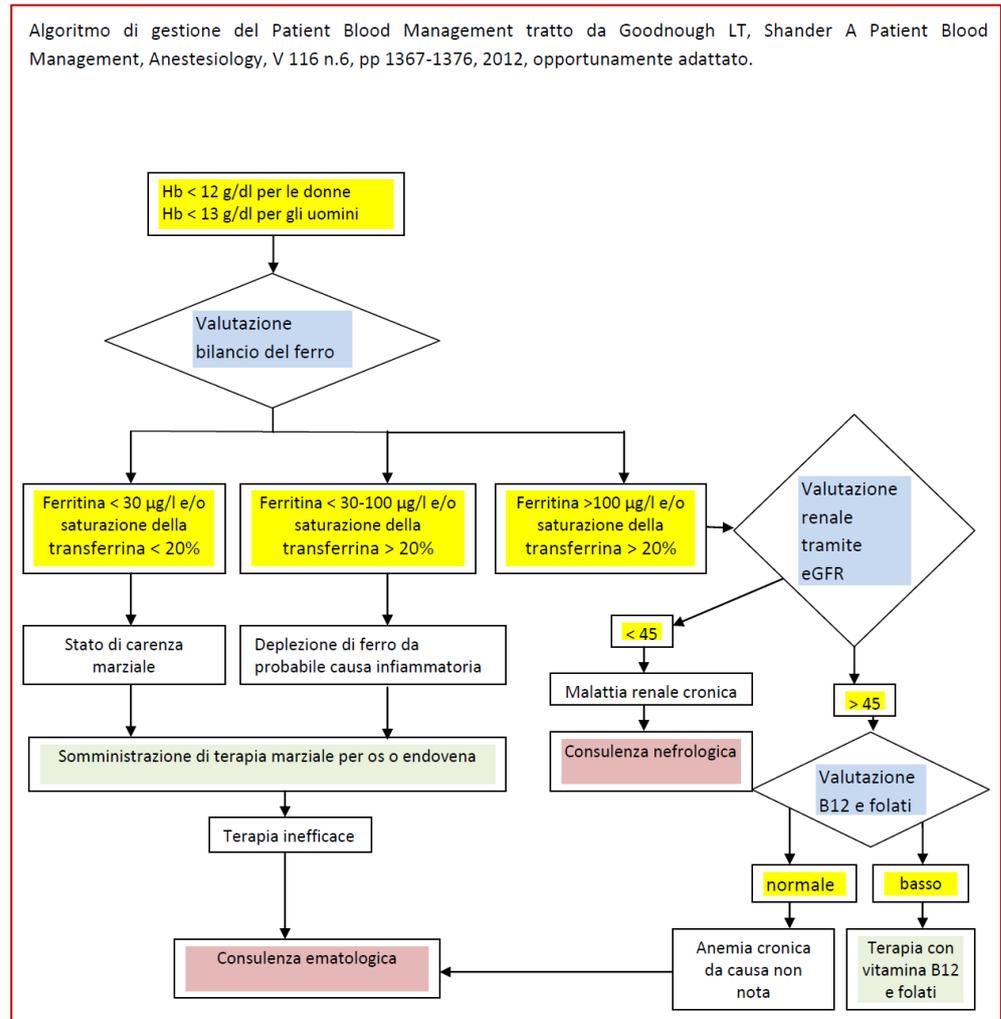
RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

- ✓ riduzione dei costi di gestione

RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI DEL PBM

Il raggiungimento degli obiettivi del PBM si ottiene:

- ✓ Rilevando e trattando l'anemia peri-operatoria
- ✓ Gestendo la coagulopatia peri-operatoria
- ✓ Utilizzando strategie interdisciplinari di contenimento del fabbisogno trasfusionale allogenico
- ✓ Incentrando i processi decisionali sul paziente.



I fattori di rischio modificabili

Anemia: Ottimizzare l'eritropoiesi del paziente

Perdita ematica: Ridurre al minimo il sanguinamento

Ipossia: Sfruttare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia.

Opzioni terapeutiche preoperatorie

L'autotrasfusione mediante predeposito è utilizzata nei casi riconosciuti appropriati dalla letteratura scientifica. E' indicata per:

- pazienti con fenotipo eritrocitario raro, o con alloimmunizzazioni complesse per i quali è impossibile reperire emocomponenti compatibili;
- per il donatore di cellule staminali emopoietiche midollari;
- per il paziente pediatrico candidato ad intervento di scoliosi vertebrale.

Identificazione e gestione del rischio emorragico

- screening preoperatorio con test di emostasi di base: PT, aPTT, fibrinogeno e conta piastrinica;
- gestione della terapia anticoagulante orale in atto e bridging therapy;
- gestione della terapia antiaggregante piastrinica;
- gestione dei nuovi anticoagulanti orali;
- gestione dei pazienti con comorbidità o patologie coagulative congenite note.

Ottimizzazione della tolleranza all'anemia

- necessità di applicare criteri di appropriatezza nella decisione di effettuare la trasfusione di emocomponenti;
- possibilità di riprendere la terapia marziale endovena nel post-operatorio e durante la convalescenza.
- ottimizzare la terapia analgesica al fine di non modificare il rapporto ventilazione/perfusione.
- rivalutazione della terapia delle comorbidità.

3. La trasfusione in età neonatale (CE, Piastrine, Plasma)

Terapia trasfusionale nel Neonato a termine fino al mese di vita e nel neonato pretermine fino alle 44 settimane post concezionali.

3.2 Emocomponenti disponibili per la trasfusione neonatale(128)

Concentrati eritrocitari

Denominazione	Caratteristiche
Globuli rossi concentrati, leucodepleti, in soluzione additiva (B-2)	<ul style="list-style-type: none"> -Contenuto minimo di emoglobina: 40 g per unità -Ematocrito 50%-70% -Leucodeplezione prestorage (entro 48 ore) -Contenuto leucocitario < 1×10^6 per unità – <u>CMV-SAFE</u> -Volume standard: 280 mL \pm 50 mL. E' possibile richiedere il frazionamento in aliquote di volume inferiore ed in tale caso l'unità viene connessa sterilmente con una bag pediatrica in cui viene trasferito il volume richiesto. -Irradiazione se immunodeficienza sospetta o certa, pregressa trasfusione intrauterina, trasfusione da parente di I o II grado, neonati < 1500 g, Età Gestazionale (EG) < 30 settimane)
Globuli rossi concentrati, leucodepleti, risospesi in plasma fresco congelato scongelato a 37° per exanguinotrasfusione(B-3)	<ul style="list-style-type: none"> -Ottenuto dall'assemblaggio di una unità di Globuli rossi concentrati, leucodepleti, in soluzione additiva (B-2) entro 5 giorni dalla donazione, dopo centrifugazione e rimozione del surnatante con una aliquota di Plasma fresco congelato da aferesi (D-1) scongelato a 37°C. -Ematocrito: come da richiesta clinica -Leucodeplezione prestorage (entro 48 ore) -Contenuto leucocitario < 1×10^6 per unità – <u>CMV-SAFE</u> -Volume: definito dall'ematocrito richiesto (400 mL \pm 100 mL) -Irradiazione (vedi sopra)

Concentrati piastrinici

Denominazione	Caratteristiche
Concentrato piastrinico da aferesi, leucodepleto, in plasma e soluzione additiva (C-10)	<ul style="list-style-type: none"> -Ottenuto mediante aferesi da singolo donatore -Contenuto minimo di piastrine: 2×10^{11} per unità -Concentrazione piastrinica minima: 500.000/μL -Leucodeplezione prestorage -Contenuto leucocitario < 1×10^6 per unità – <u>CMV-SAFE</u> -Volume standard: 300 mL \pm 50 mL (30-40% di plasma). E' possibile richiedere il frazionamento in aliquote di volume inferiore ed in tale caso l'unità viene connessa sterilmente con una sacca pediatrica in cui viene trasferito il volume richiesto. -Irradiazione se immunodeficienza sospetta o certa, pregressa trasfusione intrauterina, trasfusione da parente di I o II grado, neonati < 1500 g, EG < 30 settimane
Concentrato piastrinico da pool di buffy coat, leucodepleto, in plasma e soluzione additiva (C-4)	<ul style="list-style-type: none"> -Ottenuto dall'assemblaggio di 5 buffy-coat di 5 donatori diversi e successiva centrifugazione e risospensione in soluzione additiva. -Contenuto minimo di piastrine: 2×10^{11} per unità -Concentrazione piastrinica minima: 500.000/μL -Leucodeplezione prestorage -Contenuto leucocitario < 1×10^6 per unità – <u>CMV-SAFE</u>

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

	<p>-Volume standard: 400 mL ± 10 mL. E' possibile richiedere il frazionamento in aliquote di volume inferiore ed in tale caso l'unità viene connessa sterilmente con una bag pediatrica in cui viene trasferito il volume richiesto.</p> <p>-Irradiazione se immunodeficienza sospetta o certa, pregressa trasfusione intrauterina, trasfusione da parente di I o II grado, neonati < 1500 g, EG < 30 settimane</p>
--	---

Plasma

Denominazione	Caratteristiche
Plasma fresco congelato da aferesi (D-1)	<p>-Ottenuto da aferesi da singolo donatore e congelato entro un periodo di tempo e ad una temperatura tali da mantenere la funzionalità dei fattori labili della coagulazione</p> <p>-Fattore VIII: in media (dopo congelamento e scongelamento): non meno di 70 IU</p> <p>-Emazie: < $6.0 \times 10^9/L$</p> <p>-Leucociti: < $0.1 \times 10^9/L$</p> <p>-Piastrine: < $50 \times 10^9/L$</p> <p>-Volume unità "adulto": 700 mL ± 50 mL.</p> <p>-Volume unità pediatrica: 300 mL ± 50 mL</p> <p>-Volume unità "neonato": 100 mL ± 10 mL</p> <p>-E' possibile richiedere il frazionamento in aliquote di volume diverso ed in tale caso l'unità viene connessa sterilmente con una bag pediatrica in cui viene trasferito il volume richiesto.</p> <p><u>-Il Plasma fresco congelato non trasmette l'infezione da CMV.(4)</u></p>

3.2 Procedure pre-Trasfusionali

1. Consenso
 - a. Di entrambi i genitori o di uno dei genitori più compilazione della dichiarazione sostitutiva atto di notorietà
2. Richiesta ed esami pretrasfusionali
 - a. Trasfusione nel neonato
 - i. Richiesta trasfusionale con indicato il peso del Paziente ed il volume dell'unità richiesta accompagnata da un campione (anche in microprovetta ma contenente almeno 0,5 mL di sangue) per la determinazione del gruppo sanguigno, la ricerca degli anticorpi irregolari antieritrocitari e per la prova crociata.
 - ii. Secondo campione il controllo gruppo al ritiro dell'unità.
 - iii. E' possibile utilizzare come uno dei 2 campioni anche la provetta inviata in Laboratorio per l'esecuzione dell'esame emocromocitometrico ma questa deve avere le caratteristiche previste dal DM 2/11/2015 come tutte le provette inviate a scopo trasfusionale: riportare i dati anagrafici (Nome, Cognome, data di nascita) leggibili la data e ora di prelievo e la firma di chi ha eseguito il prelievo.

3.4 Indicazioni alla trasfusione di emocomponenti nel neonato

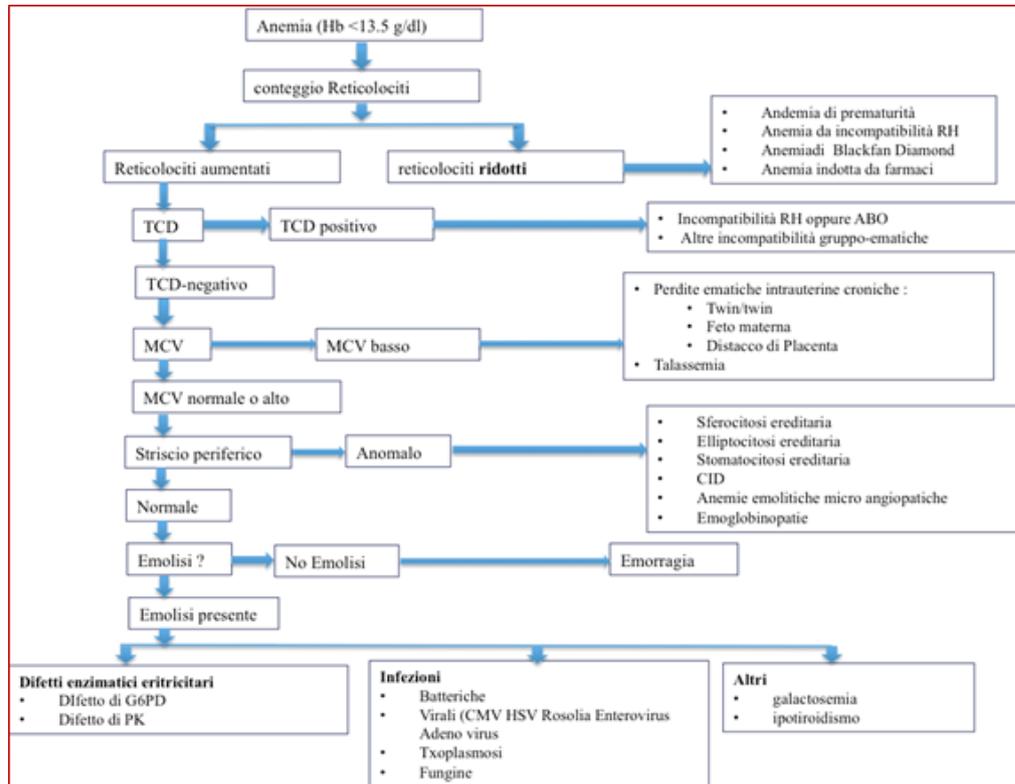
- Exanguinotrasfusione nel neonato

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

Iperbilirubinemia severa con valori definiti in base all'età gestazionale ed all'età postnatale (secondo le linee guida della SIN) nonostante l'impiego di fototerapia intensiva
Cause: malattia emolitica feto neonatale

- Trasfusione di emazie nel neonato

- iv. Definizione di anemia nel neonato: Hb < 13 g/dL
- v. Approccio diagnostico alla anemia nel neonato



Indicazioni:

Anemia : Attenersi ai valori di Hb da emocromo da laboratorio (va bene anche prelievo capillare)

	Ventilazione meccanica FiO ₂ < 40%	NIV/ossigeno / segni di anemia*	Nessun supporto
1° SETTIMANA	12	10	10
Dalla 2° SETTIMANA	10	8	7

Se in ventilazione meccanica con FiO₂ > 40% limite sempre 12 g/dL

* Tachicardia, tachipnea, apnee, scarsa crescita

Anemia alla nascita post emorragica con segni di shock

Correzione ipovolemia: trasfondere in urgenza (20mL/kg) soluzione fisiologica o soluzione "volume expander" oppure (se disponibile)

Correzione anemia: (se non è stato impiegato sangue ricostituito per correggere l'ipovolemia ristabilire un ematocrito di circa 0,35 senza eccedere il volume di 20mL/kg) trasfondere emazie concentrate secondo la seguente formula

$$EC (mL) = \frac{Hct\ desiderato - Hct\ osservato}{Hct\ emazie\ concentrate} \times VEN$$

VEN (volume ematico del neonato): circa 80 ml/kg nato pretermine; 70 ml/kg nato a termine

- Anemia grave a insorgenza prenatale con scompenso cardiaco

Exanguinotrasfusione parziale con EC con Hct pari a 0.70.

$$EC (mL) = \frac{Hct\ desiderato - Hct\ osservato}{Hct\ emazie\ concentrate} \times VEN$$

Durata della trasfusione: 3-4 ore. Accesso venoso periferico (se possibile; se in CVC effettuare sciacqui con SF a metà trasfusione)

- Trasfusione di piastrine nel neonato

vi. Indicazioni:

1. Tutti se PLT < 25.000/mmc
2. Neonati instabili, Piastrinopenia Alloimmune Procedure invasive (inclusa rachicentesi) PLT < 50.000/mmc
3. Sanguinamenti in atto PLT < 100.000/mmc

Modalità di infusione: durata della trasfusione: a boli lenti di 3ml/kg in 5-10 minuti, per un totale di 1 ora. Controllo emocromo a 1 ora e a 24 ore dal termine trasfusione

- Trasfusione di plasma nel neonato

Indicazioni:

- Sanguinamento in atto con coagulopatia significativa
- Coagulopatia significativa che devono esser sottoposti a procedura invasiva
- Deficit congeniti di fattori coagulazione in assenza di fattore specifico

Tabella VII - Definizione di coagulopatia in neonati pretermine e a termine, alla nascita (A) e in epoca post-natale (B) e interventi raccomandati.

(A) - Alla nascita			
Categoria	Fibrinogeno Limite inferiore	PT Limite superiore	PTT Limite superiore
Neonato <28 settimane (1)	<71 mg/dL	>21 sec.	>64 sec.
Neonato 28-34 settimane (1)	<87 mg/dL	>21 sec.	>57 sec.
Neonato 30-36 settimane (2)	<150 mg/dL	>16 sec.	>79 sec.
Neonato a termine (3)	<167 mg/dL	>16 sec.	>55 sec.

(B) - Periodo post-natale			
Categoria	Fibrinogeno Limite inferiore	PT Limite superiore	PTT Limite superiore
Neonato 30-36 settimane (2)			
Età post-natale			
Giorno 5	<160 mg/dL	>15 sec.	>74 sec.
Giorno 30	<150 mg/dL	>14 sec.	>62 sec.
Giorno 90	<150 mg/dL	>15 sec.	>51 sec.
Neonato a termine (3)			
Età post-natale			
Giorno 5	<162 mg/dL	>15 sec.	>60 sec.
Giorno 30	<162 mg/dL	>14 sec.	>55 sec.
Giorno 90	<150 mg/dL	>14 sec.	>50 sec.

3.5 Scelta dell'emocomponente e volume da trasfondere

Exanguinotrasfusione nel neonato

- Globuli rossi concentrati, leucodepleti, risospesi in plasma fresco congelato scongelato a 37° per exanguinotrasfusione(B-3)), di gruppo 0 eventualmente privi del/degli antigeni verso cui la madre ha prodotto anticorpi, compatibili, leucodepleti, risospesi in plasma fresco congelato di gruppo AB scongelato a 37° per exanguinotrasfusione(B-3), del volume richiesto; l'unità viene sottoposta ad irradiazione e determinazione dell'ematocrito. Un doppio scambio (150-200 mL/kg rimuove il 90% delle emazie neonatali incompatibili ed il 50% della bilirubina.

Trasfusione di emazie nel neonato

- Viene preparata una unità di Globuli rossi concentrati, leucodepleti, in soluzione additiva (B-2) di gruppo 0 eventualmente privi del/degli antigeni verso cui la madre ha prodotto anticorpi, compatibili, leucodepleti, del volume richiesto.
- dose: 15-20 mL/kg di peso
- Irradiazione (se immunodeficienza sospetta o certa, pregressa trasfusione intrauterina, trasfusione da parente di I o II grado, neonati < 1500 g, EG < 30 settimane)
- Se neonati con PN < 1000 g o con grave patologia chiedere al momento della prima trasfusione il frazionamento del sangue dello stesso donatore in aliquote da 50-100 mL.

Trasfusione di piastrine nel neonato

- Viene preparata una aliquota di unità di Concentrato piastrinico da aferesi, leucodepleto, in plasma e soluzione additiva o di Concentrato piastrinico da pool di buffy coat, leucodepleto, in plasma e soluzione additiva del volume richiesto
- Rimozione del plasma in casi selezionati (es trasfusione AB0 incompatibile con elevato titolo anti A o anti B)
- Dose 15-20 mL/kg e almeno $0,5 \times 10^{11}$ per unità.
- Irradiazione se immunodeficienza sospetta o certa, pregressa trasfusione intrauterina, trasfusione da parente di I o II grado, exanguinotrasfusione, neonati < 1500 g, EG < 30 settimane)
- Nella NAIT concentrati piastrinici da aferesi HPA-1a / HPA-1b negative se disponibili
- b. Trasfusione di plasma nel neonato
 - Viene preparata una unità di Plasma fresco congelato da aferesi (di gruppo compatibile del volume richiesto.
 - dose: 15-20 mL/kg di peso

3.6 Principali ragioni avverse alla trasfusione nel neonato

ipoglicemia
iperpotassiemia
Ipocalcemia
ipotermia
TA-GVHD

4 La trasfusione di concentrati piastrinici (CP)

4.1. Requisiti di legge e prodotti disponibili

Piastrine da aferesi e concentrati da buffy coat: requisiti DM 2-11-15

B.4.3 *Requisiti del concentrato piastrinico da aferesi leucodepleto*

Parametro da verificare	Requisito
Volume	> 40 mL per 60×10^9 piastrine per unità
Piastrine	3×10^{11} (minimo 2×10^{11} se ottenuto da aferesi multicomponent)
Leucociti residui	$< 1 \times 10^6$ per singola unità
pH misurato a 22°C alla fine del periodo di conservazione	> 6,4
Conservazione	22 °C ± 2

B.4.2 *Requisiti del concentrato piastrinico da pool di buffy-coat leucodepleto*

Parametro da verificare	Requisito
Volume	> 40 mL per 60×10^9 piastrine per singola unità che costituisce il pool
Piastrine nel prodotto leucodepleto	Minimo 2×10^{11}
Leucociti residui	$< 1 \times 10^6$ per singolo pool
pH misurato a 22°C alla fine del periodo di conservazione	> 6,4
Conservazione	22 °C ± 2

Prodotti disponibili

Prodotto	Caratteristiche	Indicazioni	Disponibilità
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 $\geq 2.0 \times 10^{11}/U$ Leucociti presenti $< 1 \times 10^6/U$ 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
CP da Aferesi	Piastrine ottenute da singolo donatore mediante utilizzo di apparecchiatura da aferesi, deleucocitate e sospese nel loro stesso plasma Volume finale 250±30ml 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 allegato 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	Su richiesta disponibili entro 12 ore
--	--	---	---------------------------------------

4.2 Principali indicazioni

L'emostasi dipende da un'adeguata conta piastrinica, associata ad un sistema coagulativo plasmatico entrambi con funzionalità non alterata. Le piastrine possono essere trasfuse con finalità terapeutica (trattamento di un'emorragia, o in preparazione di manovra invasiva che potrebbe indurre emorragia) o profilattica (prevenzione di emorragie spontanee). Altri fattori che contribuiscono al sanguinamento dovrebbero essere presi in considerazione:

- difetti chirurgici o anatomici
- febbre
- infezione o flogosi
- coagulopatia
- condizioni associate al TCSE (Trapianto cellule staminali ematopoietiche)
- difetto di funzionalità piastrinica congenito o acquisito.

- Trasfusione terapeutica

Pazienti piastrinopenici con emorragia attiva:

trasfondere piastrine nei pazienti con una conta piastrinica $<30-50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ed emorragia clinicamente rilevante, di grado 2 secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità:

- es. epistassi prolungata, vasta emorragia cutanea, ematemesi o melena
- utilizzare soglie superiori di conta piastrinica (massimo $100 \times 10^3/\mu\text{l}$) per i pazienti con piastrinopenia ed una delle seguenti condizioni:
 - .1. grave emorragia, gradi 3 e 4 secondo l'OMS: es. emorragia che richiede trasfusione di emazie
 - .2. emorragia in sedi critiche: es. sistema nervoso centrale, occhi (Raccomandazione basata sull'esperienza)

- Reverse di farmaci con azione antiaggregante piastrinica

Nella maggior parte dei casi il trattamento sufficiente di un'emorragia lieve in pazienti che assumono questi farmaci è la loro discontinuazione; per emorragie più severe o procedure chirurgiche urgenti mancano evidenze forti a supportare il beneficio delle trasfusioni di piastrine, ed alcune evidenze suggeriscono che possano essere dannose. Questi casi possono essere complessi e richiedere un approccio individualizzato [56,57].

- Trasfusione profilattica

Il ruolo della trasfusione profilattica per la prevenzione ed il controllo dell'emorragia non è chiaro: oltre alla conta piastrinica andrebbero considerati altri fattori che influiscono sull'emostasi, e anche la malattia di base; nella leucemia acuta l'emorragia intracranica è più spesso associata con un elevato numero di blasti circolanti che con una bassa conta piastrinica, i blasti possono infatti indurre depositi cellulari nei capillari ed infarto emorragico, particolarmente se è presente coagulopatia.

- Soglie Trasfusionali

TIPOLOGIA PAZIENTI	SOGLIA TRASFUSIONALE
PAZIENTI ASINTOMATICI E STABILI	5.000-10.000/microL
PAZIENTI CON FATTORI DI RISCHIO PER SANGUINAMENTO ASSOCIATI (iperpiressia, sepsi o altro tipo d'infezione acuta, infiammazione)	20.000/microL
PAZIENTI CANDIDATI A MANOVRE INVASIVE MINORI	<ul style="list-style-type: none"> -Posizionamento CVC 20.000/microL (non rimozione). Nel caso di pazienti pediatrici sottoposti a TCSE ad alto rischio emorragico la soglia può essere maggiore 20-50.000 mcl. -BOM/aspirato midollare 10.000-20.000/microL Puntura lombare 20.000/microL in pazienti - - Con neoplasie ematologiche, 40.000-50.000/microL in pazienti senza neoplasie ematologiche -BAL 20.000-30.000/microL -Endoscopie diagnostiche 20.000/microL, o terapeutiche 50.000/microL -Anestesia epidurale 80.000/microL - Parto vaginale non complicato 30.000/microL, parto vaginale traumatico 50.000/microL -Cataratta non necessaria trasfusione profilattica -Biopsia epatica percutanea 50.000/microL -Biopsia renale considerare infusione preventiva di desmopressina (l'insufficienza renale rende le piastrine trasfuse disfunzionali)
PAZIENTI CANDIDATI A MANOVRE INVASIVE MAGGIORI/INTERVENTI	<ul style="list-style-type: none"> -Neurochirurgia e chirurgia oculare, 100.000/microL -Chirurgia maggiore elettiva non neurassiale 50.000/microL
CID, insufficienza epatica, ITP, TTP, HIT, cardiocirurgia con bypass cardiopolmonare, disfunzioni piastriniche ereditarie o acquisite	<ul style="list-style-type: none"> - Non indicata/controindicata in asintomatici

- Controindicazioni alla trasfusione profilattica di piastrine

- ✓ Piastrinopenia autoimmune (ad eccezione del paziente emorragico)
- ✓ Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
- ✓ Insufficienza midollare cronica. Se pazienti domiciliari, e/o affetti da anemia aplastica severa con conteggio piastrinico < 10.000/ microL e/o sindrome emorragica, considerare la trasfusione
- ✓ Piastrinopenia eparino-indotta (HIT)*
- ✓ Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)**

- Dosaggio

- Non trasfondere di routine, più di una singola dose di piastrine.
- Considerare di trasfondere più di una singola dose di piastrine solo nei pazienti con grave trombocitopenia con emorragia in sede critica, come il sistema nervoso centrale (incluse le emorragie oculari).
- Dopo ogni trasfusione piastrinica rivalutare le condizioni cliniche del paziente, controllare la conta piastrinica e trasfondere ulteriormente solo se necessario.
- Nei pazienti pediatrici da 5 ml/kg a 20 ml/kg

5. La trasfusione di plasma fresco congelato (PFC)

5.1 Requisiti di legge e prodotti disponibili

Plasma da aferesi: requisiti DM 2-11-15

B.6.1 *Requisiti del plasma fresco congelato per uso clinico*

Parametro da verificare	Requisito
Volume	Definito sulla base della metodica utilizzata $\pm 10\%$
Fattore VIIIc	In media non meno di 70 IU per 100 mL
Eritrociti residui	$< 6 \times 10^9/L$
Leucociti residui	$< 0,1 \times 10^9/L$, se leucodepleto $< 1 \times 10^6$
Piastrine residue	$< 50 \times 10^9/L$
Gocciolamento/Perdite	Nessuna perdita all'ispezione visiva dopo pressione nell'estrattore di plasma, prima del congelamento e dopo scongelamento
Aspetto	No colore anomalo o evidenti coaguli

Descrizione	<p>Il Plasma fresco congelato (PFC) è un emocomponente che può essere raccolto tramite procedura aferetica oppure ottenuto dal sangue intero.</p> <p>Il plasma deve essere congelato entro 6 ore dalla raccolta con un abbattitore termico a -80° per preservare l'attività dei fattori V e VIII.</p>
Prodotti disponibili	Plasma fresco congelato (FFP) da Plasmaferesi (700 ml)
Tempo di preparazione	45 minuti in urgenza (tempo di scongelamento)
Scadenza	<p>Dopo lo scongelamento deve essere usato il più presto possibile e comunque non oltre ventiquattro ore se conservato a $+4^\circ\text{C}$ ($\pm 2^\circ\text{C}$).</p> <p>Il PFC scongelato non può essere ricongelato</p>

5.2 Principali indicazioni e controindicazioni alla trasfusione di plasma fresco congelato

Indicazioni:	<ul style="list-style-type: none"> - Sanguinamento o rischio di sanguinamento clinicamente significativo in presenza di carenza multipla di fattori della coagulazione (Es: fase acuta CID, malattia epatica) - Sanguinamento in soggetti con carenza di un singolo fattore della coagulazione quando non disponibile la terapia sostitutiva con il fattore singolo (emoderivato corrispondente) - Perdita ematica acuta (70%) in caso di trasfusione massiva - Plasmaexchange: come liquido di sostituzione nella plasmateresi terapeutica per il trattamento della Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)
Dosaggio:	<p>A seconda del peso e le condizioni cliniche. 10-20 ml/kg aumenta il livello dei fattori coagulativi del 20-40%% subito dopo l'infusione. In generale l'emostasi può essere efficace già quando l'attività dei fattori è almeno il 25-30% .</p>

Una Revisione sistematica fatta da un gruppo di Esperti dei dati disponibili per la stesura di Linee Guida, ha evidenziato dati sparsi e di bassa qualità: in questa Revisione veniva sconsigliata la trasfusione di plasma nei pazienti con pancreatite acuta o in pazienti critici non candidati a interventi chirurgici [63]. Studi più recenti ribadiscono che l'infusione profilattica di plasma può non essere di alcun beneficio [64, 127]. Numerosi studi hanno dimostrato che i test coagulativi alterati non sono predittivi di un aumentato rischio emorragico [65]. Nella cirrosi epatica i test coagulativi sono alterati per difetto di sintesi e i pazienti hanno frequentemente emorragia in presenza di ipertensione portale; tuttavia, la valutazione del rischio emorragico non può basarsi sul valore del tempo di protrombina e di tromboplastina parziale attivato in quanto il bilancio tra attività pro e anti trombotica è complesso: il PT e l'APTT nei pazienti cirrotici non riflettono la generazione di trombina e quindi non consentono di prevedere il sanguinamento [66].

5.3 Controindicazioni alla trasfusione di PFC

Controindicazioni:	Assolute: <ul style="list-style-type: none">- Per espandere il volume plasmatico- Stati di immunodeficienza- Per correggere stati ipo-disprotidemicici
	Relative: <ul style="list-style-type: none">- Come reverse di INR allungato o in presenza di difetti della coagulazione per cui esiste una terapia specifica (CCP, VIT K ...)- Nei deficit di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia

6. Utilizzo dei Plasmaderivati e di farmaci ad azione procoagulante per la prevenzione e trattamento delle patologie emorragiche

6.1 Indicazioni alla gestione del paziente che sanguina (sanguinamento non chirurgico)

Indagini di primo livello: Emocromo Urgente (Piastrine), PT, PTT, FIBRINOGENO

Anamnesi:

- valutare il tipo di sanguinamento: possibile difetto emostasi primaria (piastrine) o secondaria (fattori coagulazione).
- Comorbidità: insufficienza renale e insufficienza epatica (PT allungato), farmaci (antiaggreganti), stato di gravidanza.

Prendere in considerazione l'utilizzo di **Acido Tranexamico** (Tranex – Ugurol) fl 500 mg/5 mL EV 10 mg/kg in 40 min x 3/die; per OS 25 mg/kg x 3/die eccetto in **controindicazioni**: gravidanza, ematuria, emorragia subaracnoidea

Nello sviluppo del percorso logico di diagnosi differenziale per confermare un eventuale difetto della coagulazione congenito, acquisito o iatrogeno è necessario rispondere in parallelo alle domande che seguono.

1. Il paziente assume anticoagulanti? > fornire antidoto

a. **Cumadin e PT allungato > Vit K e in caso di emorragia maggiore CCP a 3 o a 4 fattori** (Uman Complex , Pronativ)

b. **DOAC > Se in range o sovradosaggio > CCP a 4 fattori**
Praxbind (idarucizumab) x Dabigatran

c. **Eparina non frazionata: somministrare Protamina Solfato**

d. **Eparine a basso peso molecolare > stop al trattamento**

2. Il paziente è portatore di Coagulopatia congenita nota?

Se si > **factor first** (non necessariamente attendere prove emogeniche o dosaggio)
In questi casi limitare procedure invasive (emogas, IM)

Se si tratta di Coagulopatia nota senza inibitori > Somministrare relativo fattore : Utilizzare prodotto in piano terapeutico del paziente se noto e disponibile.

-Emofilia A> **FVIII**

-Emofilia B> **FIX**,

-Von Willebrand : **FVIII/VW** e/o **Desmopressina** (x VW Tipo 1° e 2°se precedentemente testata ed efficace, non x 2b, non in cardiopatici),

-Carenza FVII> **FVIIa**

-Deficit FX o o FII – protrombina: **CP a 3 fattori**

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

Se si tratta di Emofilia A o B nota; paziente con inibitori > Fattore Bypassante CP Attivato (FEIBA) o FVII attivato (Novoseven).

Se si tratta Emofilia A e con inibitori in Emcizumab \geq : Novoseven 90 μ g /Kg ripetibile dopo 2-4 ore

Se si tratta di Coagulopatia multipla o non disponibilit  di fattori specifici > somministrare plasma 15-20 ml kg (aumento del 40-50% di fattori)

3. Il Paziente non ha una storia di coagulopatia e le prove emogeniche alterate?

**- PTT e PT allungato (>1.5 INR/ratio), Fibrinogeno diminuito (< 1 gr/dl)
> Fibrinogeno se Fg < 1 gr/dL , eventualmente Plasma 15-20 ml kg e/o**

**- PT e/o PTT allungato (>1.5 ratio) e fibrinogeno normale
> se urgenza in base al sospetto diagnostico :**

- valutare CCP a 3 o 4 fattori (es. PT allungato possibile deficit fattori K dip.)
- valutare plasma 15-20 ml kg,
- valutare **Novoseven** 60 μ g /kg se emorragia grave che non risponde a plasma

Se sospettiamo l' Emofilia Acquisita > somministrare **fattore bypassante FEIBA o FVIIa**

**- PT e PTT normale, Fibrinogeno Normale e persistente sanguinamento anomalo >
possibile deficit fattore XIII α 2 antiplasmina (molto rare) o WVD > programmare dosaggio.
Eventualmente Plasma 15-20 ml kg**

Tabella Riassuntiva delle principali cause di allungamento del PT o del aPTT

Test		Possibili cause
PT	aPTT	
Prolungato	Normale	Congenite Deficit di fattore VII Acquisite Deficit di Vit.K lieve Insufficienza epatica CID Antagonisti della vitamina K e DOAC
Normale	Prolungato	Congenite Deficit di fattore VIII, IX, XI o XII Malattia di von Willebrand Acquisite Lupus anticoagulante (LAC) von Willebrand acquisito Inibitori acquisiti dei fattori VIII, IX, XI o XII Eparina, dabigatran , argatroban e talora gli inibitori diretti del fattore Xa

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

Prolungato	Prolungato	<p>Congenite Deficit di protrombina, fibrinogeno, fattore V o X Deficit multiplo di fattori</p> <p>Acquisite Insufficienza epatica CID Deficit di Vit.K grave Antagonisti della vitamina K e DOAC</p>
------------	------------	---

6.2 Plasmaderivati e farmaci ad azinone procoagulante disponibili nel Dipartimento di Medicina Trasfusionale di ASUGI : indicazioni e dosi

Bibliografia di riferimento da 104 a 123 e da 135 a 145.

<u>Plasmaderivato</u>	Indicazioni	Dosaggio	Controindicazioni e Disponibilità presso le Farmacie aziendali
<p><u>CONCENTRATO DEL COMPLESSO PROTROMBINICO (CCP) 3 FATTORI</u> (FII, FIX, FX)</p> <p>I concentrati derivano da pool di plasma umano. Sottoposto a diverse procedure di inattivazione virale. Non contengono eparina</p> <p><i>KEDKOM 500 UI PROTROMPLEX TIM 3 BAXALTA UMAN COMPLEX</i></p>	<p>Terapia con AVK WARFARIN COUMADIN</p>	<p>-Emorragia maggiore: EV 20 UI/Kg di peso corporeo se INR<2.0 30 UI/Kg di peso corporeo se INR 2.0-4.0 40 UI/Kg di peso corporeo se INR 4.0-5.9 50 UI/Kg di peso corporeo se INR >6.0</p> <p>- Prodotto liofilizzato immediatamente infondibile una volta ricostituito - Se l'INR non è prontamente disponibile, iniziare l'infusione alla dose di 20 UI/kg in attesa del risultato INR Controllo INR 10 minuti dopo la fine dell'infusione</p>	<p>Disponibilità: Sede Giuliana: Immediata in urgenza presso la S.C. Trasfusionale Sede Isontina: in Ps e Farmacia Burlo: in farmacia. In urgenza presso la SC. Trasfusionale sede Cattimara</p>
	<p>Avvelenamento da rodenticidi anticoagulanti</p>	<p>Emorragia maggiore: EV 50 UI/kg di peso corporeo oppure 2000UI</p>	
<p><u>CONCENTRATO DEL COMPLESSO PROTROMBINICO (CCP) 4 FATTORI</u> (FII, FVII, FIX, FX)</p>	<p>Terapia con APIXABAN RIVAROXABAN EDOXABAN</p>	<p>Emorragia maggiore: EV 25- 50 UI/kg di peso corporeo. Oppure 2000UI</p>	<p>Disponibilità: ASUGI Giuliana: Immediata in urgenza presso la S.C. Trasfusionale.</p>
	<p>Difetto congenito Fattore II</p>	<p>Emorragia maggiore: EV 20 to 30 UI/kg</p>	

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

<p>I concentrati derivano da pool di plasma umano. Sottoposto a diverse procedure di inattivazione virale.</p> <p><i>PRONATIV</i></p>		Target >30%	<p>ASUGI Isontina: in buffer dell'urgenza farmacia Burlo: in farmacia. In urgenza presso la SC. Trasfusionale sede Cattinara</p>
	<p>Terapia con AVK WARFARIN COUMADIN</p>	<p>Emorragia maggiore: EV 20 UI/Kg di peso corporeo se INR<2.0 30 UI/Kg di peso corporeo se INR 2.0 -4.0 40 UI/Kg di peso corporeo se INR 4.0 5.9 50 UI/Kg di peso corporeo se INR >6.0 Prodotto liofilizzato immediatamente infondibile una volta ricostituito. Se l'INR non è prontamente disponibile, iniziare l'infusione alla dose di 20 UI/kg in attesa del risultato INR Controllo INR 10 minuti dopo la fine dell'infusione</p>	
	<p>Avvelenamento da rodenticidi anticoagulanti</p>	<p>Emorragia maggiore: EV 50 UI/kg di peso corporeo Oppure 2000UI</p>	
<p><u>CONCENTRATO DEL COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO (APCC)</u></p> <p>I concentrati derivano da pool di plasma umano. Sottoposto a diverse procedure di inattivazione virale. Non contengono eparina</p> <p>Prodotto liofilizzato purificato che contiene FII,VII IX,X: il FVII è prevalentemente attivato</p> <p><i>FEIBA</i></p>	-CABG OFF LABEL	-Emorragia maggiore: EV 15 IU/kg	<p>Disponibilità: ASUGI Giuliana: su ordinazione ASUGI Isontina: su ordinazione Burlo: su ordinazione In urgenza presso la S. C. Trasfusionale sede Cattinara</p>
	-Emofilia A con inibitore	<p>-Emorragia maggiore: EV 50-100 U/kg fino ad un massimo di 200 U/kg/die</p>	
	-Emofilia B.con inibitore		
	-Emofilia acquisita		
-Terapia con Dabigatran			
<p><u>CONCENTRATO DI FIBRINOGENO</u></p> <p>I concentrati derivano da pool di plasma umano. Sottoposto a diverse procedure di inattivazione virale.</p>	Ipofibrinogenemie	<p>-Emorragia minore: EV Dose (mg/kg) = [livello target (mg/dL) – livello misurato (mg/dL)] / 1.7* (mg/dL) mantenere un livello di fibrinogeno di 100 mg/dL</p>	<p>Disponibilità: ASUGI Giuliana: Immediata in urgenza presso la S.C. Trasfusionale. ASUGI Isontina: disponibili 4 gr nel</p>
	Disfibrinogenemie Difetti acquisiti del fibrinogeno (es.terapia fibrinolitica, Interventi di Cardiochirurgia)		

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

<p><i>HAEMOCOMPLETTAN</i> <i>RIASTAP</i></p>	<p>Difetto congenito: mantenere un livello di fibrinogeno di 100 mg/dl per sanguinamento minore e 150 mg/dl per sanguinamento maggiore</p> <p>Emorragia maggiore: mantenere un livello di fibrinogeno di 150 mg/dL</p>	<p>-Emorragia maggiore: EV Dose (mg/kg) = [livello target (mg/dL) – livello misurato (mg/dL)] / 1.7* (mg/dL) mantenere un livello di fibrinogeno di 150 mg/dL</p> <p>-Quando i livelli basali di fibrinogeno non sono noti : 70 mg/kg</p>	<p>buffer dell'Urgenza in Farmacia a Monfalcone Burlo: in farmacia. In urgenza presso la S. C. Trasfusionale sede Cattinara</p>
<p><u>CONCENTRATI DI FATTORE VIII E FATTORE VON WILLEBRAND DA PLASMA UMANO</u></p> <p>I concentrati derivano da pool di plasma umano. Sottoposto a diverse procedure di inattivazione virale.</p> <p><i>HAEMATE P -</i></p>	<p>M. DI VON WILLEBRAND</p>	<p>-Emorragia minore: EV 40-60 UI/kg poi 20-40 UI/kg ogni 24-48 ore</p> <p>-Emorragia maggiore: EV 40-60 UI/kg poi 20-40 UI/kg ogni 12 ore</p>	<p>Disponibilità: ASUGI Giulana: Immediata in urgenza presso la S.C. Trasfusionale ASUGI Isontina: in farmacia Burlo: in farmacia. In urgenza presso la S. C. Trasfusionale sede Cattinara</p>

<p><u>CONCENTRATI DI FATTORE VIII LONG ACTING</u></p> <p>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 . Variamente coniugato per prolungarne l'emivita</p> <p><i>turoctocog alfa pegol</i> <i>ESPEROCT -</i></p>	<p>Emofilia A</p>	<p>SOLO USO PER PROFILASSI</p>	<p>Disponibile su ordinazione per specifici pazienti in base al piano terapeutico</p>
--	-------------------	--------------------------------	---

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

rFVIII Fc, efmorotocog alfa <i>ELOCTA</i> ,			
---	--	--	--

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

<p><u>CONCENTRATO DI FATTORE VIII RICOMBINANTE</u></p> <p>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</p> <p><i>NOVOEIGHT -</i></p>	<p>Emofilia A</p>	<p>Emorragia maggiore: EV 50 UI/kg.</p>	<p>Disponibile su ordinazione per specifici pazienti in base al piano terapeutico</p>
<p><u>CONCENTRATI DI FATTORE IX LONG ACTING</u></p> <p>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. Variamente coniugato per prolungarne l'emivita</p> <p>albutrepenonacog alfa rIX-FP <i>IDELVION</i></p>	<p>Emofilia B</p>	<p>Solo uso in profilassi</p>	<p>Disponibile su ordinazione per specifici pazienti in base al piano terapeutico</p>

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

<p>FATTORE VII ATTIVATO RICOMBINANTE (RFVIIA)</p> <p>Prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante tecnologia del DNA ricombinante</p> <p><i>Novoseven</i></p> <p>Flaconi da 1-2-5- mg</p>	Carenza congenita del FVII	<p>Emorragia minore: EV 30-40 U/kg ogni 12 ore</p> <p>Emorragia maggiore: EV 90-120 mcg/kg 2-3 ore</p>	<p>Precondizioni alla somministrazione: Fibrinogeno > 1g/L, PLT>50000x10⁹/L pH>7,2</p> <p>Disponibilità ASUGI Giuliana: disponibile presso la SC Trasfusionale</p> <p>ASUGI isontina : in farmacia</p> <p>Burlo: in farmacia. In urgenza presso la S. C. Trasfusionale sede Cattinara</p>
	Emofilia congenita o acquisita (carenza FVIII o FIX) con inibitore		
	Tromboastenia di Glanzmann		
	S di Bernard Soulier OFF LABEL		
	Emorragia post partum OFF LABEL		
Politrauma OFF LABEL			
<p>CONCENTRATI DI ANTITROMBINA</p> <p><i>ATKED</i></p>	<p>-Deficit Congeniti di AT</p> <p>-Deficit acquisiti di AT</p> <p>-Resistenza all'Eparina</p>	<p>-Dose iniziale (in unità) = % di attività desiderata- % attività basale x peso corporeo in kg : 1,4</p> <p>-Dose di mantenimento (in unità) infusa ogni 24 ore: circa il 60% della dose iniziale</p> <p>-L'obiettivo terapeutico è mantenere i livelli di attività dell 'AT tra l'80 e il 120%.</p>	<p>Disponibilità ASUGI Giuliana: disponibile presso la SC Trasfusionale</p> <p>ASUGI Isontina: in farmacia</p> <p>Burlo: in farmacia. In urgenza presso la S. C. Trasfusionale sede Cattinara</p>

<u>Farmaco / Plasmaderivato</u>	Indicazioni	Dosaggio	Controindicazioni e Disponibilità presso le Farmacie aziendali
<p><u>VITAMINA K</u></p> <p>Costituente del sistema enzimatico epatico per la produzione di fattori della coagulazione II VII, IX e X, PC, PS.</p> <p>Fitomenadione <i>Konakion</i> Cheplapharm Arzneimittel 1 fl = 10mg/1mL</p>	<p>Terapia con AVK (WARFARIN COUMADIN)</p> <p>Malassorbimento malnutrizione</p> <p>Epatopatia</p>	<p>-Emorragia minore: OS piccole dosi (1 or 2.5 mg) ripetibili a intervalli di 12 ore</p> <p>-Emorragia maggiore: EV 0,20 mg/kg: 10 mg in 100 mL in 30'. Massima velocità infusione 1 mg/min; massima singola dose 10 mg. INR dopo 6-12 ore ed eventuale 2° dose</p>	<p>Farmacie</p> <p>Controindicazioni: Ipersensibilità</p> <p>Note: Preparato fotosensibile,</p>

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

<p><u>DESMOPRESSINA</u> <u>DDAVP</u></p> <p>(DESAMINO-8-D- ARGININA VASOPRESSINA)</p> <p>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</p> <p><i>Minirin</i>, (Ferring) fiale da 4 mcg/mL</p>	M. di von Willebrand 1-2	-Emorragia minore: spray nasale: peso >50 kg: 300 mcg (1 spray in ciascuna narice); peso <50 kg: 150 mcg (1 spray in 1 narice)	Farmacie	
	S. di von Willebrand acquisito			
	Emofilia A lieve	-Emorragia maggiore: EV 0,3mcg/kg in 100 mL SF in 20-30 minuti		Tachifilassi
	Emofilia acquisita (difetto VIII)			
	Difetti congeniti della funzione piastrinica			
	Uremia			
	Cirrosi			
Controindicazioni: Malattia di von Willebrand Tipo 2b, età<4 anni				

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

Farmaco	Indicazioni	Dosaggio	Controindicazioni e Disponibilità presso le Farmacie aziendali
<p><u>ACIDO TRANEXAMICO:</u></p> <p>Derivato sintetico dell'aminoacido lisina si lega reversibilmente al plasminogeno e quindi blocca il legame del plasminogeno stesso alla fibrina e la sua attivazione a plasmina</p> <p><i>Tranex</i> 500 mg e 250 mg fiale Malesci Istituto Farmacobiologico</p> <p><i>Ugurol</i> 500mg /mL fiale Rottapharm</p> <p><i>Acido Tranexamico</i> Accord Healthcare, S.L.U.</p>	Politrauma	-Emorragia minore: OS 25 mg/kg ogni 6-8 ore	<p>Farmacie</p> <p>Controindicazioni: -Gravidanza -Insufficienza renale cronica (stadio III-IV) -Insufficienza renale acuta -Ipersensibilità al farmaco -Stroke in atto o storia di stroke -Coronaropatia trattata con stent</p>
	Menorragia primitiva	-Emorragia maggiore: EV 10 mg/kg ogni 8 ore oppure bolo 10-30 mg/kg seguito da infusione 1-16 mg/kg/h	
	Emorragie del tratto gastroenterico superiore		
	Estrazioni dentarie nelle coagulopatie		
	Sanguinamento associato a trombocitopenia	-Trauma: 1 g e.v. in 10 minuti, poi infusione di 1 g in 8 ore	
	Emorragia postpartum	-Emorragia Post Parto: 1 g EV in 10 ml in 10 minuti ripetibile dopo 30 minuti (protocollo WHO)	
	Chirurgia Maggiore (es. CABG)		
Emofilia A,B,C	-Protesi di Ginocchio: 15 mg/kg mg/kg intraoperatoria, ripetuti dopo 3 ore		
	-Protesi totale d'Anca: 1 g ev all'incisione + 1-2 g per via topica -Malattie Emorragiche congenite: 5 mg/kg per via ev da ripetere ogni 8 ore oppure 20 mg/kg per os.		
<u>ESTROGENI</u>	-Uremia -Morbo di von Willebrand 1	-Emorragia lieve:EV 0.6 mg/kg die per 5 giorni; OS 2.5-25 mg die	Farmacie
<p><u>SALI DI PROTAMINA</u> (SOLFATO, CLORIDRATO)</p> <p>Proteina derivata dallo sperma di pesce</p> <p>Protamina ICN fl 50mg/5mL</p>	-Terapia con Eparina non frazionata (UHF)	-Emorragia maggiore: EV 1 mg protamina ogni 100 unità di UHF(vita media UHF circa 30-60 minuti) dose calcolata dalla stima della quantità di eparina rimasta nel plasma al momento del reverse.Se l'informazione non è nota somministrare una singola dose di 25-50 mg e verificare aPTT o attività antiXa. Se l'eparina è stata somministrata per via sottocutanea sono	<p>Farmacie</p> <p>Controindicazioni: -Allergia al pesce Ipotensione Edema polmonare non cardiogeno Ipertensione polmonare</p>

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

		necessarie ripetute piccole dosi di protamina a causa del prolungato assorbimento Dose test di 10 mg ed infusione in 5-15 minuti.	
<p><u>IDARUCIZUMAB</u></p> <p>anticorpo monoclonale anti Dabigatran</p> <p><i>PRAXBIND</i> 2.5 g/50 mL</p>	<p>Terapia con Dabigatran Pradaxa</p>	<p>Emorragia maggiore: EV 5 g (somministrati in 2 dosi separate di 2.5 g a non più di 15 minuti di distanza)</p> <p>Può essere effettuata una seconda somministrazione</p>	<p>ASUGI Giuliana: disponibile presso la SC Pronto Soccorso</p> <p>ASUGI Isontina: buffer urgenza farmacia</p>
<p><u>EMICIZUMAB</u></p> <p>anticorpo monoclonale bi-specifico umanizzato che fa da ponte tra F IX/FIXa e FX/FXa e porta all'attivazione del FX, simulando la funzione del FVIIIa</p> <p><i>HEMLIBRA</i></p>	<p>Emofilia A con inibitore (AIFA) Emofilia A (EMA)</p>	<p>Solo uso in profilassi</p>	<p>In farmacia</p>

Riferimenti bibliografici

1. Decreto Ministeriale 2 Novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.
2. Carson, J. L., Triulzi, D. J. & Ness, P. M. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1261–1272.
3. Carson, J. L., Carless, P. A. & Hebert, P. C. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002042 (2012). doi:10.1002/14651858.CD002042.pub3.
4. Carson, J. L. *et al.* Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016; 316: 2025–2035.
5. Murphy, M. F., Waters, J. H. *et al.* Transfusing blood safely and appropriately. *BMJ* 2013;347:f4303.
6. Goodnough, L. T. & Schrier, S. L. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am. J. Hematol.* 2014;89: 88–96.
7. Salpeter, S. R. *et al.* S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am. J. Med.* 2014;127: 124–131.e3.
8. Holst, L. B. *et al.* Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015;350: h1354.
9. Blood transfusion. London: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), 2015 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng24>)
10. Qaseem A, Humphrey LL *et al.* Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159: 770-9.
11. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, *et al.* Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013; 160:445-64.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228
14. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer- and chemotherapy-induced anemia. Fort Washington, PA:National Comprehensive Cancer Network, 2013
15. Killick SB, Carter C, Culligan D, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes.*Br J Haematol* 2014; 164: 503-25.
16. Patient blood management guidelines. Lyneham, ACT: National Blood Authority Australia, 2012 (<http://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>)
17. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015;122: 241-75.
18. Carson, J. L. *et al.* Liberal Versus Restrictive Transfusion Thresholds For Patients With Symptomatic Coronary Artery Disease. *Am. Heart J.* 2013;165: 964–971.e1.
19. Patel, N. N. *et al.* Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015; 2: e543-553.
20. Fominskiy, E. *et al.* Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br. J. Anaesth.* 2015; 115: 511–519.
21. Swedberg, K. *et al.* Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 368;2013: 1210–1219.
22. Docherty, A. B. & Walsh, T. S. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient with cardiovascular disease. *Crit. Care* 2017;21: 61.
23. Holst, L. B. *et al.* Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2014;371: 1381–1391.
24. Villanueva, C. *et al.* Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:11–21.
25. Handel, J. *et al.* Transfusion strategy for acute upper gastrointestinal bleeding. *CJEM* 2015;17: 582–585.

26. Mikhail, A. *et al.* Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.*2017; 18: 345.
27. Prescott, L. S. *et al.* How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 46: 1–8.
28. DeZern, A. E. *et al.* Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. *Transfusion (Paris)* 2016; 56: 1750–1757.
29. Watkins, T. *et al.* Transfusion indications for patients with cancer. *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.*2015; 22: 38–46.
30. Murphy, G. J. *et al.* Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015;372: 997–1008.
31. Docherty, A. B. *et al.* Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352: i1351.
32. Gregersen, M. *et al.* Blood transfusion and risk of infection in frail elderly after hip fracture surgery: the TRIFE randomized controlled trial. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*2015; 25: 1031–1038.
33. Zatta A.J. *et al.* Elucidating the clinical characteristics of patients captured using different definitions of massive transfusion. *Vox Sanguinis* 2014; 107: 60–70.
34. Jairath, V., Kahan, B.C., Gray, A. *et al.* Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial *Lancet* 2015; 386: 137–144.
35. Murad, M.H., Stubbs, J.R., Gandhi, M.J., *et al.* The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010; 50: 1370–1383.
36. Holcomb, J.B., del Junco, D.J. *et al.* The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (promtt) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surgery* 2013; 148: 127–136.
37. Holcomb, J.B. *et al.* Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 471–482.
38. Khan, S. *Et al.* Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Medicine* 2015; 41: 239–247.
39. Delaney M. *et al.* Massive Transfusion in Cardiac Surgery: The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesth Analg.* 2017;124(6):1777-1782.
40. A. Endo *et al.* Outcomes of patients receiving a massive transfusion for major trauma . Presented in part to the 45th Annual Meeting of the Japanese Association for Acute Medicine, Osaka, Japan, October 2017. <https://doi.org/10.1002/bjs.10905>
41. McQuilten, Z.K. *et al.* Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: a five-year statewide cohort study. *Injury* 2017; 48: 1074–1081.
42. Nascimento, B. *et al.* Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiIRST): a randomized feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia* 2016; 117: 775–782.
43. Allard, S., *et al.* How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage. *British Journal of Haematology* 2014;164:177–188.
44. Gonzalez, E. *Et al.* Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Annals of Surgery* 2016; 263: 1051–1059.
45. Hagemo, J.S., Christiaans, S.C., Stanworth, S.J *et al.* Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Critical Care* 2015; 19: 97.
46. Deppe, A.-C., Weber, C., Zimmermann, J., *et al.* Point-of-care thomboelastography/ thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *Journal of Surgical Research* 2016; 203: 424–433.
47. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. (Greentop Guideline No. 52) London: RCOG, 2016.
48. Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Emorragia post partum: come prevenirla e come curarla. Ottobre 2016.
49. S. Antoncetti *et al.* *Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in Neonatologia.* SIMTI, 2014.
50. Patel, R. M., Meyer, E. K. & Widness, J. A. Research Opportunities to Improve Neonatal Red Blood Cell Transfusion. *Transfus. Med. Rev.*2016; 30: 165–173.

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

51. A5.DP.01 'Procedura per la richiesta, la consegna, il trasporto e la somministrazione degli emocomponenti ed il monitoraggio della terapia trasfusionale disponibile sull'intranet aziendale
52. Protocollo DIMIT 'La gestione della sideropenia nel paziente adulto'
53. A12.IO.01 Patient Blood Management: procedura condivisa
54. Vaglio, S. *et al.* Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. *Blood Transfus. Trasfus. Sangue* 2016;14: 23–65.
55. Linee Guida Patient Blood Management Centro Nazionale Sangue: http://www.centronazionale sangue.it/sites/default/files/Linee%20Guida%20per%20il%20Programma%20di%20Patient%20Blood%20Management_0.pdf
56. Baharonglu MI *et al.* Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy(PATCH):a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605-2613.
57. Zakko *et al.* No benefit from platelet transfusion for gastrointestinal bleeding in patients taking antiplatelets agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:46-52.
58. Wandt H *et al.* Therapeutical platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with Hematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012; 380: 1309.
59. R.M. Kaufman *et al.* Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB; *Annals of Internal Medicine* Feb 2015.
60. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE *et al.* Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of non surgical blood loss. *Transfusion* 2001; 41: 977-83
61. Whelihan MF, Mann KG. The role of red cell membrane in thrombin generation. *Thromb Res.* 2013; 131: 377-82.
62. Goel R, Ness PM, Takemoto CM *et al.* Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015; 125: 1470.
63. Roback JD, Caldwell S, Carson J, *et al* Evidence- based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010;50:1227-39.
64. Desborough M, Stanworth S. Plasma transfusion for bedside, radiologically guided, and operating room invasive procedures. *Transfusion* 2012;52:20S-9S.
65. Segal JB, Dzik WH, Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: An evidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413-25.
66. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.
67. Richard J, Kovacs *et al.* Gestione pratica della terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1340-60
68. Connolly S.J. *et al*; Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139
69. Majeed A. *et al.* Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation.* 2013;128:2325-2332
70. 9th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy
71. UK Guidelines on Oral Anticoagulation
72. Australian Consensus Guidelines on Warfarin Reversal
73. Italian Federation of Anticoagulation Clinics
74. Dentali *et al.* Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists: a meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2011; 106(3): 429-438.
75. Dickneite Gn *et al.* Re-versing the new oral anticoagulants with pro-thrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost* 2014;111:189-98.
76. Casini A *et al* Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood.* 2015 Jan;125(3):553-61.
77. Yin Z, Xu J *et al.* Transient hypofibrinogenemia due to allopurinol. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1231.
78. Kozek-Langenecker SA *et al.* Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology . *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Jun;30(6):270-382.
79. Fominskiy E *et al.* Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(5):1196.

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

80. Bilecen S et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial..JAMA. 2017;317(7):738.
81. Manco-Johnson MJ et al. Pharmacokinetics and safety of fibrinogen concentrate. J Thromb Haemost. 2009 Dec;7(12):2064-9.
82. Cortet M et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. British Journal of Anaesthesia 2012;108:984-9
83. Charbit B et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2007;5:266–73
84. Levy JH et al. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. Transfusion 2014;54:1389-405
85. Kozek-Langenecker SA et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270–382
86. Mitchell L et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PARKA study. Thromb Haemost. 2003;90(2):235
87. Niimi KS, Fanning JJ Initial experience with recombinant antithrombin to treat antithrombin deficiency in patients on extracorporeal membrane oxygenation J Extra Corpor Technol. 2014;46(1):84-90.
88. Wong TE et al. Antithrombin concentrate use in children: a multicenter cohort study. J Pediatr. 2013;163(5):1329-34
89. M. Hoylaerts et al. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects Volume 673, 1981, Pages 75-85.
90. Lu VM et al. The Perioperative Efficacy and Safety of Antifibrinolytics in Adult Spinal Fusion Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Spine (Phila Pa 1976). 2018 Aug;43(16) E949-E958.
91. Leminen H. et al. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety Int J Womens Health. 2012; 4: 413–421.
92. Tengborn L et al. Tranexamic acid an old drug still going strong and making a revival Thromb Res. 2015 Feb;135(2):231-42.
93. Gupta PB et al. Patient Blood Management Program Improves Blood Use and Clinical Outcomes in Orthopedic Surgery. Anesthesiology. 2018 Aug 20.
94. T Fillingham YA et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. J Arthroplasty. 2018 Mar 22. pii: S0883-5403(18)30289-4
95. T Sridharan K et al. Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: Mixed Treatment Comparisons and Recursive Cumulative Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials and Cohort Studies. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Jan;122(1):111-119
96. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;3;376(9734):23-32.
97. CRASH-2 trial collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding-trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet 2011;377: 1096-101.
98. Vamvakas EC et al. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogenic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood 2009;113:3406- 17.
99. Ker K et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ 2012;344:e3054.
100. Hill GE et al. Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. J Trauma 2003;54:908-14.
101. Madjdpour C et al. Allogenic red blood cell transfusion: efficacy, risks, alternatives and indications. Br J Anesth. 2005;95:33-42.
102. Stubbs JR. Wrapping our arms around the cost of transfusion therapy Transfusion_ 2014 Feb;54(2):259-62.

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

103. A Van Sambeeck JHJ et al. Conceptual Framework for Optimizing Blood Matching Strategies: Balancing Patient Complications Against Total Costs Incurred. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jul 25;5:199.
104. Fillingham YA et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Jun 27.
105. Guo P et al. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(18): e0587.
106. Hiippala ST. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1997 Apr;84(4):839-44.
107. P. Adravanti et al. A prospective, randomized, comparative study of intravenous alone and combined intravenous and intraarticular administration of tranexamic acid in primary total knee replacement. *Arthroplasty Today*. 2018
108. Z. Huang et al. Intravenous and Topical Tranexamic Acid Alone Are Superior to Tourniquet Use for Primary Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2017
109. Georgiev GP et al. Comparison of topical and intravenous administration of tranexamic acid for blood loss control during total joint replacement: Review of literature. *J Orthop Translat*. 2018 Jan 20;13:7-12.
110. Yang L et al. Is combined topical and intravenous tranexamic acid superior to single use of tranexamic acid in total joint arthroplasty?: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(30):e7609
111. Menosso P et al. Effectiveness in the use of tranexamic acid (TXA) in reducing blood loss and transfusion risk in knee replacement surgery GIOT. 2014;40:301-304
112. Gianakos AL et al. Reduction of Blood Loss by Tranexamic Acid Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *JBJS review* 2018; 6(5).
113. Roberts I et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. 2013 Mar;17(10):1-79
114. Gausden EB et al. Tranexamic Acid in Orthopaedic Trauma Surgery: A Meta-Analysis. *J Orthop Trauma*. 2017 Oct;31(10):513-519.
115. Farrow LS et al. A systematic review of tranexamic acid in hip fracture surgery. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Dec;82(6):1458-1470.
116. Foss NB et al. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing* 2008; 37: 173–178.
117. Franchini M. et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfus* 2018;16(1):36-43.
118. Ker K et al. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 2016; 123:1745-52.
119. Woman Trials Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 May Vol 389; 2105-16.
120. Updated WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage October 2017.
121. Franchini M. et al. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2018; 3:1-10.
122. Nardi F et al. Position paper ANMCO: I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future *Ital Cardiol* 2016;17(9 Suppl 1):3S-28S.
123. Levi M et al. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011;9: 1705–1.

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

124. Chin-Yee N et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*. 2018 Jan;58(1):233-241.
125. Wood EM, McQuilten ZK. Outpatient transfusions for myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020
126. WHO: Educational Modules on Clinical Use of Blood 2021
127. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *British Journal of Haematology*, 2018, 181, 54–67
128. EDQM 20th Edition 2020 Guide to the preparation, use and quality assurance of BLOOD COMPONENTS European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS)
129. SIMTI Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in Neonatologia 2014
130. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee
131. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates n engl j med 380;3 nejm.org January 17, 2019
133. Use of Fresh-frozen Plasma in Newborn Infants Newborn (Clarksville) . 2022 ; 1(3): 271–277
134. The Age of Red Blood Cells in Premature Infants (ARIPI) Randomized Controlled Trial
135. Banca Dati Farmaci dell'AIFA <https://www.aifa.gov.it/web/guest/trova-farmaco>
136. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009; 23:49.
137. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood* 2017; 130:2386.
138. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial* 2009; 22:279.
139. Schulman S, Furie B. How I treat poisoning with vitamin K antagonists. *Blood* 2015; 125:438.
140. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313:824.
141. Coppola A et al Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding *Blood Transfus*. 2022 May;20(3):245-262.
142. Coppola A et al Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset Haemophilia. 2020 Nov;26(6):937-945
143. Castaman G et al Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset *Blood Transfus*. 2020 Mar;18(2):143-151
144. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23:98.
145. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth Analg* 2018; 127:1211.
146. Haematological management of major haemorrhage: a British Society for Haematology guideline (May 2022)
147. *Expert Rev Hematol*. 2021;14:219-39
148. Transfusion management in the trauma patient *Curr Opin Crit Care* 2022 Dec 1;28(6):725-731

Allegato 1 Indicazione alla irradiazione di emocomponenti

Descrizione generale

Gli emocomponenti cellulari possono essere irradiati prima della conservazione, allo scopo di prevenire la Graft versus Host Disease (GvHD) associata a trasfusione. Gli emocomponenti che contengono linfociti vitali (compresi i concentrati eritrocitari, i concentrati piastrinici e i concentrati granulocitari) dovrebbero essere irradiati per prevenire la proliferazione dei linfociti T trasfusi, se il ricevente è a rischio di contrarre, o il donatore è a rischio di provocare, la GvHD.

Attualmente sono disponibili metodi di leucodeplezione che favoriscono la discussione sull'opportunità o meno di irradiare gli emocomponenti in quanto in grado di eliminare il 99.9% di linfociti vitali soprattutto in caso di filtrazione prestorage. Posto che non è possibile testare l'efficacia della leucodeplezione in tutte le unità di emocomponenti è tuttora raccomandata l'irradiazione in quanto le evidenze scientifiche sull'efficacia della leucodeplezione risultano insufficienti.

Breve descrizione della Graft versus Host Disease post trasfusionale

La Graft versus Host post trasfusionale si presenta tipicamente 7-10 giorni dopo la trasfusione con febbre, un caratteristico rash cutaneo che inizia dal tronco o dal volto fino alle estremità, epatite, diarrea acquosa e sintomi non specifici quali anoressia, nausea e vomito. La diarrea può essere profusa e le lesioni cutanee possono progredire a bolle e ad eritrodermia generalizzata. Si ha, inoltre, pancitopenia causata da distruzione immuno-mediata delle cellule midollari dell'ospite. Quest'ultima è la principale causa della morte in quanto prelude a emorragie intrattabili o a infezioni resistenti. La maggior parte dei pazienti (100% secondo dati SHOT 2013) muore entro 1-3 settimane dall'insorgenza dei sintomi.

Metodi di irradiazione

Attualmente sono disponibili tecnologie di irradiazione a raggi gamma o a raggi X che risultano equivalenti dal punto di vista della capacità di inattivazione dei linfociti vitali presenti negli emocomponenti. I dati di letteratura disponibili indicano che la leggera differenza di permeabilità per quanto attiene le emazie non sia clinicamente significativa. Presso il SMT di ASUGI le sacche vengono irradiate con la tecnologia a raggi X disponibile presso il SMT e presso il Servizio di Radioterapia.

AABB ed FDA raccomandano una dose minima di 25 Gy di raggi gamma nella porzione centrale del contenitore, con non meno di 15 Gy erogati su ogni punto della sacca. In genere si considera adeguata una dose di 25-50 Gy.

L'irradiazione si ottiene con Cesio 137 (^{137}Ce) o con Cobalto 60 (^{60}Co) usando un irradiatore per sangue proprio della struttura o utilizzando gli apparecchi ospedalieri per terapie radianti.

Nelle procedure della struttura dovrebbero essere indicate: la misura della distribuzione della dose, la verifica del tempo di esposizione, del corretto funzionamento meccanico e della rotazione orizzontale, l'aggiustamento del tempo di esposizione al decadere in caso di sorgente radioattiva.

Tutte le registrazioni devono essere conservate e devono essere documentati tutti i passaggi, le forniture e gli strumenti utilizzati nelle procedure di irradiazione.

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

Per confermare l'avvenuta irradiazione di singole unità, si devono applicare alle sacche, prima dell'irradiazione, etichette di pellicola radiocromica disponibili in commercio. Quando esposte a una adeguata quantità di radiazione, la pellicola diviene scura, indicando che il componente è stato sottoposto a una dose di radiazione appropriata.

Durata degli emocomponenti

Dato che l'irradiazione danneggia gli eritrociti e ne riduce la vitalità, i concentrati eritrocitari che sono stati irradiati hanno una scadenza di 28 giorni. Le piastrine e i granulociti subiscono danni minimi dall'irradiazione, così che la loro data di scadenza non cambia.

Precauzioni d'uso

Gli emocomponenti irradiati sono indispensabili per i pazienti a rischio di GvHD associata a trasfusione. Tuttavia dato che l'irradiazione danneggia la membrana eritrocitaria favorendo la liberazione di potassio è necessario effettuare la trasfusione entro 24 ore dall'avvenuta irradiazione qualora i pazienti fossero neonati o persone con particolari patologie a rischio di iperpotassiemia. In caso di emazie lavate la trasfusione deve avvenire il prima possibile.

Non è necessario irradiare emazie criopreservate dopo deglicerizzazione, né plasma fresco congelato o crioprecipitato.

Indicazioni all'irradiazione

Categoria	Razionale	Indicazioni
Neonati	Immaturità del sistema immunitario	Trasfusioni intrauterine fino ai successivi 6 mesi dalla nascita attesa. Exanguino-trasfusione fino ai successivi 6 mesi dalla nascita attesa.
Neonati	Immaturità del sistema immunitario	Prematuri con peso alla nascita < 1500 grammi o nascita < 32 settimane di gestazione fino a 6 mesi dalla nascita.
Bambini	Deficienza immunitaria primitiva con incapacità a contrastare l'azione dei linfociti T del donatore	Immunodeficienze congenite (es. SCID, sindrome di Di George, sindrome CHARGE) anche sospette e fino a conferma diagnostica. Particolare attenzione va posta ai piccoli pazienti sottoposti a cardiocirurgia.
Parentela	Rischio legato ad aplotipi HLA condivisi fra donatore e ricevente	Trasfusioni fra parenti fino al III grado (eccetto cellule staminali e linfociti).
Trapianto allogenico di CSE	Immunosoppressione e prevenzione di infusione di linfociti vitali	<ul style="list-style-type: none">- Dal momento del condizionamento fino ad almeno 6 mesi dopo il trapianto e raggiungimento di linfociti $1 \times 10^9/l$.- Fino al termine della terapia immunosoppressiva.- In caso di graft versus host cronica (GvHD).
Trapianto autologo di CSE	Immunosoppressione e prevenzione di infusione di linfociti vitali	Di norma da 14 giorni, e comunque non meno di 7 giorni prima del prelievo fino a 3 mesi dopo il trapianto, 6 mesi se il paziente è stato sottoposto a total body irradiation.

RACCOMANDAZIONI PER IL BUON USO DEL SANGUE – A5.DP.02 Rev. 04

Linfoma di Hodgkin	Difetto di funzione dei linfociti T	Tutte le trasfusioni di emocomponenti per tutta la vita.
Donatori di CSE	Prevenzione di infusione di linfociti vitali	Di norma da 14 giorni, e comunque non meno di 7 giorni prima della raccolta di cellule staminali fino al completamento della raccolta.
Trattamenti con analoghi delle purine/pirimidine	Soppressione dei linfociti T	Il trattamento con farmaci che inducono severa e prolungata T-deplezione (fludarabina, cladribina, deoxycoformicina, bendamustina, clofarabina) prevede l'irradiazione degli emocomponenti per tutta la vita.
Trattamenti con ATG e anti CD52 (alemtuzumab)	Soppressione dei linfociti T	Il trattamento con questi farmaci prevede l'irradiazione di emocomponenti indefinitamente. Al momento non ci sono evidenze sulla necessità di emocomponenti irradiati per i trattamenti con anti linfocita B.
Trasfusioni di granulociti	Prevenzione di infusione di linfociti vitali	Tutti i componenti granulocitari devono essere irradiati prima di essere trasfusi e somministrati nel più breve tempo possibile.
Pazienti in trattamento con CAR-T	Immunosoppressione e prevenzione di infusione di linfociti vitali	Tutti i pazienti sottoposti a raccolta di linfociti candidati a reinfusione di CAR-T devono ricevere emocomponenti irradiati da 14 giorni prima della raccolta fino a 3 mesi dopo la reinfusione di CAR-T.

Riferimenti:

- Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force 2010 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2010.08444.x/full> ;
- Blood transfusion guidelines – National Users Board Sanquin Blood Supply <https://www.sanquin.nl/repository/documenten/en/prod-en-dienst/287294/blood-transfusion-guideline.pdf> ;
- SHOT (Serious hazards of transfusions) <https://www.shotuk.org/> ;
- Who requires irradiated blood products? Anaesthesia, 2011, 66, pages 620-631;
- Guidelines on the use of irradiated blood components, Bjh 2020, 191, 704-724.