

P.O. " S.Martino " Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Responsabile incaricato: Dott.ssa B.Pirastu
VIALE ROCKFELLER 09170 ORISTANO-ITALIA
Tel. 0783 317235 – 317272 Fax 0783 317272

Unita Semplice di Medicina Trasfusionale e Raccolta Sangue

Responsabile Dott. Pietro Carmelo Manca

MANUALE DELLE PROCEDURE TRASFUSIONALI

Redatto a cura del Dr. Pietro Carmelo Manca
con la collaborazione del I.P. Sig.Luigi Puggioni

verificato in data 12-07-2010
da parte del Comitato Ospedaliero per il Buon Uso del Sangue
Dell'A.S.L. N° 5 Oristano
Presidente Dr. Nicolò Orrù Direttore Sanitario P.O. San Martino Oristano

Protocollo

REDAZIONE 12/07/2010	Dott. Pietro Carmelo Manca	Responsabile U.O.S. Medicina Trasfusionale e Raccolta Sangue
CONDIVISIONE 12/07/2010	DR. Nicolò Orrù	Direttore Sanitario P.O. "San Martino" Oristano
	D.ssa Bonacata Pirastu	Resp.SIT P.O."San Martino" OR
	Dr.Pietro Carmelo Manca	Resp. U.O.S. Med. Trasn. e R.S. SIT P.O. "San Martino" Or
	Dr.Mauro Murgia	Rappr. Associazioni Donatori Direttore Sanitario AVIS
	Sig.ra Sebis Maria Antonina	Rappr. Associazione dei malati
	D.ssa Bianca Maria Viridis	Direttore U.O. Chirurgia P.O."Mastino" Bosa
	Dr. Alessandro Baccoli	Direttore U.O. Chirurgia P.O."Delogu" Ghilarza
	Dr. Luigi Cassisa	Direttore U.O. Medicina P.O."San Martino" Oristano
	Dr. Domenico Cadeddu	Direttore U.O. Anestesia e Rian. P.O."San Martino"Oristano
	Dr. Andrea Ruiu	Direttore U.O. Ortopedia " P.O. "San Martino" Oristano
	Dr. Salvatore Manca	Direttore U.O. Pronto Soccorso P.O."San Martino" Oristano
Sig.ra Serusi Sandra	C.P.S.I. Direzione Sanitaria P.O."San Martino" Oristano	
APPROVAZIONE 12/07/2010	Dr. Nicolò Orrù	Direttore Sanitario P.O. "San Martino" Oristano

Responsabile incaricato	D.ssa Bonacata Pirastu
Dirigenti Medici	D.ssa Arianna Camedda D.ssa Maria Filomena Lochi Dr. Pietro Carmelo Manca D.ssa Giuseppina Mulas Dr. Mauro Murgia
Caposala	Sig.ra Alessandra Pisanu
Infermieri Professionali	Sig.ra Bellu Rossella Sig.ra Iaquinta Iole Sig.ra Meloni Rossella Sig.ra Murgia Luciana Sig. Puggioni luigi Sig.ra Solinas Maria Antonietta Sig.ra Vargioni Maria Elisabetta Sig.ra Onali Manuela Sig.ra Lotta Anna
Tecnici di laboratorio biomedico	Sig.ra Atzori Daniela Sig.ra Coccodi Lazzarella Sig.ra Fais Michela Sig.ra Lai Maria Giuseppa Sig.ra Matta Margherita Sig.ra Mirai Maria Gabriella Sig.ra Orrù Maria Irene Sig.ra Sanna Giorgina Sig. Sau Giampaolo Sig.ra Schirru Adele Giuseppina Sig.ra Tola Assunta

INDICE

Pag. 1 Introduzione

Capitolo I Raccomandazioni per la trasfusione dei globuli rossi

Pag. 5 Richiami di fisiologia degli eritrociti
Pag. 7 Meccanismi di adattamento all'anemia
Pag. 8 Immunoematologia di interesse trasfusionale
Pag. 9 La trasfusione di emocomponenti
Pag. 10 Concentrati eritrocitari utilizzabili
Pag. 13 Parametri di valutazione dell'anemia
Pag. 13 Resa trasfusionale
Pag. 13 Indicazioni inappropriate all'uso dei Concentrati eritrocitari
Pag. 13 Indicazioni alla trasfusione dei Concentrati Eritrocitari
Pag. 13 Trasfusione di concentrati eritrocitari nell'anemia acuta
Pag. 15 Trasfusione di concentrati eritrocitari nell'anemia cronica
Pag. 15 Trasfusione di Concentrati eritrocitari in chirurgia
Pag. 18 Tabella MSBOS modificata
Pag. 19 Trasfusione di concentrati eritrocitari nel trapianto di Midollo osseo
Pag. 19 Trasfusione di concentrati eritrocitari in neonatologia
Pag. 20 Gestione delle malattie emolitiche del neonato
Pag. 26 Consenso informato
Pag. 27 Richiesta di globuli rossi per emotrasfusione
Pag. 28 Gestione della richiesta urgentissima di sangue
Pag. 29 Assegnazione e Consegna

Capitolo II Reazioni avverse alla trasfusione

Pag. 30 Reazioni trasfusionali immediate
Pag. 36 Complicanze tardive della trasfusione
Pag. 38 Bibliografia essenziale
Pag. 38 Riferimenti legislativi

Allegati

Pag. 39 Allegato 1 modulo consenso informato
Pag. 46 Allegato 2 modulo richiesta emocomponenti
Pag. 47 Allegato 3 Raccomandazione prevenzione reazione trasfusionale ABO



INTRODUZIONE

La Legge 21 Ottobre 2005 n. 219, (Nuova Disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati) enuncia tra le attività e le funzioni dei Servizi Trasfusionali l'“ emovigilanza “ e le “ prestazioni di diagnosi e cura in Medicina Trasfusionale”. L'emovigilanza è il “sistema di sorveglianza, basato su una raccolta e sulla analisi di dati, che monitorizza tutti gli eventi inattesi o indesiderati riferibili alla donazione o alla trasfusione di sangue, compresi gli errori trasfusionali, e che include dati sulla prevalenza e l'incidenza di marcatori virali nei donatori e sul numero di pazienti e di emocomponenti trasfusi.” .

All'articolo 5, 1b della stessa Legge tra le prestazioni di diagnosi e cura svolte dalla Medicina Trasfusionale è inserito il compito di: ” verifica dell'appropriatezza della richiesta di sangue ed emocomponenti;”.

La stessa Legge definisce come emocomponenti i costituenti del sangue separabili con semplici mezzi fisici (centrifugazione) e come emoderivati o plasmaderivati quelli isolati dal plasma con metodi chimici. La distinzione ha rilevanza pratica in quanto la preparazione degli emocomponenti è compito del servizio trasfusionale, mentre quella dei plasmaderivati richiede competenza, attrezzature ed organizzazione di tipo industriale.

Alla luce della normativa vigente, la stesura di raccomandazioni per l'uso degli emocomponenti e degli emoderivati appare indispensabile anche allo scopo di ridurre l'uso inappropriato di emocomponenti che porterebbe allo spreco di una risorsa di origine umana il cui approvvigionamento dipende da uno sforzo comune dei donatori, delle loro Associazioni, dei Servizi Trasfusionali e della Regione.

L'uso appropriato di questa risorsa è alla base di un rapporto rischio-beneficio favorevole al paziente che ne usufruisce. Infine il riferimento a raccomandazioni consente la riduzione

dell'errore umano nella richiesta trasfusionale e nella successiva conservazione e trasfusione degli emocomponenti. Sappiamo infatti come negli ultimi 40 anni tale errore non sia mai scemato al contrario del rischio legato alla trasmissione di patogeni. La decisione di trasfondere non deve nascere unicamente dai dati di laboratorio (Hb, Ht), ma da una attenta valutazione clinica del malato. Le raccomandazioni che si basano sulle migliori evidenze scientifiche, hanno lo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche condizioni cliniche e rappresentano un terreno di accordo professionale sulle migliori strategie assistenziali alla luce delle conoscenze scientifiche e, al tempo stesso, un elemento di trasparenza nei rapporti con il pubblico. In Sardegna le strategie da adottare a supporto dell'appropriatezza dei consumi di emocomponenti e plasmaderivati rivestono particolare rilevanza vista la situazione di carenza cronica di emocomponenti che non ci consente di raggiungere l'autosufficienza. Questa è una condizione che interessa anche la nostra Azienda e per questo motivo il SIT ha sentito l'esigenza di produrre raccomandazioni per il buon uso degli emocomponenti e dei plasmaderivati, validate dal Comitato Ospedaliero del Buon Uso del Sangue. L'obiettivo è quello di giungere ad un consenso sull'uso clinico di emocomponenti e plasmaderivati nell'ambito dell'Azienda. Le raccomandazioni contenute non intendono sostituire in alcun modo la valutazione clinica che il medico esegue sul singolo paziente né l'esperienza personale del medico stesso, ma vogliono fornire agli utilizzatori strumenti utili all'appropriatezza d'uso degli emocomponenti e dei plasmaderivati. I destinatari delle raccomandazioni sono Medici ed infermieri in servizio in Unità Operative Ospedaliere, case di cura, ambulatori o DH della Azienda Ospedaliera, Residenze Sanitarie Assistite dove afferiscono pazienti suscettibili di terapia trasfusionale con emocomponenti e/o emoderivati e medici di Medicina Generale. Nella preparazione di queste raccomandazioni ci si è riferito sostanzialmente alla metodologia utilizzata dall'American College of Chest Physicians (ACCP), che nel Settembre 2003 mise a punto le linee guida nordamericane (essenzialmente di origine canadese) sul trattamento della malattia tromboembolica venosa. I gradi di raccomandazione sono stati stabiliti tenendo conto dell'importanza e della precisione dei risultati, del rapporto rischio/beneficio del trattamento, delle preferenze dei pazienti e delle variabilità delle risorse locali disponibili. Esse sono estese anche all'utilizzo clinico del plasma e degli emoderivati e sono state pubblicate dalla rivista CHEST nel Settembre del 2004.

Le raccomandazioni seguono il sistema di classificazione per gradi espressi in numeri arabi (1,2) in funzione della forza e in lettere (A, B, C) in funzione dell'evidenza emersa e del tipo di studi.

Forza delle raccomandazioni :

- Grado 1: gli autori sono certi che i benefici sono superiori o inferiori ai costi in termini di rischio e di costo economico. Si tratta quindi di una raccomandazione forte.
- Grado 2: gli autori sono meno certi di quanto sopra, pertanto formulano una raccomandazione meno forte. Livelli di evidenza :
- Grado A: la raccomandazione deriva dall'analisi di numerosi e consistenti studi randomizzati.
- Grado C+: le raccomandazioni derivano dall'analisi di studi clinici osservazionali ma con risultati molto consistenti o da risultati che possono essere estrapolati senza equivoci da studi randomizzati.
- Grado B: gli studi clinici utilizzati sono randomizzati, ma con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).
- Grado C: le raccomandazioni derivano dall'analisi di studi clinici osservazionali con risultati meno consistenti o da risultati che possono essere estrapolati con un livello inferiore di certezza da studi randomizzati.

Si sottolinea inoltre che viene usato il verbo "raccomandare" per i gradi più alti (1A, 1C+, 1B, 1C), e il verbo "suggerire" per i gradi più deboli (2A, 2C+, 2B e 2C).

Possiamo riassumere i gradi di raccomandazione di CHEST nella tabella 1:

Tabella 1

Gradi di raccomandazione.

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



I globuli rossi

CAPITOLO1

RACCOMANDAZIONI

PER LA TRASFUSIONE DI GLOBULI ROSSI

RICHIAMI DI FISIOLOGIA DEGLI ERITROCITI

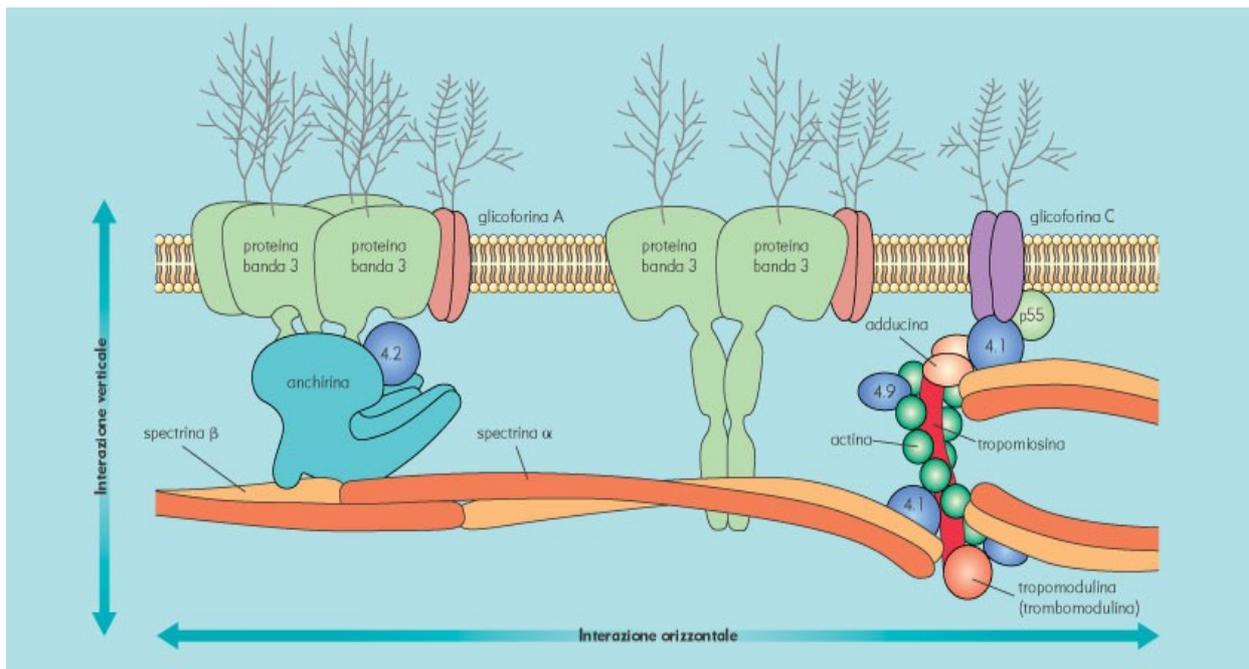
La normale produzione giornaliera di globuli rossi nell'adulto sano è di circa 0,25 mL/Kg e la loro vita media è di circa 120 giorni, mentre quella delle emazie trasfuse è di circa 50-60 giorni e può abbassarsi significativamente in presenza di fattori che ne riducano la sopravvivenza.

Il globulo rosso è una cellula anucleata e priva di strutture citoplasmatiche, carica di emoglobina, il cui compito principale è quello di assumere O₂ e scaricare CO₂ a livello polmonare e cedere O₂ e caricare CO₂ a livello periferico. L'emoglobina per trasportare ossigeno deve essere protetta nei confronti di insulti ossidativi cui va frequentemente incontro e tale funzione protettiva viene svolta dal globulo rosso grazie alla struttura della sua membrana e al suo apparato metabolico ed enzimatico.

La membrana del G.R. ha una struttura che assicura alla cellula la deformabilità necessaria per attraversare i vasi capillari che hanno un diametro inferiore a rispetto al globulo rosso stesso. Tale deformabilità reversibile permette alla cellula di attraversare il filtro splenico senza subire danni.

Essa è costituita per il 52% da proteine, il 40% da lipidi, l'8% da carboidrati: queste sostanze sono organizzate in modo da formare un doppio strato lipidico superficiale e un citoscheletro proteico sottostante alla superficie del doppio strato lipidico ed ancorato ad esso

Le proteine del citoscheletro (spectrina, proteina 4.1, actina, anchirina, proteina 4.2), formano un impalcatura che ha la funzione di sorreggere il doppio strato lipidico e conferire forma e deformabilità all'eritrocito; la base strutturale della deformabilità è costituita dall'elasticità delle molecole di spectrina, se questa caratteristica dovesse venire meno come succede in alcune anemie emolitiche congenite, o acquisite il globulo rosso diventerebbe più vulnerabile e suscettibile alla lisi.



Il metabolismo del globulo rosso è molto semplice, è garantito dalla via della glicolisi anaerobia, o via di Embden-Meyerhof e dallo shunt dei pentosi, o degli esosomonofosfati e ha tre scopi fondamentali:

- mantenere l'integrità della membrana e il gradiente osmotico sodio/potassio rispetto al
- plasma e per questo necessita di ATP, che viene fornita dalla glicolisi anaerobia tramite la quale da ogni molecola di glucosio si ottengono 2 molecole di ATP. L'eritrocita non ha mitocondri e non può usare il Ciclo di Krebs o degli acidi tricarbossilici.
- mantenere il ferro dell'eme allo stato ferroso impedendo la sua ossidazione. A questo provvede l'enzima metaemoglobina reductasi che necessita di NADH che è anch'esso fornito dalla glicolisi anaerobia.
- proteggere l'emoglobina dalla denaturazione ossidativa e mantenerla in soluzione.

A questo provvedono la catalasi e le perossidasi, le quali neutralizzano l'H₂O₂ che si forma per ossidazione e il glutatione che protegge dall'ossidazione i gruppi -SH dell'emoglobina. Per questo motivo è indispensabile la disponibilità di NADPH che è generato tramite la via degli esosomonofosfati o Shunt dei pentosi. Il deficit del primo enzima della via dei pentosi la G6PD, la cui presenza è necessaria per generare NADPH, è pertanto causa di emolisi per azione di sostanze ossidanti sul globulo Rosso.

Essendo una cellula anucleata il globulo rosso ha alla nascita una dotazione proteica ed enzimatica che non rinnova e dunque quando queste strutture esauriscono la loro vita biologica, l'eritrocita muore perché riduce la sua risorsa energetica, la sua vita media è di 120 giorni.

Quando la vita media delle emazie si riduce ci troviamo di fronte ad una iperemolisi che può essere compensata o scompensata. Quando l'emolisi è tale da ridurre a meno di 20 giorni la vita media eritrocitaria, l'anemia è scompensata perché la riserva dell'eritrono, che può aumentare la sua produzione fino a 6 volte il normale, non riesce a compensare l'aumentata lisi delle emazie.

La distruzione delle emazie avviene per l'80% in sede extravascolare nella milza, dove gli eritrociti che hanno la membrana danneggiata, per senescenza o per l'azione di insulti ossidativi o meccanici, vengono captati e fagocitati dai macrofagi. All'interno di queste cellule l'emoglobina viene spezzata in eme e globina, la globina è metabolizzata mentre l'eme perde il ferro che viene utilizzato dall'eritrono; il nucleo tetrapirrolico viene aperto e trasformato in bilirubina, la quale giunge al fegato legata all'albumina, qui viene captata dagli epatociti, coniugata con acido glucuronico ed espulsa con la bile.

Nel 20% dei casi l'emolisi è intravascolare con liberazione di emoglobina in circolo, aumento della emoglobinemia (V.N. 0,3 mg/100 ml) e riduzione della concentrazione sierica dell'aptoglobina (V.N. 50-150 mg/100ml) che lega l'emoglobina libera; il complesso emoglobina-aptoglobina viene poi chiarificato dagli epatociti.

La conservazione dei Concentrati Eritrocitari comporta una serie di alterazioni metaboliche, biochimiche, molecolari definite complessivamente come *storage lesions*; l'entità di tali alterazioni è correlata alla durata del periodo di conservazione.

Un'alterazione importante secondaria all'aumento del pH all'interno dell'emocomponente è la deplezione del 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) che si verifica entro pochi giorni dall'inizio della conservazione ed è completa nell'arco di 1 o 2 settimane; tale alterazione è reversibile: il 50% del 2,3-DPG è ripristinato 8 ore dopo l'inizio della trasfusione, mentre sono necessarie 24-72 ore per il completo reintegro e per una normale funzione.

Il 2,3-DPG (2,3-Difosfoglicerato) è fondamentale per la cessione di ossigeno ai tessuti. Scarse quantità di 2,3-DPG aumentano l'affinità dell'emoglobina (Hb) per l'ossigeno diminuendo la cessione dello stesso ai tessuti, al contrario, maggiori quantità di 2,3-DPG ne favoriscono la cessione. Come conseguenza, le Emazie trasfuse non sono immediatamente operative nella loro funzione di cessione di ossigeno ai tessuti.

MECCANISMI DI ADATTAMENTO ALL'ANEMIA

La trasfusione di concentrati eritrocitari (CE) è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti, quando la concentrazione di emoglobina (Hb) è bassa e/o la capacità ossiforetica è ridotta, in presenza di meccanismi di compenso fisiologici inadeguati (tabella I).

Tabella I – Meccanismi di adattamento all'anemia

- Aumento della gittata cardiaca
- Aumento del flusso ematico arterioso coronarico
- Ridistribuzione del flusso ematico
- Aumento dell'estrazione di ossigeno
- Aumento del 2,3 difosfoglicerato eritrocitario

L'ossigenazione tissutale dipende da vari fattori:

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

Fattori clinici che alterano i meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia

- ridotto incremento dell'output cardiaco: ipovolemia, coronaropatie, patologie valvolari cardiache, cardiopatia congestizia, farmaci inotropi negativi;
- diminuita capacità di incrementare l'estrazione di O₂: *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsi, *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), sindrome da ischemia-riperfusione-danno traumatico;
- alterato scambio gassoso: broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ARDS;
- incremento del consumo di O₂: febbre, dolore, stress, sepsi, SIRS, sindromi da iperventilazione.

Varie strategie possono essere utilizzate per ridurre l'uso di sangue omologo.

Qualora non sia urgente correggere l'anemia e laddove esista l'indicazione, sono da preferire strategie alternative alla trasfusione, quali l'utilizzo di farmaci emopoietici (ferro, vitamine B₁₂, acido folico, eritropoietina ricombinante).

E' utile inoltre ridurre il sanguinamento perioperatorio mediante la sospensione di terapie antiaggreganti, l'adeguamento/neutralizzazione di terapie anticoagulanti e farmaci quali antifibrinolitici e desmopressina e l'utilizzo di tecniche chirurgiche ed anestesologiche di contenimento delle perdite.

Possono infine essere praticati programmi di predeposito di sangue autologo (autotrasfusione), secondo i criteri previsti da schemi di richiesta preoperatoria appropriata (maximum surgical blood order schedule – MSBOS).

IMMUNOEMATOLOGIA DI INTERESSE TRASFUSIONALE

L'individuazione dei criteri di assegnazione degli emocomponenti si basa sulle caratteristiche antigeniche delle emazie.

Routinariamente nei donatori e nei riceventi di emocomponenti sono determinati gli antigeni dei sistemi di gruppo sanguigno ABO e Rh. Gli antigeni del sistema ABO sono molecole carboidratiche presenti in tutte le cellule dell'organismo tanto da costituire il principale antigene di istocompatibilità umano. Caratteristica unica e peculiare di questo gruppo sanguigno è la naturale presenza, non indotta da stimolazioni antigeniche, nel plasma e nei liquidi organici di anticorpi naturali rivolti contro l'antigene assente sulle proprie emazie.

Ogni individuo viene quindi caratterizzato dalla presenza sulle proprie cellule, non solo ematiche ma di tutto l'organismo di antigeni carboidratici di una certa specificità e dalla contemporanea presenza di anticorpi plasmatici contro gli antigeni assenti sulle proprie cellule.

Si vengono così a configurare 4 gruppi sanguigni in base alla presenza o assenza dei suddetti antigeni sulle cellule e dei complementari anticorpi plasmatici (vedi tabella II).

Tabella II

Gruppo sanguigno	Antigeni cellulari	Antigeni plasmari
A	A	Anti B
B	B	Anti A
0	Assenti	Anti A, Anti B
AB	AB	Assenti

Gli anticorpi naturali, presenti fin dai primi mesi di vita, sono in grado di determinare emolisi gravissime: da ciò l'assoluta necessità di rispettare sempre nella terapia trasfusionale la compatibilità ABO.

Il fenotipo Rh è determinato da molecole proteiche presenti solo sui globuli rossi che costituiscono gli antigeni C, c, D, e, E. Altra caratteristica del fenotipo Rh che lo differenzia 8dall'ABO è l'assenza di anticorpi naturali nel plasma e nei liquidi organici, dato che anticorpi vengono a formarsi solo dopo uno stimolo antigenico in seguito a trasfusioni o emorragie fetomaternali. Dei vari antigeni del sistema Rh il più immunogeno è il "D" la cui presenza o assenza sulle emazie fa dividere, nell'accezione comune, la popolazione in Rh positivi (D presente sulle emazie) e Rh negativi (D assente sulle emazie). Segue per potere immunogenico l'antigene "c" ed "E".

Nella pratica trasfusionale si tende, compatibilmente con le scorte e l'urgenza della richiesta di terapia, a non trasfondere sangue "D positivo" a individui "D negativi" e nel caso di donne con potenziale gravidico a trasfondere eritrociti Rh compatibili per tutti gli antigeni del sistema.

LA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI

La trasfusione di emocomponenti è un atto terapeutico: responsabile della trasfusione è il medico che la esegue e la dispone. Anche in presenza di test pretrasfusionali negativi, la trasfusione di globuli rossi richiede una stretta sorveglianza del ricevente almeno per i primi 15 minuti, periodo critico per l'insorgenza di una reazione trasfusionale immediata. Trascorso tale periodo, è opportuno continuare la sorveglianza, ad intervalli, durante tutta la durata della trasfusione e nelle ore immediatamente successive al fine di evidenziare eventuali reazioni trasfusionali tardive. Si consiglia inoltre, prima del primo episodio trasfusionale, eseguire i test per anti HIV -anti HCV - HbsAg - TPHA, in modo da avere un quadro basale con il quale confrontarsi in caso di successivo riscontro di positività.

-La durata ideale della trasfusione di una unità di emazie dovrebbe essere di circa 90 minuti. Bisogna però regolare il flusso in base alle necessità del paziente, si consiglia comunque in ogni caso di completare l'infusione entro le 3 ore dal momento del ritiro dell'unità dal Servizio Trasfusionale.

In alcune condizioni cliniche come le emorragie acute imponenti, si può rendere indispensabile una somministrazione più rapida dell'emocomponente. Questo si può ottenere utilizzando appositi dispositivi provvisti di manometro che esercitano una pressione esterna sulla sacca: in mancanza di questi si può aumentare la velocità del flusso schiacciando dall'esterno la sacca con le mani avendo cura di evitare manovre che possano causare traumatismi delle emazie con emolisi delle stesse.

-Infondere sangue ed emocomponenti sempre attraverso appositi set da infusione dotati di filtro con porosità non superiore a 170 micron

-Rilevare i segni vitali del paziente (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura corporea, frequenza respiratoria)

-Dopo 1 ora e a trasfusione ultimata, ricontrollare i parametri vitali del paziente

Con gli emocomponenti si può somministrare solo soluzione fisiologica, altre soluzioni possono alterare l'unità di emazie(es. Destrosio 5% in soluzione acquosa è ipotonica e causa emolisi, Ringer lattato contiene calcio come additivo che fa coagulare il sangue).

Non aggiungere mai farmaci direttamente all'unità di sangue e se durante la trasfusione si rende necessaria la somministrazione di farmaci è consigliato utilizzare una vena diversa da quella utilizzata per la trasfusione, nel caso questo non fosse possibile si può utilizzare un raccordo all'estremità del set di trasfusione. Se alla trasfusione fa seguito l'infusione di soluzioni diverse è buona pratica utilizzare un set diverso da quello usato per la trasfusione. Se ci si trova nella necessità di impiegare lo stesso set è indispensabile, prima di far scendere soluzioni diverse, fare scorrere una certa quantità di soluzione fisiologica allo scopo di detergere il deflussore dai residui di emocomponente.

Per l'infusione di emocomponente si possono utilizzare agocannule di 18-19G. Se le vene hanno un calibro molto sottile si possono usare agocannule 23G avendo cura di far diluire le emazie concentrate con soluzione fisiologica (operazione che deve essere fatta nel Centro Trasfusionale) allo scopo di evitare un più lento defluire dell'emocomponente.

E' consigliato inoltre conservare per almeno 12 ore dal termine della trasfusione il contenitore delle emazie e il set da infusione, possibilmente a 4° per evitare deterioramenti o inquinamenti, per un eventuale controllo in caso di comparsa di reazione post-trasfusionale.

CONCENTRATI ERITROCITARI UTILIZZABILI

Per il trattamento dell'anemia sono disponibili i seguenti CE

1. Emazie concentrate.
2. Emazie concentrate private del buffy coat.
3. Emazie concentrate con aggiunta di soluzioni additive.
4. Emazie concentrate private del buffy-coat e risospese in soluzioni additive.
5. Emazie lavate.
6. Emazie leucodeplete.
7. Emazie congelate.
8. Emazie da aferesi.
9. Emazie irradiate.

Emazie concentrate

Le emazie o globuli rossi concentrati (EC) si ottengono per centrifugazione dell'unità di sangue intero, separando il plasma e lo strato leucocitario-piastrinico (buffy-coat) dai globuli rossi (EC privi di buffy-coat) e con l'aggiunta di appropriate soluzioni nutritive (EC privi di buffy-coat in soluzioni additive). Il mezzo conservante più utilizzato è il SAG-M.

L'ematocrito di una unità di emazie concentrate oscilla tra il 50% e il 75% circa dipendendo dai valori di Hb del donatore, dal volume iniziale di sangue raccolto (450 ml \pm 10%), dalla soluzione additiva utilizzata. Ciascuna unità di EC contiene almeno 43 grammi di emoglobina.

Unità di concentrati eritrocitari possono essere anche ottenuti mediante aferesi, utilizzando separatori cellulari, con un quantitativo programmabile di eritrociti concentrati (in genere 200 ml).

C.E. Leucodepleti

Il concentrato eritrocitario può essere leucodepleto mediante l'uso di appositi filtri che riducono del 99,99% i globuli bianchi presenti nell'unità di E.C.. La filtrazione può avvenire "bedside", "pre- storage" o in laboratorio ("post-storage").

Le indicazioni all'utilizzo di emocomponenti leucodepleti sono dibattute e necessitano di conferme da parte di trial clinici controllati.

Indicazioni (Grado di raccomandazione: 1C)

1. Prevenzione della reazione trasfusionale febbrile non emolitica (febbrile non-haemolytic transfusion reaction – FNHTR) indotta dalla presenza di anticorpi anti-leucocitari in:
 - pazienti con ricorrenti FNHTR;
 - pazienti che necessitano di supporto trasfusionale di lunga durata.
2. Riduzione dell'incidenza di infezioni da CMV in:
 - pazienti CMV-negativi con deficit immunitari congeniti o acquisiti;
 - riceventi CMV-negativi di TMO da donatore CMV-negativo;
 - donne in gravidanza, indipendentemente dallo stato sierologico verso il CMV, in considerazione del possibile effetto immunomodulante della trasfusione (riattivazione del CMV).
3. Riduzione del rischio di rigetto in candidati al trapianto di cellule staminali emopoietiche.
4. Prevenzione della refrattarietà alla trasfusione piastrinica.
5. Riduzione dell'incidenza di reazioni febbrili non emolitiche in pazienti che ne hanno avuto almeno una documentata
6. Trasfusioni intrauterine, in prematuri, in neonati, in pazienti pediatriche fino ad 1 anno di età.
7. Candidati al trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche e organi solidi (escluso di fegato): l'utilizzo di emazie leucodeplete consente di prevenire l'alloimmunizzazione anti-human leukocyte antigen (HLA) ed il rischio di trasmissione del CMV.

8. Immunomodulazione: non vi è sufficiente evidenza per raccomandare l'uso routinario di emazie leucodeplete in pazienti chirurgici, allo scopo di prevenire infezioni post-operatorie o recidive neoplastiche.

C.E. Irradiati

L'irradiazione alla dose di 25-50 Gy è il solo metodo attualmente disponibile per prevenire la GvHD-TA (**Graft versus Host Disease-Trasfusione Associata**). Il solo effetto indesiderato legato all'irradiazione dei globuli rossi è rappresentato dall'iperkaliemia, dovuta all'accelerato rilascio del potassio dalle emazie. Tale effetto è di scarsa rilevanza nell'adulto, mentre può causare seri problemi nel caso di trasfusioni intrauterine, nelle exsanguino-trasfusioni. Comunque in questi casi e nei pazienti con immunodeficit congenito l'unità deve essere irradiata e filtrata (Grado di raccomandazione: 2C+).

L'irradiazione pretrasfusionale degli emocomponenti inattiva i linfociti vitali presenti responsabili della GvHD-TA. Questa complicanza, più frequente nei soggetti gravemente immunocompromessi, può essere prevenuta sottoponendo gli emocomponenti (ad eccezione del plasma) ad irradiazione. Nella tab. n. III sono riportate le indicazioni all'uso di emocomponenti irradiati:

Tabella III. Indicazioni all'uso di E.C. irradiati	
Indicazione all'irradiazione(Grado di raccomandazione: 2C+):	
Cosa si irradia (dose usata 25 Gy):	Cosa non si irradia:
Emazie concentrate	Emazie (o piastrine) congelate
In quali casi si usano emocomponenti irradiati:	Quando:
Trasfusione intrauterina/Exsanguino-trasfusione	Sempre
Imaturi e neonati	Fino al 6° mese di età
Immunodeficit congeniti cellulari	Sempre, anche al solo sospetto
Tutti i pazienti	Trasfusioni con emocomponenti da parenti di I° e II° grado
Tutti i pazienti refrattari alle trasfusioni piastriniche	Piastrine da donatori selezionati per HLA
Trapianto allogenico	Dall'inizio del condizionamento fino alla fine della profilassi della GvHD (in GvHD cronica e SCID più a lungo)
Donatore di midollo per trapianto allogenico	Emocomponenti allogenici trasfusi prima ed in corso di espianto
Autotrapianto di midollo o PBSC	Emocomponenti allogenici trasfusi nei sette giorni prima della raccolta del midollo o delle PBSC e dall'inizio del condizionamento fino a tre mesi dopo il trapianto
Linfoma di Hodgkin	Sempre
Linfomi non-Hodgkin, leucemie acute ed altre emopatie maligne	Se in terapia con i nuovi analoghi purinici (es. fludarabina); da valutare per terapie aplastizzanti
Anemia aplastica	Non necessario; da valutare per chemio-immunoterapia
Altre neoplasie	Non necessario; da valutare per terapie aplastizzanti
Trapianti di organo	Non necessario; da valutare per terapie immunodepressive
Positività HIV	Non necessario (monitorare nuove terapie)
Terapie aplastizzanti/immunodepressive	Secondo valutazione

C.E. lavati

Il lavaggio dell'unità di globuli rossi concentrati con soluzione fisiologica, consente la rimozione delle proteine plasmatiche fino ad una concentrazione inferiore a 0,5 g.

L'utilizzo di emazia lavate è indicato nei seguenti casi:

- Pazienti con deficit di immunoglobuline A (IgA) (Grado di raccomandazione: 1C+);

- Prevenzione di reazioni allergiche nei confronti delle proteine plasmatiche non sensibili agli antistaminici (Grado di raccomandazione:2C+);
- Reazioni febbrili post-trasfusionali, presenti anche con impiego di emazie leucodeplete (Grado di raccomandazione: 2C);
- Trasfusioni intrauterine o, talvolta, in epoca neonatale, per ridurre la somministrazione di anticoagulante, di K⁺ extracellulare, di prodotti del metabolismo cellulare o di anticorpi plasmatici incompatibili nei confronti di antigeni eritrocitari del ricevente;
- Precedenti di porpora post-trasfusionale

Non è più giustificato il loro impiego nella terapia dell'emoglobinuria parossistica notturna.

C.E. congelati

Sono concentrati eritrocitari che si preparano entro 6 giorni dal prelievo, congelati a -80 °C utilizzando un criopreservante (glicerolo), possono essere conservati a questa temperatura fino a 10 anni. Prima dell'uso vanno scongelati, lavati e risospesi in idonea soluzione.

Il loro utilizzo è raccomandato con Grado di raccomandazione 1 C+ nelle seguenti situazioni:

- Per pazienti con antigeni eritrocitari rari
- Per pazienti con allo anticorpi multipli
- Per casi selezionati di trasfusione autologa (ad esempio pazienti con immunizzazioni multiple) con eritrociti raccolti più di 42 giorni prima del loro previsto uso.

PARAMETRI PER LA VALUTAZIONE DELL'ANEMIA

La sola indicazione alla trasfusione di CE è la correzione o la prevenzione di un'ipossia tissutale, pertanto il parametro decisionale "elettivo" dovrebbe essere rappresentato dalla misurazione della pO₂ intracellulare. Tale parametro non è tuttavia utilizzabile per scopi clinici ed è pertanto necessario il ricorso a parametri "surrogati", quali l'Hb e l'ematocrito (Htc). L'indicazione e il grado di urgenza della trasfusione di CE non possono tuttavia essere definiti solo in base ai valori dell'Hb o dell'Htc, ma devono basarsi su una completa valutazione delle condizioni cliniche (tabella IV) e del possibile utilizzo dei meccanismi di compenso all'anemia (tabella I).

Età	Funzionalità cardiaca
Segni e sintomi di anemia	Funzionalità polmonare
Rapidità della perdita ematica	Cardiopatia ischemica
Entità della perdita ematica	Trattamenti farmacologici

RESA TRASFUSIONALE

Orientativamente, nell'adulto, un'unità di CE aumenta l'Hb di 1 g/dL e l'Htc di circa il 3%. Nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 mL/Kg comporta un incremento dell'Hb di circa 1 g/dL. In caso di rese trasfusionali inferiori alle attese, si suggerisce di valutare la presenza di eventuali condizioni di perdita, sequestro, distruzione di globuli rossi, quali:

- sanguinamento occulto;
- ripetuti prelievi ematici (specie in età pediatrica);
- febbre, ipersplenismo;
- cause immunologiche primitive e secondarie;
- emolisi meccanica o di altra natura.

Dopo la trasfusione è opportuno che il medico verifichi l'efficacia della trasfusione di emazie determinando il valore di emoglobina a 24-72 ore dalla trasfusione e in ogni caso valutare dopo ogni unità le condizioni cliniche del paziente.

INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALL'USO DEI CE

- Anemia con Hb superiore a 10 g/dL (in assenza di specifici fattori di rischio legati alle caratteristiche cliniche del paziente);
- Per espandere il volume ematico;
- In sostituzione di ematinici (ferro, vitamina B₁₂, folati);
- A scopo ricostituente;
- Per accelerare la guarigione delle ferite.

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI CE

1. Trasfusione di CE nell'anemia acuta

La decisione di trasfondere CE dipende dalla concentrazione di Hb, dall'entità della perdita ematica e dalle condizioni cliniche del paziente (Tab.V).

La principale strategia terapeutica nel trattamento dell'emorragia acuta è la prevenzione o la correzione dello shock ipovolemico. Per assicurare l'ossigenazione tissutale è fondamentale ripristinare la volemia mediante l'infusione di cristalloidi/colloidi, in quantità sufficiente a mantenere adeguato il flusso ematico e la pressione sanguigna.

Una perdita di volume ematico inferiore al 15%, generalmente non produce sintomatologia e non necessita di trasfusione, se non è preesistente anemia (Grado di raccomandazione: 2C+).

Quando la perdita è compresa tra il 15% e il 30% si ha una tachicardia compensatoria e la trasfusione di CE può essere indicata solo in presenza di anemia pre-esistente o di concomitante patologia cardio-polmonare (Grado di raccomandazione : 2C+).

Perdite ematiche superiori al 30% possono causare shock e, quando si supera il 40%, lo shock diviene severo. La probabilità di dovere utilizzare la terapia trasfusionale con CE aumenta notevolmente per perdite del 30-40%, anche se, in soggetti precedentemente sani, può essere sufficiente il solo ripristino della volemia (Grado di raccomandazione: 2C+).

La trasfusione diviene un provvedimento salvavita per perdite superiori al 40% (tabella III) (Grado di raccomandazione: 2C+).

Valori di Hb inferiori a 6 g/dL rendono quasi sempre necessaria la terapia trasfusionale. Nel paziente stabilizzato, con valori fra 6 e 10 g/dL è necessaria la valutazione dello stato clinico e, per valori superiori a 10 g/dL, è rarissima la necessità di trasfusione (Grado di raccomandazione: 1A).

Va ricordato, inoltre, che i pazienti con emorragia acuta possono presentare valori di Htc normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato; in questa condizione diviene quindi estremamente importante la valutazione clinica del paziente (Grado di raccomandazione: 2C+).

Vi sono evidenze che un regime trasfusionale restrittivo non comporta un significativo incremento della mortalità, della morbidità cardiaca, o della durata dell'ospedalizzazione. Una possibile eccezione riguarda il paziente con sottostante patologia cardiovascolare (Grado di raccomandazione: 1C+).

Tabella V. Reazione all'emorragia acuta di crescente gravità e indicazioni trasfusionali			
Classe di emorragia	Riduzione vol. ematico totale %	mL *	Segni clinici e provvedimenti terapeutici:
Classe I.	< 15 %	< 750	<i>Talora reazione vaso-vagale nei donatori.</i> Soluzioni cristalloidi/colloidi EC non necessari, se non è preesistente un'anemia.
Classe II	15-30 %	750-1.500	<i>Tachicardia da sforzo.</i> Soluzioni cristalloidi/colloidi EC non necessari, se non è preesistente un'anemia e/o una malattia cardiopolmonare.
Classe III	30-40 %	1.500-2000	<i>Tachicardia da sforzo e ipotensione ortostatica, ansietà.</i> Soluzioni cristalloidi/colloidi Probabile necessità di trasfondere EC.
Classe IV	> 40 %	> 2.000	<i>Pressione venosa centrale, portata cardiaca e pressione arteriosa diminuite, fame d'aria, polso rapido e filiforme, cute fredda e sudata, oliguria, confusione. Shock grave, letargia, coma, morte.</i> Necessaria infusione rapida di soluzioni cristalloidi/colloidi e di EC.

2. Trasfusione di CE nell'anemia cronica

Nell'anemia cronica aumentano sia il contenuto di 2,3-DPG nei globuli rossi, con spostamento verso destra della curva di dissociazione del Hb, sia la gittata cardiaca e la frequenza respiratoria. Per questo motivo è rara la necessità trasfusionale in pazienti con valori di Hb > 8 g/dL (Grado di raccomandazione: 1A).

In questo tipo di anemia va sempre valutata l'eziopatogenesi allo scopo di trattarla, se possibile, con terapie alternative alla trasfusione [ematinici nelle forme carenziali (ferro, vitamina B₁₂, folati) e/o eritropoietina nell'insufficienza renale cronica e nelle sindromi mielodisplastiche].

In presenza di marcata diminuzione dell'ossigenazione per anomalie della funzione cardiocircolatoria o respiratoria può essere considerata una soglia trasfusionale superiore a 8 g/dL (Grado di raccomandazione: 2C+).

In pazienti sottoposti a trattamenti con chemioterapia o radioterapia, nei quali non si può attendere l'effetto della terapia con eritropoietina o questa non può essere utilizzata, per la presenza di recettori specifici per la stessa sulla neoplasia, si può suggerire una soglia trasfusionale di 10 g/dL, per contrastare l'effetto protettivo dell'ipossia sulle neoplasie e migliorare la farmacocinetica di alcuni chemioterapici in situazioni di anemia (Grado di raccomandazione: 2C+).

La talassemia richiede, generalmente, una soglia trasfusionale di 10-10,5 g/dL di Hb, allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale (Grado di raccomandazione: 2C+).

Nelle drepanocitosi, le indicazioni fondamentali alla trasfusione con CE sono l'anemia e le occlusioni vascolari. La terapia trasfusionale non è di norma indicata per valori di Hb > 7 g/dL (Grado di raccomandazione: 2C+). In presenza di occlusioni vascolari lo scopo del trattamento è di prevenire o interrompere il processo di falcizzazione intravascolare mediante diluizione o sostituzione delle emazie patologiche circolanti con emazie normali; per la terapia trasfusionale di questi pazienti si devono utilizzare CE privi di Hb S; è improbabile che si sviluppino vaso-occlusioni quando la percentuale di Hb S è inferiore al 30-40%; l'eritro-exchange è indicato in previsione di interventi chirurgici maggiori, di chirurgia oculistica e per prevenire o trattare crisi vaso-occlusive acute (Grado di raccomandazione: 2C+).

Nei pazienti piastrinopenici è indicata la terapia trasfusionale con CE per mantenere l'Htc intorno al 30% e ridurre il rischio emorragico (Grado di raccomandazione: 1C+).

Trasfusione di CE in chirurgia

Pazienti in buone condizioni cliniche e con valori di Hb \geq 10 g/dL raramente richiedono trasfusioni perioperatorie, mentre spesso le richiedono i pazienti con Hb intorno a 7 g/dL (grado di raccomandazione: 1C+).

Tuttavia, ogni decisione inerente alla trasfusione in ambito chirurgico deve tener conto di altri fattori: tipo di intervento, entità e rapidità delle perdite ematiche, presenza di condizioni cliniche concomitanti (età del paziente, malattie cardiache, respiratorie).

In chirurgia d'elezione l'autotrasfusione nelle forme di predeposito, recupero peri-operatorio ed emodiluizione normovolemica e le tecniche chirurgiche ed anestesiológicas di contenimento delle perdite, costituiscono strategie utili a diminuire l'uso di sangue omologo (Grado di raccomandazione: 1C+).

Esse devono essere attentamente valutate nello studio pre-operatorio di ogni singolo paziente.

E' auspicabile che presso l'Ambulatorio di Medicina Trasfusionale per ogni paziente candidato a interventi di chirurgia d'elezione con fabbisogno trasfusionale, venga effettuata una valutazione ematologica (eventuale correzione di anemie carenziali e di alterazioni emocoagulative) e definito un programma autotrasfusionale personalizzato.

Il sangue autologo può essere reso disponibile attraverso quattro diverse modalità:

- Emodiluizione isovolemica pre-operatoria (prelievo di unità autologhe al momento dell'induzione dell'anestesia)
- Recupero intra-operatorio (recupero e trasfusione del sangue perduto nel corso dell'intervento chirurgico)
- Recupero post-operatorio (recupero e successiva trasfusione del sangue perduto)

- nell'immediato postoperatorio)
- Predeposito (prelievo di unità autologhe nel periodo precedente l'intervento chirurgico)

L'emodiluizione isovolemica pre-operatoria consiste nel prelievo di sangue immediatamente prima dell'intervento chirurgico. Viene prelevata una quantità di sangue tale da ridurre l'ematocrito fino al 25-30%, sostituendo il volume sottratto con soluzioni cristalloidi o colloidali. E' indicato in interventi chirurgici con perdita prevista > 30% del volume ematico (circa 1500 mL nell'adulto, in pazienti con ematocrito basale > 40%).

Le controindicazioni a tale metodo sono:

- La grave insufficienza cardiaca e respiratoria che comprometta i meccanismi di compenso alla ridotta capacità ossiforetica del sangue
- L'insufficienza renale o epatica
- L'ipertensione arteriosa grave
- La sepsi

Il recupero intra-operatorio consiste nel recuperare il sangue dal campo operatorio con dispositivi idonei, il sangue viene opportunamente trattato prima della reinfusione.

E' indicato quando è prevista una perdita intra-operatoria > 1500 ml e si preveda dunque di recuperare almeno 3 unità di emazia. Gli ambiti d'uso prevalenti sono:

- Cardiochirurgia
- Trapianti di fegato
- Chirurgia vascolare maggiore
- Alcuni interventi di ortopedia
- Interventi d'urgenza in pazienti con emoperitoneo (rottura di milza, trauma epatico, gravidanza extrauterina ecc.)
- Emotorace
- Emopericardio

Le controindicazioni sono:

- La sepsi in atto
- Le neoplasie
- La contaminazione del campo operatorio con liquidi organici dell'intestino o delle vie urinarie

Il recupero post-operatorio consiste nel prelievo di sangue dai drenaggi per alcune ore dopo l'intervento mediante l'utilizzo di dispositivi idonei.

Va preso in considerazione nei pazienti con perdita sanguigna prevista di 750-1500 mL nelle prime sei ore post-operatorie. E' indicato dopo alcuni interventi di:

- Cardiochirurgia
- Ortopedia

Il predeposito di sangue autologo consiste nel prelievo di unità autologhe nel periodo precedente l'intervento chirurgico. Queste unità vengono conservate nelle frigoemoteche dei servizi trasfusionali ad esclusivo beneficio del paziente fino alla eventuale utilizzazione o fino alla loro scadenza. E' necessario che vi sia il tempo per la ricostituzione almeno parziale della massa eritrocitaria sottratta per il predeposito. A questo proposito sarebbe utile trattare eventuali condizioni di anemie carenziali eventualmente presenti e comunque somministrare preparati di ferro e/o di folati per facilitare il recupero delle emazie predepositate.

Le indicazioni al predeposito di sangue autologo comprendono gli interventi chirurgici di elezione in cui la probabilità di trasfusione sia > 5%, con previsione trasfusionale di almeno 2 unità di emazie concentrate e in cui si possa prevedere che il valore di emoglobina nel post-

operatorio sia < 11 g/dl. In proposito si utilizza come indicazione alla pratica autotrasfusionale il MSBOS (Tab.VI).

Controindicazioni assolute o relative alla donazione di sangue autologo sono:

- Anemia Hb < 11,5 g/dL Ht < 34%
- Età >75 anni
- Assenza di accesso venoso adeguato
- Ipertensione non controllata da terapia farmacologica
- Angina pectoris o infarto del miocardio nei tre mesi precedenti la donazione
- Stenosi aortica
- Stenosi critica dei tronchi sovraortici
- Scompenso cardiaco (Insufficienza cardiaca III-IV classe NYHA) 16
- Aritmie di origina ventricolare e gravi disturbi della conduzione
- Insufficienza respiratoria grave
- Anamnesi positiva per eventi cerebrovascolari (condizione relativa da valutare singolarmente)
- Episodi convulsivi recenti o epilessia in trattamento farmacologico
- Infezioni in atto (sospensione temporanea fino a risoluzione del quadro)
- Iperpiressia in atto
- Anamnesi di reazioni vagali gravi in precedenti salassi
- Gravidanza
- Aspettativa di vita < 5 anni
- Positività per HBV, HCV, HIV o infezione da Treponema Pallidum

Nei casi invece in cui è prevedibile e/o necessario il ricorso all'uso di **sangue allogeneico**, dovrebbe essere richiesto al Servizio Trasfusionale un numero di unità di eritrociti concentrati allogeneici non eccedente l'indicazione MSBOS (Maximum Surgical Blood Order Schedule) per quel determinato intervento (Grado di raccomandazione 2C).

In attesa che possa essere costruito retrospettivamente un MSBOS per ogni tipo di intervento da parte di ogni singola equipe chirurgica, si propongono, come riferimento, le indicazioni del "British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force", che riporta la richiesta massima accettabile in condizioni operatorie standard in presenza di una buona pratica trasfusionale o la possibilità di ricorrere al Type and Screen(T&S) (Tab. V).

Il T&S è una procedura che consiste nella tipizzazione eritrocitaria con determinazione del gruppo ABO e del fenotipo Rh e nella ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari (test di Coombs Indiretto) che permette di omettere la prova di compatibilità pretrasfusionale e, quindi, una più rapida disponibilità del sangue in caso di emergenza trasfusionale, senza riduzione della sicurezza trasfusionale, qualora la ricerca di anticorpi antieritrocitari contro pannello non abbia evidenziato immunizzazione. In questo caso è raccomandato eseguire il Test di Coombs diretto sulle emazie del donatore per evidenziare positività per anticorpi o frazione del complemento adesi alle emazie che controindicherebbero l'utilizzo delle emazie da trasfondere.

Il MSBOS, come già detto precedentemente, serve anche come guida all'indicazione della pratica autotrasfusionale, da limitare a quegli interventi per i quali sia prevista la trasfusione di almeno due unità di sangue, nei casi in cui ci siano gli intervalli di tempo necessari al predeposito delle unità richieste (Grado di raccomandazione 2C). È auspicabile che in ogni struttura sanitaria l'MSBOS sia adattato alla realtà locale.

Tabella VI. Proposta di Richiesta Massima di Sangue per Tipo di Intervento (Maximum Surgical Blood Order Schedule – MSBOS modificato per adattamento alla realtà locale)	
Chirurgia generale	
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco; plastica della parete addominale; vagotomia	T&S
Laparotomia esplorativa	2
Esofagectomia	4
Ernia iatale per via laparotomia; gastrostomia ed enterostomia; resezioni gastriche	T&S
Gastrectomia totale	2
Esofagogastrectomia	4
Resezioni epatiche	2
Epatectomia	4
Resezione del retto per via addomino-perineale	4
Resezione anteriore del retto	2
Resezioni ileali	4
Resezioni coliche, emicolectomia, colectomia	2
Mastectomia semplice; tiroidectomia; paratiroidectomia; biopsia epatica; splenectomia	T&S
Surrenalectomia	3
Pancreasectomia	4
Trapianto di rene	2
Prelievo di midollo	2
Chirurgia toracica	
Biopsia polmonare; mediastinoscoia; toracotomia esplorativa	T&S
Pneumonectomia	2
Lobectomia	2
Decorticazione pleurica	2
Chirurgia cardio-vascolare	
Amputazione gamba; simpaticectomia; tromboendarterectomia (TEA) femorale; TEA carotidea	T&S
By-pass aorto-femorale	2
By-pass aorto-iliaco	4
Aneurismectomia aorta addominale	4
Aneurismectomia aorta toracica	6
Safenectomia varicectomia	T&S
Sostituzioni valvolari	4
By-pass aorto-coronarico	4
Neurochirurgia	
Ipfisectomia; laminectomia per ernia discale lombo-sacrale; derivazioni per idrocefalo	T&S
Asportazione meningioma	2
Asportazione tumori cerebrali primitivi/secondari	2
Ematoma subdurale cronico; cranioplastica	T&S
Aneurismectomia cerebrale	2
Urologia	
Resezione transuretrale della prostata (TURP); resezione transuretrale della vescica (TUR)	T&S
Adenomectomia prostatica a cielo aperto	2
Prostatectomia radicale	4
Cistectomia	4
Nefrectomia radicale	2
Pielolitomia percutanea	T&S
Ostetricia/Ginecologia	
Taglio cesareo; isterectomia addominale/vaginale	T&S
Taglio cesareo per placenta praevia	3
Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale	4
Laparoscopia	2
Miomectomia laparoscopica	2
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2
Chirurgia ortopedica	
Osteotomia/biopsia ossea	T&S
Innesto osseo da cresta iliaca	2
Artrodesi di colonna	2
Protesi totale d'anca, di ginocchio, di spalla, di gomito	2
Rimozione di mezzi di sintesi dell'anca, di chiodo femorale	T&S
Sostituzione di protesi d'anca	4

Trasfusione di CE nel trapianto di midollo (TMO)

La trasfusione di CE in corso di TMO è necessaria in misura molto diversa da caso a caso. Tutti i pazienti candidati a TMO devono essere trasfusi solo con emazie deleucocitate, possibilmente omogruppo e omofenotipo (Grado di raccomandazione: 2C+).

Gli emocomponenti filtrati con filtri di ultima generazione, in grado di ridurre del 99,9% i leucociti, costituiscono una valida alternativa agli emocomponenti citomegalovirus (CMV)-negativo (Grado di raccomandazione: 1C).

Tutti i pazienti sottoposti a TMO allogenico dovrebbero essere trasfusi con emocomponenti irradiati, fin dal momento d'inizio della chemio/radioterapia di condizionamento. Tale indicazione perdura fino a quando viene attuata la profilassi della *graft-versus-host disease* (GvHD): di solito per 6 mesi o fino a quando i linfociti non superano i $1.000/\mu\text{L}$. I pazienti trapiantati per combined immunodeficiency disease o con GvHD cronica, devono ricevere emocomponenti irradiati per un periodo più lungo, anche fino a 2 anni (Grado di raccomandazione: 2C+).

Nei pazienti trapiantati, durante la fase di piastrinopenia, è indicato mantenere l'Htc intorno al 30% per ridurre il rischio emorragico (Grado di raccomandazione: 1C+).

Il gruppo ABO/D dei CE da trasfondere al paziente sottoposto a TMO allogenico deve essere contemporaneamente compatibile con il gruppo del ricevente e del donatore (Grado di raccomandazione 1C+).

Trasfusione di CE in neonatologia

E' raccomandato utilizzare emocomponenti ottenuti da donatori periodici allo scopo di ridurre al minimo il rischio di trasmissione di malattie infettive.

Unità di volume ridotto (25 – 100 mL) per i pazienti pediatriche possono essere preparate frazionando la medesima unità di emazie in più aliquote; queste ultime possono essere trasfuse in successione, riducendo, quindi, il numero di donatori ai quali si espone il ricevente.

I CE utilizzati in epoca neonatale devono essere leucodepleti preferibilmente alla raccolta (prestorage), o, comunque, entro le 72 ore della stessa (Livello di evidenza IV, Grado di raccomandazione C).

L'utilizzo di emocomponenti leucodepleti presenta i seguenti vantaggi:

- prevenzione di reazioni febbrili non emolitiche
- riduzione del rischio di allo immunizzazione nei confronti di antigeni HLA
- riduzione del rischio di trasmissione di infezione da Citomegalovirus (CMV)

Per quanto concerne la profilassi dell'infezione da CMV è raccomandato l'utilizzo di emocomponenti CMV-safe, che sono quelli ottenuti da donatori CMV negativi o quelli leucodepleti che hanno un residuo di leucociti $< 5 \times 10^6$ /unità. Si precisa comunque che né la singola procedura né la combinazione delle due sono in grado di azzerare il rischio. L'utilizzo emocomponenti CMV safe è raccomandato nelle seguenti situazioni:

- trasfusione intrauterina
- neonati con peso alla nascita < 1.500 g e/o età gestazionale < 30 settimane
- neonati con immunodeficienza congenita o acquisita
- riceventi o candidati sieronegativi di allo-trapianto
- donne in gravidanza

Al fine di prevenire la GvHD è necessario irradiare i CE nelle situazioni sottoelencate (Livello di evidenza III, Grado di raccomandazioneB):

- Trasfusione intrauterina
- Trasfusione in neonati con peso alla nascita < 1.500 g e/o età gestazionale < 30 settimane
- Donazione da parente di I e II grado, o HLA simile. Il ricorso alla donazione da parente deve essere un'eccezione, non essendo prevista dalla legge
- Neonati con immunodeficienza congenita o acquisita

- Riceventi di trapianto di midollo osseo o di Cellule Staminali Periferiche

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

Nelle anemia gravi ad insorgenza prenatale con valori di Hb < 8g/dL associate a scompenso cardiaco congestizio il trattamento più idoneo è l'ex-sanguino trasfusione "parziale" con Emazie Concentrate con HCT 80% fino ad ottenere un HGB centrale di circa 12 g/dL, allo scopo di correggere l'anemia evitando il sovraccarico di volume. Se la PVC è elevata e consigliato uno "scambio-deficit), sottraendo 15-20mL e trasfondendo 10 mL, fino a normalizzare la PVC, poi procedere sottraendo 10 mL e trasfondendo 10 mL. In quelle con shock ipovolemico bisogna ripristinare il volume intravascolare e correggere l'anemia trasfondendo in urgenza 20ml/Kg di soluzione fisiologica o soluzione volume expander o se è disponibile sangue ricostituito. Se non è stato impiegato sangue ricostituito per correggere l'ipovolemia, ristabilire un Ematocrito del 40% senza eccedere il volume di 20 mL/kg. Per aumentare di 1 g/dL l'emoglobina trasfondere Emazie Concentrate (3 mL/kg) oppure con la formula peso (kg) x incremento desiderati di ematocrito.

Nelle anemie neonatali precoci che si manifestano entro la prima settimana di vita, in cui i valori di HGB sono moderatamente ridotti il trattamento trasfusionale va fatto in presenza di gravi alterazioni cardio-polmonari, per mantenere l'HCT tra 35-40%.

Nelle anemie neonatali tardive, che si manifestano dopo la prima settimana di vita, bisogna tenere presenti gli intervalli di riferimento di HGB e HCT in relazione all'età post-natale e alla presenza di segni di inadeguata ossigenazione tessutale (apatia, difficoltà di suzione, scarso accrescimento, tachicardia).

Nella valutazione di queste forme occorre considerare la risposta midollare, una conta reticolocitaria > 100.000/micronL è indice di un efficace compenso midollare.

Nel neonato il valore soglia di Hb è più elevato rispetto all'adulto (10 g/dL) ed ancora più alto (12-13 g/dL) nelle prime 24 ore di vita o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria. Le dosi di CE generalmente raccomandate sono di 5-20 mL/Kg.

l'irradiazione delle emazie deve avvenire entro 14 giorni dalla raccolta e una volta irradiate vanno trasfuse entro 48 ore. La dose di irradiazione varia da 25 a 50 Gray (2.500-5.000 rad.)

GESTIONE DELLA MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO

La malattia emolitica del neonato (MEN) da incompatibilità materno fetale può essere legata al coinvolgimento di diversi sistemi antigenici gruppo ematici, è rara alla prima gravidanza. L'antigene immunizzante è assente nella madre che può essere stata esposta allo stesso in corso di precedenti gravidanze o per trasfusione. La madre produce IgG contro l'antigene immunizzante che il feto eredita dal padre, per questo motivo non si devono utilizzare come donatori il padre o i suoi consanguinei. Di norma la risposta anticorpale primaria si ha alla prima gravidanza. Alla gravidanza successiva se il feto porta lo stesso antigene si ha una risposta secondaria e le IgG attraversano la placenta e si legano ai globuli rossi che espongono l'antigene corrispondente. I macrofagi del fegato e della milza rimuovono i globuli rossi tramite il recettore Fc. L'emolisi che ne deriva comporta aumento della bilirubina indiretta che passa la placenta per andare nel circolo materno ed essere eliminata per glicurono-coniugazione nel fegato materno.

Nel feto aumenta l'eritropoiesi midollare ed extramidollare che determina epato-splenomegalia, si ha ipossia, ipertensione portale, ascite e idrope fetale. Quest'ultimo sintomo non si presenta di norma fin a quando l'emoglobina non scende fino al valore di 4 mg/dl.

Alla nascita si ha anemia ma non ittero perché la bilirubina viene processata dal fegato materno. Dopo la nascita l'imaturità del fegato fetale comporta una minore processazione della bilirubina per la via della glicuroniltransferasi con suo incremento nel siero fetale. Quando la

concentrazione della bilirubina supera i 20 mg/dl, questa passa la barriera ematoencefalica determinando gravi danni cerebrali.

La MEN da incompatibilità RH (D) che è indicata con varie definizioni (Ittero familiare dei neonati, eritroblastosi fetale, eritemia neonatale ecc.) è oggi perfettamente inquadrata sia dal punto di vista etiologico che patogenetico e terapeutico. Questo ha permesso di ridurre di oltre cento volte i casi di morte endouterina del feto e di oltre cinquanta volte l'alloimmunizzazione materna, grazie ad una efficace prevenzione messa a punto negli anni sessanta.

La MEN più frequente è sicuramente oggi quella da incompatibilità ABO mentre più rare sono quelle legate al coinvolgimento di antigeni gruppoematici eritrocitari minori.

Le manifestazioni cliniche tipiche della MEN sono:

1. aborto o morte fetale
2. nascita di feto vivo con quadri clinici disersi:

- **Idrope fetoneonatale universale e preidrope**
- **Ittero grave del neonato**
- **Anemia tardiva**

GESTIONE E TERAPIA DELLA MEN DA INCOMPATIBILITÀ Rh D

Nel caso di incompatibilità Rh D, la diagnosi di una MEN particolarmente severa, in corso di gravidanza, deve essere trattata con la trasfusione intrauterina (TIU), ecograficamente guidata e se il feto ha possibilità di vita autonoma è opportuno prima di trasfondere praticare la profilassi per la Respiratory Distress Syndrome. La trasfusione intrauterina del feto si pratica fino alla 35[°] settimana, periodo in cui si può programmare un parto. Prima di praticare la trasfusione si fa un prelievo ematico del feto mediante funicolocentesi al fine di determinare l'ematocrito; se questo risulta <30% o l'Hgb è < 0,65 volte il valore della mediana (7-8,5 g/dl secondo l'età gestazionale) si deve procedere alla trasfusione intrauterina ecograficamente guidata.

Le prove di compatibilità vanno eseguite sul siero materno. Il medico responsabile della paziente invia una richiesta di emocomponente su apposito modulo riportante i dati identificativi della donna gravida, specificando che si tratta di richiesta di emazie per trasfusione intrauterina del feto figlio di madre Rh D negativa. La richiesta deve essere accompagnata da due campioni ematici:

- uno in provetta da siero (tappo rosso) per l'esecuzione della prove di compatibilità;
- uno in provetta contenente ACD (tappo giallo) come anticoagulante per la determinazione dell'emogruppo e del fenotipo Rh da confermare in doppia determinazione su due prelievi eseguiti in due momenti diversi.

Le provette devono riportare i dati identificativi della paziente ed essere controfirmate dall'operatore che ha eseguito il prelievo. I dati riportati in provetta devono corrispondere a quelli indicati nella richiesta di emocomponente e di emogruppo.

Le emazie da utilizzare devono essere di gruppo O Rh D negativo salassato al massimo 72 ore prima della data di trasfusione, per prevenire gli effetti del rilascio del potassio intracellulare e la riduzione del 2,3 difosfoglicerato (DPG); se non si dovesse avere a disposizione sangue fresco si possono utilizzare prodotti più vecchi previo lavaggio che allontani i residui di conservazione.

Devono essere obbligatoriamente irradiate per evitare la comparsa di una GvHD trasfusionale spesso fatale e trasfuse entro 24 ore dall'irradiazione, devono essere CMV safe e concentrate ad un ematocrito finale compreso tra 75% e 80%.

Il volume di sangue da trasfondere può essere calcolato in modo approssimativo utilizzando la seguente formula:

$$\text{settimane di gestazione} - 20 \times 10 = \text{ml da trasfondere}$$

Il SIT rilascia un referto a nome della donna gravida Rh negativa madre del feto da trasfondere, riportante il numero identificativo e la tipologia dell'emocomponente assegnato. Solo dopo l'emissione del referto e la conferma dell'emogruppo in doppia determinazione l'unità potrà essere distribuita.

Alla nascita il quadro clinico più grave è: **L'idrope fetoneonatale universale e preidropico che porta a morte il feto nel giro di poche ore.**

Questa forma si associa a valori di emoglobina che si discostano di 7-10 g/dl rispetto ai valori medi della corrispondente età gestazionale. Questa grave anemia è secondaria all'emolisi provocata dagli anticorpi materni che raggiungono il circolo fetale e si legano ai globuli rossi.

L'incremento della bilirubina non determina danni, in quanto essendo liposolubile passa la placenta e tramite il circolo materno arriva al fegato della gestante dove viene glicuronconiugata ed eliminata.

La conseguenza dell'anemia fetale è l'anossia cronica che provoca insufficienza cardiaca e intensa stimolazione dell'emopoiesi sia midollare che eterotropa con conseguente epatosplenomegalia.

L'emopoiesi in sede epatica, sommata all'ipossia provoca un danno epatico con conseguente ipoprotidemia, responsabile della comparsa di edemi che possono portare ad uno stato anasarco, con edemi diffusi e versamenti nelle cavità sierose. L'insufficienza cardiaca concorre nel determinare gli edemi.

Le forme cliniche di MEN che richiedono terapia trasfusionale sono:

- L'ittero grave neonatale
- L'anemia tardiva del neonato

Al parto si esegue o si ripete, se è stata eseguita una sola volta, la tipizzazione ABO e Rh D della puerpera, inoltre è importante eseguire un test di Coombs indiretto prima che si proceda alla somministrazione delle immunoglobuline anti-D.

In caso di positività della ricerca degli anticorpi irregolari, si procede all'identificazione della loro specificità e alla loro titolazione, per cui il medico responsabile della paziente deve inviare una richiesta su apposito modulo accompagnata da due campioni di sangue della paziente:

- uno su provetta da siero (tappo rosso)
- uno su provetta contenente ACD come anticoagulante per la determinazione dell'emogruppo ABO e del fenotipo Rh.

Le provette devono riportare i dati identificativi della paziente, devono essere controfirmate dall'operatore che ha eseguito il prelievo e i dati devono corrispondere a quelli riportati nel modulo di richiesta di prestazione.

Sul sangue del funicolo o del neonato deve essere effettuata la determinazione dell'emogruppo ABO e del fenotipo Rh, con metodiche atte a rilevare anche il fenotipo D^u o weak D, deve essere inoltre eseguito il test di Coombs diretto o test dell'antiglobulina diretto (TDA).

Se il test dell'antiglobulina diretto (TDA) è positivo si deve eseguire l'eluizione dell'anticorpo dalle emazie del funicolo o da quelle fetali e si deve identificare la sua specificità. Il medico responsabile del neonato deve inviare una richiesta redatta su apposito modulo e riportante i dati identificativi del neonato accompagnata da:

una provetta di sangue funicolare o fetale, che contenga ACD come anticoagulante, anch'essa riportante i dati identificativi del neonato e firmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo, anche in questo caso i dati riportati in provetta devono corrispondere a quelli della richiesta.

La terapia dell'ittero grave neonatale è costituita dalla fototerapia, ma quando i livelli di bilirubina raggiungono valori ritenuti pericolosi dal neonatologo competente allora si ricorre all'exsanguino-trasfusione.

Se la madre e il neonato condividono lo stesso gruppo ABO le emazie da trasfondere devono essere omogruppo ma Rh D negative, in alternativa si possono utilizzare emazie O Rh D negative. Devono essere state salassate al massimo 72 ore prima della data di trasfusione, per prevenire gli effetti del rilascio del potassio intracellulare e la riduzione del 2,3 difosfoglicerato (DPG); se non si dovesse avere a disposizione sangue fresco si possono utilizzare prodotti più vecchi previo lavaggio che allontani i residui di conservazione. Devono essere CMV Safe (provenire da un donatore CMV negativo), devono essere irradiate e trasfuse entro 24 ore

dall'irradiazione, leucodeplete, private dell'additivo aggiunto e del conservante mediante lavaggio e riscaldate a 37° mediante dispositivi adeguati e a norma.

I concentrati eritrocitari così trattati devono essere risospesi in plasma fresco congelato di gruppo AB positivo o del gruppo del neonato, al fine di apportare albumina e fattori della coagulazione e concentrate ad un ematocrito finale compreso fra 45% e 55%. Lo scambio di un singolo volume ematico comporta la rimozione del 75% delle emazie neonatali, ricoperte di anticorpi e destinate alla distruzione, mentre lo scambio di un doppio volume ematico (160-200 ml/Kg in base al mese di gestazione) rimuove il 90% delle emazie e il 50% della bilirubina.

L'anemia tardiva del neonato interviene di norma nella seconda o terza settimana di vita e va curata con piccole trasfusioni di emazie ABO compatibili Rh D negative. Anche in questo caso la tipologia dell'emocomponente da trasfondere deve essere uguale a quello utilizzato nella terapia dell'ittero grave neonatale.

Le prove di compatibilità pre-trasfusionale dovranno essere condotte sul siero materno e se possibile su quello neonatale o sull'eluato ottenuto dalle emazie neonatali sensibilizzate.

Nel caso il siero materno non fosse disponibile e solo in questo caso potranno essere eseguite solo sul siero neonatale e sull'eluato ottenuto dalle emazie neonatali sensibilizzate.

Il medico responsabile del neonato deve inviare una richiesta di emocomponente per exsanguino-trasfusione accompagnata da:

- un campione di sangue materno in provetta da siero (tappo rosso) riportante i dati identificativi della puerpera e controfirmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo
- un campione di sangue materno su provetta con ACD come anticoagulante per l'esecuzione dell'emogruppo e del fenotipo Rh e dell'antigene Kell che devono essere confermati in doppia determinazione su due prelievi eseguiti in due momenti diversi
- un campione di sangue fetale in provetta da siero riportante i dati identificativi del neonato e controfirmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo
- un campione di sangue fetale in provetta con ACD come anticoagulante riportante i dati identificativi del neonato e controfirmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo per la determinazione dell'emogruppo, del fenotipo Rh e dell'antigene Kell del neonato

Una volta eseguiti i tests pretrasfusionali il SIT rilascia un referto a nome del neonato da trasfondere, riportante il numero identificativo e la tipologia dell'emocomponente assegnato. Solo dopo l'emissione del referto l'unità potrà essere distribuita.

Il sangue ricostituito ha uno scarso numero o nullo numero di piastrine, per cui il neonato piastrinopenico deve essere trasfuso con concentrati piastrinici.

GESTIONE E TERAPIA DELLA MEN DA INCOMPATIBILITA' ABO

Quando il test di dell'antiglobulina diretto sulle emazie fetali o su quelle del funicolo è positivo, oppure vi sono evidenze cliniche e laboratoristiche di emolisi neonatale (ittero) è indicato ricercare e titolare le IgG anti-A o anti-B nel siero materno se la madre è di gruppo O, le IgG anti B se la madre è di gruppo A, le IgG anti A se la madre è di gruppo B. Il medico responsabile della paziente deve inviare una richiesta su apposito modulo accompagnata da un campione di sangue della paziente in una provetta da siero (tappo rosso) riportante i dati identificativi della paziente e controfirmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo. Nel caso non sia stata ancora effettuata la determinazione dell'emogruppo ABO e del fenotipo Rh si raccomanda di allegare alla richiesta anche una provetta con ACD come anticoagulante (tappo giallo) per la determinazione degli stessi.

Sul sangue del funicolo o su quello fetale si deve determinare l'emogruppo ABO, il fenotipo Rh, si deve ricercare l'antigene Kell e deve essere eseguito il test dell'antiglobulina diretto. In caso di positività di quest'ultimo bisogna eseguire l'eluizione delle IgG (anti-A e/o anti-B) adese alle emazie neonatali che vanno identificate. Il campione di sangue funicolare o fetale deve essere inviato su provetta contenete ACD come anticoagulante e anche in questo caso la provetta deve riportare correttamente i dati identificativi del neonato e deve essere controfirmata dall'operatore

che ha eseguito il prelievo, gli stessi dati devono essere corrispondenti a quelli riportati sulla richiesta compilata su apposito modulo.

Spesso il test di Coombs Diretto risulta negativo o dubbio e spesso non vi è MEN clinicamente apprezzabile pur in presenza di incompatibilità ABO e di IgG anti-A e/o anti-B nel siero materno. Ciò è dovuto sia al numero che alla maturità dei siti antigenici A, B e AB sui globuli rossi neonatali.

Se non è disponibile il siero materno si esegue anche il Test di Coombs indiretto, anche se i neonati con età <4 mesi non producono anticorpi irregolari anti-emazie se non sottoposti a ripetute trasfusioni di considerevoli quantità di emazie

La terapia della MEN da ABO per le forme meno gravi, nelle quali la bilirubina non raggiunge livelli nocivi è la fototerapia che risulta sufficientemente efficace per ridurre l'ittero neonatale.

Nei casi più gravi, quando il valore della bilirubina raggiunge livelli considerati pericolosi, si impone eseguire una exsanguino-trasfusione.

Questa deve essere effettuata utilizzando emazie O (con fenotipo Rh identico a quello del neonato), private dell'additivo aggiunto e del conservante mediante lavaggio, riscaldate a 37° e risospese in Plasma Fresco Congelato di gruppo AB o del gruppo del neonato. Anche in questo caso abbiamo due forme cliniche:

- L'ittero grave neonatale
- L'anemia tardiva del neonato

Il sangue da utilizzare nella exsanguino-trasfusione e nell'anemia tardiva dovrebbe provenire da donatore CMV negativo, deve essere irradiato per prevenire la comparsa di una GvHD trasfusionale spesso fatale e trasfuso entro 24 ore dall'irradiazione, leucodepleto e concentrato ad un ematocrito finale compreso tra 45% e 55%.

Le prove di compatibilità pre-trasfusionale e il Test di Coombs Indiretto dovranno essere condotti sul siero materno e se possibile su quello neonatale o sull'eluato ottenuto dalle emazie neonatali sensibilizzate. Bisognerà evidenziare gli eventuali anticorpi anti A e/o B immuni presenti nel siero materno e sull'eluato. Questi anticorpi sono di classe IgG e dunque al contrario di quelli naturali, che sono di classe IgM, passano il filtro placentare; essi possono essere evidenziati nel siero materno utilizzando tecniche di neutralizzazione delle IgM.

Nel caso il siero materno non fosse disponibile e solo in questo caso le prove di compatibilità potranno essere eseguite solo sul siero neonatale e/o sull'eluato ottenuto dalle emazie neonatali sensibilizzate ed anche in questo caso gli anticorpi vanno identificati e se possibile titolati.

Il medico responsabile del neonato deve inviare una richiesta di emocomponente per exsanguino-trasfusione accompagnata da:

- un campione di sangue materno in provetta da siero (tappo rosso) riportante i dati identificativi della puerpera e controfirmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo
- un campione di sangue materno su provetta con ACD come anticoagulante per l'esecuzione dell'emogruppo e del fenotipo Rh qualora non sia stato confermato con la seconda determinazione
- un campione di sangue fetale in provetta da siero riportante i dati identificativi del neonato e controfirmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo
- un campione di sangue fetale in provetta con ACD come anticoagulante riportante i dati identificativi del neonato e controfirmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo

Anche in questo caso i dati riportati in provette devono essere corrispondenti a quelli contenuti nella richiesta.

I test pretrasfusionali comprendono, per quanto riguarda la madre:

- determinazione del gruppo ABO/Rh (in doppia determinazione)
- Test di Coombs indiretto

Il SIT rilascia un referto a nome del neonato da trasfondere, riportante il numero identificativo e la tipologia dell'emocomponente assegnato. Solo dopo l'emissione del referto l'unità potrà essere distribuita.

GESTIONE E TERAPIA DELLA MEN DA INCOMPATIBILITA' PER ALTRI ANTIGENI ERITROCITARI

Gli antigeni appartenenti a tutti i sistemi gruppoematici noti, con la possibile esclusione di quelli del sistema Lewis, Chido e Rodgers, Knops e della collection I/i, se introdotti in un soggetto che ne sia privo possono sensibilizzare il soggetto stesso e quindi determinare una MEN. Le forme di MEN dovute ad antigeni eritrocitari non ABO o Rh D sono clinicamente benigne ma non mancano casi di una certa gravità e anche fatali.

La sensibilizzazione può avvenire per passaggio di emazie nel circolo materno in caso di gravidanza o in seguito a terapia trasfusionale. In linea di principio si deve dunque evitare, nei limiti del possibile, la trasfusione soprattutto nelle bambine e nelle donne in età riproduttiva.

Le forme più frequenti di MEN non ABO e Rh sono quelle da incompatibilità verso l'antigene c del sistema Rh e quelle da incompatibilità Kell e peraltro sono anche le forme clinicamente più severe. Il titolo degli anticorpi anti-Kell, che agiscono con un duplice meccanismo patogenetico (emolisi e soppressione dell'eritropoiesi fetale) è considerato critico se uguale o superiore a 1:8; in questo caso il feto va monitorato dal ginecologo che ha in cura la donna gravida per evidenziare eventuali segni di anemizzazione.

Altri sistemi antigenici delle emazie che possono dare emolisi sono in ordine di frequenza gli antigeni dei sistemi:

- Kidd
- Duffy
- MNS
- Dombrock

Gli antigeni anti M che sono spesso di classe IgG, raramente sono causa di MEN.

I protocolli da seguire in corso di gravidanza, nel periodo perinatale e post natale, così come i protocolli terapeutici non si diversificano da quelli relativi alle altre forme di MEN. Una volta identificata la specificità dell'anticorpo questo va titolato e ovviamente il sangue da utilizzare per una eventuale Exsanguino-trasfusione o per una trasfusione al neonato dovrà esserne privo.

Le prove crociate e il test di Coombs Indiretto vanno eseguite con il siero della madre e del neonato. E' raccomandato l'uso del siero materno ed esclusivamente in mancanza di questo, i test pretrasfusionali vanno eseguiti sul siero del neonato ed eventualmente sull'eluato ottenuto dalle emazie.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle raccomandazioni congiunte della Società Italiana di Neonatologia e della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI).

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

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

CONSENSO INFORMATO (Per Emocomponenti ed Emoderivati)

L'articolo 4 del D.M. 1/9/95 e l'art. 11 del D.M. 3/3/2005 stabiliscono l'obbligatorietà e le modalità di stesura del consenso informato per i pazienti che necessitano della trasfusione di sangue ed emoderivati. Dunque la trasfusione degli stessi non può essere praticata senza il previo consenso informato del paziente. (Allegato 1)

L'articolo 4 comma 3 del D.M. 1/9/95 recita che il "Medico" in caso di "pericolo imminente di vita, può procedere a trasfusione di sangue senza consenso del paziente" a condizione che in cartella siano "indicate in modo particolareggiato le condizioni che determinano lo stato di necessità" tale da giustificare questa omissione.

In caso di mancato consenso alla trasfusione da parte di un paziente candidato ad intervento chirurgico elettivo, il chirurgo adotta i provvedimenti conseguenti.

Se un paziente nonostante le informazioni ricevute, per motivi culturali e/o religiosi rifiuta la trasfusione, il medico deve documentare in cartella i motivi del rifiuto, tutte le condizioni cliniche e specialistiche adottate alternative alla trasfusione, la continua evoluzione delle condizioni cliniche del paziente e in particolare:

- la gravità delle condizioni cliniche
- le misure alternative alla trasfusione messe in atto
- il danno derivante dalla omessa trasfusione
- la continuità delle informazioni al paziente

In base all'articolo 4 del D.M. 1/9/95, in caso di pazienti minorenni, il consenso deve essere rilasciato da entrambi i genitori oppure da chi in quel momento esercita la Patria Potestà oppure dal Giudice Tutelare; in caso di disaccordo tra i genitori, il consenso va richiesto al Giudice Tutelare.

Il consenso, una volta ottenuto, deve essere conservato nella cartella del paziente ed è valido per tutta la durata della patologia che ha determinato il trattamento trasfusionale, in regime di ricovero, di day-hospital o ambulatoriale, fino a eventuale revoca esplicita e scritta da parte del paziente.

RICHIESTA DI GLOBULI ROSSI PER EMOTRASFUSIONE

La richiesta di concentrati eritrocitari deve essere redatta su apposito modulo cartaceo, in triplice copia, distribuito dal SIT (allegato n°2). Va compilata in tutte le sue parti al fine di permettere al Medico Trasfusionista la scelta dell'emocomponente più idoneo per il paziente e limitare il rischio trasfusionale e deve essere accompagnata dai prelievi ematici del paziente.

La richiesta deve riportare:

- i dati anagrafici completi e corretti del ricevente
- il reparto di provenienza della richiesta
- l'emocomponente richiesto
- il numero di unità dell'emocomponente richieste
- la data e l'ora in cui si intende procedere alla trasfusione
- l'anamnesi immunoematologica (gravidanze, precedenti trasfusioni, reazioni trasfusionali, eventuale presenza di anticorpi irregolari)
- la diagnosi
- il tipo di intervento chirurgico
- l'ora di invio della richiesta
- la firma del Medico del Reparto che ha prescritto la terapia trasfusionale Per quanto riguarda i campioni da inviare si procede come segue:
- Per la determinazione del gruppo sanguigno e del Test di Coombs Diretto Utilizzare la provetta con ACD come anticoagulante (tappo giallo), firmata all'operatore che ha eseguito il prelievo
- L'emogruppo del ricevente deve essere determinato due volte su due prelievi eseguiti in due momenti diversi e solo dopo la conferma dello stesso in doppiadeterminazione l'emocomponente può essere consegnato. Questo a meno che non ricorrano particolari situazioni di urgenza che impediscano tale procedura di doppia determinazione;
- Per l'esecuzione delle prove di compatibilità pretrasfusionali e del Test di Coombs Indiretto utilizzare la provetta da siero (Tappo Rosso) senza anticoagulante, firmata dall'operatore che ha eseguito il prelievo

Le provette devono riportare i dati identificativi completi e corretti del paziente, il reparto di provenienza, la data e l'ora di esecuzione del prelievo e devono corrispondere con i dati riportati sulla richiesta di emocomponente e su quella di gruppo.

GESTIONE DELLA RICHIESTA URGENTISSIMA DI SANGUE

In caso di “massima urgenza ed imminente pericolo di vita del paziente”, la richiesta deve essere compilata barrando l'apposita casella.

In questo caso il SIT assegnerà, prima del completamento delle prove di compatibilità, unità omogruppo, determinato preferibilmente in doppia determinazione, ma data l'estrema urgenza si potrà procedere ad un'unica determinazione, oppure unità di gruppo O (zero) Rh negativo in caso di mancata determinazione del gruppo sanguigno del ricevente.

Nelle frigoemoteche situate nei Presidi Ospedalieri di Ghilarza e Bosa sono a disposizione due unità di emazie concentrate di gruppo O(zero) Rh negativo che devono essere utilizzate solo in condizioni indifferibili di urgenza con pericolo di vita immediato del paziente, preferibilmente dopo aver contattato il Medico del Servizio Trasfusionale e in attesa che questi provveda all'assegnazione delle altre unità necessarie previa esecuzione delle prove di compatibilità pretrasfusionali. Prima della trasfusione o comunque appena possibile eseguire i prelievi ematici del paziente da inviare al SIT secondo la procedura di routine per eseguire le prove di compatibilità sulle emazie trasfuse e su eventuali altre unità da assegnare al paziente. La trasfusione di unità O(zero) Rh negative non è priva di rischi e quindi va riservata solo ai casi di estrema urgenza avvisando tempestivamente il Medico del Servizio Trasfusionale.

Se le richieste sono riferite a pazienti di sesso maschile o per donne di età superiore ai 60 anni, nel caso non si abbiano a disposizione unità di gruppo O(zero) Rh negativo possono essere utilizzate unità di gruppo O(zero)Rh Positivo. Anche in questo caso la trasfusione non è priva di rischi e quindi va riservata solo ai casi di estrema urgenza avvisando tempestivamente il Medico del Servizio Trasfusionale. Qualora il Medico del SIT valutasse la richiesta non appropriata, prenderà contatto con i Responsabili del Reparto richiedente per la valutazione della stessa. In caso di controversia la richiesta sarà comunque evasa, ma il problema verrà segnalato al Comitato Ospedaliero per il Buon Uso del Sangue per ulteriore valutazione.

ASSEGNAZIONE E CONSEGNA DI EMOCOMONENTI

Ogni unità di emocomponente assegnata è accompagnata da un referto di assegnazione in duplice copia, firmato dal medico trasfusionista. Una copia del referto rimane al SIT mentre la seconda deve essere archiviata nella cartella del paziente.

In caso di ritiro della unità per eventuale trasfusione l'operatore che è incaricato del ritiro dell'unità deve presentare la cartella clinica con la copia del referto di assegnazione archiviato e il referto l'emogruppo del ricevente che deve essere confermato in doppia determinazione su due prelievi eseguiti in due momenti diversi.

Al momento della consegna dell'unità deve essere prodotto e consegnato al reparto un modulo di consegna costituito da due parti, una superiore da archiviare nella cartella clinica ed una inferiore da staccare e riconsegnare al SIT, una volta finita la trasfusione. La parte del modulo da riconsegnare al SIT deve essere debitamente compilata, firmata dal medico responsabile della trasfusione, deve riportare data e ora d'inizio e di fine della trasfusione e deve riportare eventuali reazioni trasfusionali. Qualora l'unità non venga trasfusa e venga resa al SIT, si deve certificare nello stesso modulo se la stessa è stata conservata secondo la normativa vigente. Solo in questo caso l'unità può essere ripresa in carico dal SIT, negli altri casi deve essere eliminata dopo aver provveduto alle necessarie registrazioni.

L'operatore che ritira l'unità firma il registro di carico-scarico dove è precisata la destinazione dell'unità dopo aver controllato la corrispondenza dei dati.

Qualora l'unità venga richiesta dai distretti periferici (Es. Ospedale "Mastino" Bosa e "Delogu" Ghilarza) la stessa viene ritirata dagli autisti e depositata nella frigoemoteca dell'Ospedale di destinazione con relativa presa di carico.

Per i pazienti esterni o in ADI l'unità di emocomponente viene ritirata dalla persona che presenta la delega al ritiro.

Il trasporto deve avvenire in contenitore termico, facendo attenzione che la sacca non poggi su superfici ghiacciate.

Per evitare lesioni da errata conservazione **le unità dovranno essere consegnate una alla volta**, a meno di pregressi accordi fra il medico responsabile della trasfusione ed il medico trasfusionista.

L'intervallo di tempo tra la consegna delle unità e la loro trasfusione, deve essere il più breve possibile, non vi è necessità di attendere il raggiungimento della temperatura ambiente o di riscaldare le unità da trasfondere eccetto che in casi particolari (ipotermia e cateteri venosi centrali posizionati vicino alle cavità cardiache e nelle trasfusioni dei neonati) e in ogni caso il riscaldamento andrebbe in questi casi fatto con dispositivi adeguati e a norma e comunque non nel reparto. E' in ogni caso vietata la conservazione degli emocomponenti nei frigoriferi dei reparti e non aggiungere farmaci o altre sostanze agli emocomponenti. Le unità non utilizzate devono essere riconsegnate il più presto possibile al SIT accompagnate dalla dichiarazione di corretta conservazione.

E' raccomandato sia agli operatori sanitari del SIT che a quelli responsabili della trasfusione, nei reparti di degenza, nelle Residenze Sanitarie Assistite e a domicilio, il rigoroso rispetto delle procedure per la corretta identificazione del ricevente di emocomponenti. In proposito si allega la raccomandazione n. 5 del Marzo 2008 del ministero della salute "Raccomandazione per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO" (allegato 3).

CAPITOLO II

REAZIONI AVVERSE ALLA TRASFUSIONE

Le reazioni avverse alla trasfusione devono essere sempre comunicata al SIT mediante segnalazione scritta nella quale bisogna annotare l'ora di comparsa della sintomatologia, i sintomi rilevati, l'eventuale interruzione della trasfusione e le terapie effettuate.

Oltre alla segnalazione scritta è necessario inviare anche:

l'unità non completamente trasfusa con annesso il set di infusione

- un prelievo di sangue in provetta da siero (tappo rosso) prelevato da una vena differente da quella della trasfusione
- un prelievo in ACD (tappo giallo) prelevato da una vena differente da quella della trasfusione
- le prime urine post trasfusione al laboratorio analisi

in caso di diminuzione dell'emoglobina e/o aumento della bilirubina, non altrimenti giustificati dal quadro clinico del paziente, è legittimo sospettare una reazione emolitica ritardata: anche in questo caso bisogna fare una segnalazione scritta al SIT accompagnata dai campioni ematici per gli accertamenti del caso e inviare i campioni di urina in laboratorio.

Questi eventi vengono classificati in base all'eziopatogenesi e all'intervallo temporale di insorgenza rispetto all'evento trasfusionale. Si distinguono dunque reazioni trasfusionali immediate e ritardate le quali possono avere meccanismi etiopatogenetici immunologici e non immunologici.

REAZIONI TRASUSIONALI IMMEDIATE

In occasione di ogni trasfusione di sangue è importante monitorare attentamente il paziente per i primi 10-15 minuti di infusione per rilevare tempestivamente i segni clinici di reazione. Molte di queste reazioni mettono a rischio la vita del paziente e richiedono un trattamento immediato. Particolare attenzione bisogna essere posta per evidenziare i segni di reazione emolitica vascolare acuta che è la più temibile complicanza della trasfusione. Sulla base del meccanismo etiopatogenetico si distinguono 2 tipi di complicanze dovute a:

Meccanismi immunologici immediati:

- reazione emolitica acuta;
- reazione febbrile non emolitica;
- reazioni allergiche (anafilassi, orticaria);
- edema polmonare acuto non cardiogeno (transfusion-related acute lung injury – TRALI).

Meccanismi non immunologici immediati:

- reazione da contaminazione batterica;
- sovraccarico del circolo;
- emolisi non immunologica.

SINTOMATOLOGIA E TRATTAMENTO DELLE REAZIONI TRASFUSIONALI ACUTE

❑ **La reazione emolitica acuta** può manifestarsi con dolore in sede di infusione, brividi, febbre, rossore cutaneo poi pallore, orticaria, dolori toracici o lombari, senso di costrizione retrosternale, dispnea, cefalea pulsante, nausea, vomito, diarrea, emoglobinuria, sanguinamento generalizzato o in sede di ferita chirurgica, anemia, ipotensione, shock, oliguria o anuria, arresto cardiaco.

Nel soggetto anestetizzato i segni clinici possono essere:

brusca caduta della pressione arteriosa, comparsa di sanguinamento anomalo in campo chirurgico e nei punti di iniezione intramuscolare o endovenosa, emoglobinuria.

In questi casi interrompere immediatamente la trasfusione, mantenendo pervia la via di infusione per consentire al terapia.

Inviare segnalazione al SIT accompagnata da:

- **un prelievo di sangue in provetta da siero (tappo rosso) prelevato da una vena differente da quella della trasfusione**
- **un prelievo in ACD (tappo giallo) prelevato da una vena differente da quella della trasfusione**
- **le prime urine post trasfusione al laboratorio analisi**

Dosare la bilirubina immediatamente, 1 ora e 8 ore dopo la trasfusione, ricercare l'emoglobina libera nelle urine (escludere l'ematuria), effettuare emocromo, PT, aPTT, Fibrinogeno , ATIII e D-Dimero.

Alle base di questa reazione potrebbe essere secondaria anche ad un errore di identificazione del paziente o dei campioni ematici per la prove di compatibilità che può coinvolgere due pazienti. E' indispensabile accertare con urgenza se anche un altro paziente ha ricevuto o corre il rischio di ricevere sangue non compatibile.

Il trattamento di una reazione trasfusionale acuta dipende dalla sua gravità. Il primo presidio terapeutico è il trattamento dell'ipotensione e il mantenimento di un adeguato flusso ematico a livello renale per evitare il rischio di una necrosi tubulare acuta. Bisogna altresì intervenire tempestivamente nel caso compaia un quadro di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID).

Se il carico di eritrociti incompatibili in circolo fosse significativo può essere utile una procedura di scambio eritrocitario.

Questa complicanza trasfusionale è per fortuna rara. La sua gestione clinica è però spesso complessa e può richiedere un approccio multidisciplinare con interventi aggressivi come per l'emodialisi. Alla luce di quanto appena detto, si consiglia consultare i medici specialisti e con maggiore esperienza sui sistemi organici danneggiati e i medici specialisti in terapia intensiva per una ottimale gestione delle stessa.

❑ **Reazione febbrile non emolitica:** è clinicamente caratterizzata da brivido e febbre (aumento di temperatura di almeno 1 °C) durante o in seguito alla trasfusione e senza nessun'altra causa. Si ritiene che sia determinata da un'interazione tra anticorpi citotossici o agglutinanti presenti nel siero del ricevente e reattivi con antigeni leucocitari e piastrinici del donatore.

Si consiglia interrompere la trasfusione ed eseguire uno stretto monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente anche in considerazione del fatto che la febbre può essere un sintomo iniziale di reazione trasfusionale acuta o di contaminazione batterica del sangue trasfuso.

Le reazioni febbrili non emolitiche possono essere prevenute utilizzando per la trasfusione emocomponenti leucodepleti.

La febbre risponde di solito ai farmaci antipiretici e fra questi viene preferito il paracetamolo che non altera la funzionalità piastrinica.

❑ **Reazione allergica del tipo anafilattico:** si caratterizza clinicamente per la comparsa di uno o più dei seguenti sintomi: tosse, broncospasmo, distress respiratorio, insufficienza respiratoria, instabilità pressoria, nausea, dolore addominale del tipo colico, vomito, shock, perdita di coscienza dopo infusione di pochi millilitri di sangue in assenza di febbre (che può comparire 50-60 minuti dopo).

L'incidenza di queste reazioni è bassa tra 1/20.000 e 1 /50.000 unità ed è molto più frequente nelle trasfusioni di plasma e di piastrine rispetto a quelle di emazie.

La terapia immediata deve essere l'interruzione della trasfusione, il trattamento dell'ipotensione, del broncospasmo e se necessario si deve somministrare ossigenoterapia.

In un ottica preventiva nei riceventi che hanno presentato reazioni orticarioidi associate a trasfusione, può essere utile la somministrazione di antistaminici mezz'ora prima della trasfusione, o di idrocortisone un'ora prima della trasfusione; tuttavia tali farmaci non deve essere somministrati routinariamente senza che vi sia una precedente storia di reazioni allergiche.

In questi casi si consiglia, somministrare concentrati eritrocitari o piastrinici lavati ed eseguire indagini su eventuali deficit di IgA. Se il paziente risulta carente di IgA devono essere trasfusi solo emocomponenti privati del plasma e di IgA dopo lavaggio degli stessi con soluzione fisiologica (almeno tre volte), oppure si deve trasfondere sangue di donatori carenti di IgA..

❑ **In caso di reazione allergica del tipo orticaria,** pomfi, eritema locale, prurito, se la reazione è localizzata si consiglia sospendere momentaneamente la trasfusione e riprenderla, a giudizio del curante e dopo adeguata terapia; in caso di orticaria generalizzata e/o eritema confluyente è necessaria la sospensione definitiva della trasfusione.

Le reazioni allergiche di questo tipo sono più frequenti ma meno gravi della precedente e pare siano dovute ad allergia verso sostanze solubili presenti nel plasma del donatore. Quindi in caso di riceventi con pregresse reazioni di questo tipo, si consiglia trasfondere concentrati Eritrocitari Lavati, Piastrine deplasmate e/o trattare preventivamente il paziente con farmaci antistaminici.

❑ **Reazione da contaminazione batterica dell'unità:** shock, febbre elevata, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza renale, delirio, vomito con striature ematiche, diarrea, dolore muscolare. Si raccomanda l'esecuzione di prelievi per emocoltura ed antibiogramma che permettano una terapia antibiotica mirata verso l'agente etiologico in causa.

❑ **Trasfusion Related Lung Ingiuri (TRALI):** è una gravissima complicanza della trasfusione di PFC che ha una incidenza di 1,4-8/10.000 unità allogene trasfuse e di 4-16/10.000 pazienti trasfusi, è spesso misconosciuta, la sua incidenza è sicuramente sottostimata e mostra un trend all'incremento. E' caratterizzata da un edema polmonare non cardiogeno che insorge entro 1- 6 ore dalla trasfusione di PFC, ipossia e ipotensione in assenza di sovraccarico circolatorio. Ha una mortalità elevata 6%, ma si risolve rapidamente entro 96 ore nel 81% dei casi; nel 20%, invece, la sintomatologia permane e richiede oltre all'ossigenoterapia il ricorso alla ventilazione meccanica nel 70% dei casi. Può anche insorgere in seguito alla trasfusione di emazie concentrate, concentrati di piastrine da singola unità o da aferesi, crioprecipitato, concentrati granulocitari, immunoglobuline in vena, ma in questi casi ha una incidenza decisamente minore. Nel 1996 The British Serious Hazards Of Trasfusion riconosce la TRALI come una delle più importanti cause di morte e di morbilità associata a trasfusione. E' senz'altro una patologia la cui frequenza è sottostimata, sia per mancato riconoscimento che per omessa segnalazione. I meccanismi patogenetici ipotizzati sono diversi:

❑ Anticorpi del donatore contro antigeni leucocitari del ricevente (HLA Classe I e II, HNA: 5b, NA2, NB1, NB2)

❑ Anticorpi del ricevente contro antigeni leucocitari del donatore

❑ Anticorpi del donatore contro antigeni leucocitari di un precedente donatore

❑ Azione di frammenti cellulari (lipofosfatidilcolina) su una condizione clinica predisponente di attivazione dell'endotelio polmonare.

Quando gli anticorpi anti HLA/HNA si legano ai rispettivi antigeni leucocitari la cellula si attiva e libera fattori chemiotattici che richiamano in loco altri neutrofili. I neutrofili attivati aderiscono

all'endotelio e all'epitelio polmonare e li danneggiano, in quanto attivano il complemento e liberano sostanze vasoattive con conseguente aumento della permeabilizzazione ed edema polmonare. La secrezione di IL-1beta, TNF alfa, IL-8 amplifica le reazioni prima viste. Un'altra ipotesi patogenetica non immune della TRALI prevede l'azione di alcuni composti biologicamente attivi come lipopolisaccaridi derivati dai batteri, agenti infettivi, citochine (PAF, TNFalfa,, IL-8, GM-CSF, INFgamma). Queste sostanze che si formano in seguito a stress, politraumi, sepsi, trasfusioni multiple o massive, trapianti di CSE o organi solidi, chemioterapia, malattie cardiovascolari gravi, possono esercitare un azione di priming sui neutrofili con conseguente danno endoteliale e della membrana dei capillari polmonari a cui segue la comparsa di edema polmonare.

Criteri minimi per la diagnosi di TRALI sono:

- Distress respiratorio acuto
- Comparsa dei sintomi entro 6 ore dalla trasfusione anche se in forme atipiche la dispnea può comparire entro 48 ore
- Infiltrati polmonari bilaterali alla radiografia del torace con profilo cardiaco normale
- Assenza di segni di sovraccarico circolatorio associato a trasfusione

La diagnosi differenziale si pone con:

- edema polmonare
- Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) che compare entro poche ore dalla trasfusione presenta tachipnea, tachicardia, ipertensione e cianosi e risponde alla terapia diuretica e al supporto ventilatorio
- Edema cardiogeno dove è normale la pressione venosa centrale e la pressione polmonare media intravascolare
- ARDS (Acute Respiratory Distress Sindrome) scompenso respiratorio grave che ha una mortalità del 40% ed è caratterizzata da infiammazioni polmonari estese, alterazione del microcircolo polmonare. Può essere secondaria a shock, traumi, sepsi, inalazione di sostanze tossiche e la terapia si basa sul supporto respiratorio intensivo, ossigenoterapia e ventilazione meccanica
- Transfusion Related Dispnoea (TAD) distress acuto respiratorio associato a trasfusione dove le diagnosi di TRALY, TACO, reazioni allergiche, e contaminazione batterica siano escluse.
- Reazioni allergiche e anafilattiche che insorgono rapidamente dopo l'infusione di minimi volumi d emocomponente o emoderivato e sono caratterizzate da dispnea, broncospasmo, edema della laringe, cianosi e sibili, nausea e vomito, ipotensione, eritema, arresto respiratorio e shock
- Reazioni emolitiche acute caratterizzate da brividi, febbre, ipotensione, tachicardia e tachipnea, dolore toracico e lombare, fastidio nella sede di inserimento dell'ago, emoglobinemia ed emoglobinuria
- Contaminazione batterica dove compare febbre, ipotensione, collasso cardiocircolatorio, insufficienza respiratoria e shock

Le indagini di laboratorio mostrano dati aspecifici come emoconcentrazione, ipoalbuminemia, ipocomplementemia, drastica leucopenia, monocitopenia e specifici come presenza nel siero del donatore di anticorpi anti HLA ed HNA del ricevente è infatti utile il cross match tra il siero del donatore e i leucociti del ricevente

Vi sono condizioni cliniche associate ad una maggiore incidenza della TRALI e queste sono:

- Trasfusione massiva
- Interventi chirurgici recenti
- Infezioni in atto
- Trapianti di midollo o di organi solidi
- Terapia di induzione per neoplasie ematologiche
- Cardiochirurgia per by-pass
- Reversione TAO con PFC
- Ricovero in rianimazione

In queste situazioni cliniche è suggerito assegnare emazie leucodeplete pre-storage, prelevate da non oltre 15 giorni, fenotipo compatibili e, ove indicato, anche irradiate. E' indicato, inoltre, l'utilizzo di PFC S/D per la prevenzione della TRALI con un grado di raccomandazione 2C+, analoga indicazione e grado di raccomandazione vi è per la sua prevenzione nel trattamento aferetico della porpora trombotica trombocitopenica e della sindrome uremico-emolitica di Gasser, associate a deficit di fattore H, dove sono necessari elevati volumi di plasma.

Altre misure preventive sono:

- Esclusione dei donatori implicati in casi di TRALI
- Esclusione di donne multipare
- Screening dei donatori per alloanticorpi anti-leucociti
- Impiego dei prodotti del sangue lontano dalla scadenza
- Impiego della leucodeplezione prestorage
- Uso del PFC S/D
- Evitare le trasfusioni inappropriate
- Assegnare il plasma per uso clinico seguendo le indicazioni della Tab. B "Assegnazione del plasma per uso clinico" Salerno et al. il Ser.Tra.Genn-Febb.07

Sovraccarico circolatorio: deve essere preso in considerazione in caso di tosse, cianosi, difficoltà respiratoria, cefalea grave, edema periferico. Spesso il quadro clinico è più grave con scompenso cardiaco acuto ed edema polmonare cardiogeno.

Può essere dovuto ad un eccesso di volume infuso o ad una troppo elevata velocità di infusione ed è più frequente in pazienti con compromissione delle condizioni cardiache e polmonari e con espansione del volume plasmatico.

Si consiglia mettere il paziente in posizione seduta e se il caso lo richiede somministrare diuretici e ossigeno.

Coagulopatia: un quadro di coagulopatia da consumo può verificarsi in diverse situazioni, tra le quali la trasfusione di emazie ABO incompatibili e la trasfusione massiva.

Per trasfusione massiva si intende la trasfusione in meno di 24 ore, di una quantità di sangue pari o superiore al volume ematico totale del paziente. Altre definizioni sono:

- il reintegro del 50% del volume ematico in tre ore;
- perdita ematica di 150 ml/minuto;
- perdita di 1,5 ml di sangue per kg di peso corporeo per minuto, per oltre venti minuti;
- quando l'emorragia è così rapida e grave che la terapia di reintegro con fluidi ed emocomponenti supera i normali meccanismi compensatori dell'organismo.

Qualora non vi siano complicazioni, la sostituzione con globuli rossi (8-10 unità di concentrati eritrocitari nel soggetto adulto) e cristalloidi o colloidi di una quantità pari all'intero volume

ematico del paziente può associarsi a problemi di emostasi. Questi possono essere in parte dovuti alla diluizione dei fattori della coagulazione, ma le cause principali sono rappresentate dal danno tissutale, l'ipossia e la sepsi, responsabili del consumo di piastrine e fattori della coagulazione. In questi casi si consiglia uno stretto monitoraggio dell'emocromo e dei parametri coagulatori (PT-INR, APTT, fibrinogeno, ATII, D-Dimero) per una migliore gestione dell'eventuale terapia di tale complicanza.

❑ **Tossicità da citrato:** il citrato, utilizzato come anticoagulante, se trasfuso in grandi quantità come nel caso della trasfusione massiva può portare in un organismo già compromesso ad una situazione di alcalosi metabolica. Compare soprattutto quando vengono trasfusi rapidamente grandi volumi di Plasma Fresco Congelato, di sangue intero o di piastrine. Il citrato lega il calcio ionizzato determinando ipocalcemia con incremento dell'eccitabilità neuronica che determina formicolio, tremore e leggera confusione mentale seguiti da crampi muscolari, contrazioni fascicolati, spasmi, tetania e nausea. L'ipocalcemia deprime anche la funzionalità cardiaca causando riduzione della gittata cardiaca, bradicardia e alterazioni del ritmo. Di solito l'ipocalcemia indotta da eccesso di citrato regredisce riducendo la velocità di infusione. In altri casi si rende necessaria la terapia del ripristino del calcio che deve essere condotta facendo un attento monitoraggio della calcemia. Il calcio non deve essere mai aggiunto direttamente nei contenitori del sangue perché ne provocherebbe la coagulazione.

❑ **Ipotermia:** si verifica solo nel paziente gravemente compromesso che ha perso la capacità termoregolatoria e che viene trasfuso in maniera massiva. In questi casi si verificano aritmie ventricolari più frequenti quando il sangue viene somministrato con cateteri venosi centrali posizionati in prossimità del sistema cardiaco di conduzione possono essere prevenute preriscaldando le unità da trasfondere (le unità di emazie non devono venir routinariamente portate a temperatura ambiente prima della trasfusione tranne nel caso suddetto e comunque per il riscaldamento devono essere utilizzati dispositivi idonei)

❑ **Iperkaliemia:** le emazie concentrate riportano un progressivo danno da conservazione a livello della membrana cellulare con rilascio del potassio intracellulare (p.e. emazie irradiate). Il carico di potassio extracellulare nell'unità di emazia alla scadenza 5-7 mEq raramente determina problemi nel ricevente perché rapidamente diluito, ridistribuito tra le cellule ed escreto. Esso può causare problemi nei pazienti con insufficienza renale, nei neonati prematuri ed in quelli trasfusi massivamente come nelle ex-sanguino trasfusioni, per cui in questi casi si consiglia trasfondere unità di emazie lavate che abbiano un breve periodo di conservazione.

COMPLICANZE TARDIVE DELLA TRASFUSIONE

Si possono manifestare in un arco di tempo variabile che va da alcuni giorni a diversi anni. Sulla base del meccanismo etiopatogenetico si distinguono 2 tipi di complicanze dovute a:

Meccanismi immunologici ritardati:

- reazioni emolitiche ritardate;
- GvHD;
- porpora post-trasfusionale;
- alloimmunizzazione

Meccanismi non immunologici ritardati:

- sovraccarico marziale;
- infezioni post-trasfusionali: possibili, ma molto rare, malattie virali o da protozoi (in particolare malaria)

Reazioni trasfusionali emolitiche ritardate compaiono in genere entro 5-10 giorni e sono caratterizzate da febbre, anemia, ittero e occasionalmente emoglobinuria. Raramente sono compaiono quadri gravi e potenzialmente fatali come shock, scompenso renale acuto e CID. Di norma non richiedono alcun trattamento, ma se compare ipotensione e/o scompenso renale devono essere trattate come le forme di emolisi intravascolare acuta. Bisogna condurre le seguenti indagini di laboratorio:

-Bilirubina totale e frazionata (aumento della bilirubina indiretta)

-Test di Coombs Indiretto e se positivo titolazione e identificazione degli anticorpi irregolari. Alcune reazioni emolitiche ritardate sono dovute alla presenza di rari anticorpi, come ad esempio anticorpi anti Jk^a difficili da evidenziare nei test pre-trasfusionali. Bisogna in ottica preventiva selezionare CE compatibili privi dell'antigene corrispondente all'anticorpo in causa e compatibili col plasma del paziente.

GvHD-TA (Graft Versus Host Disease associata alla trasfusione associata)

E' una complicanza rara ma spesso fatale che interviene in particolari pazienti quali:

- pazienti immunodeficienti sottoposti a Trapianto di Midollo Osseo
- pazienti immunocompetenti trasfusi con emocomponenti provenienti da donatori compatibili con i riceventi pre gli antigeni del sistema HLA; quindi di solito provenienti da donatori consanguinei.

Nel secondo caso il ricevente non riconosce come estranei i leucociti trasfusi, mentre questi ultimi reagiscono contro i tessuti del ricevente. Per questo motivo la trasfusione di emocomponenti da donatori consanguinei non è una procedura consigliabile in condizioni ordinarie.

Compare dopo 10-12 giorni dalla trasfusione e clinicamente può essere caratterizzata da:

- febbre
- pancitopenia
- rash cutaneo con desquamazione
- diarrea
- epatite

Se non trattata è di norma fatale nel 90% dei casi soprattutto per la severa ipoplasia midollare, con la morte che sopraggiunge usualmente dopo 3-4 settimane.

La terapia di tale forma è problematica, i trattamenti con ciclosporina e/o steroidi sembrano essere inefficaci.

Poiché la GvHD-TA raramente risponde alla terapia, ne è fondamentale la prevenzione mediante l'utilizzo di emocomponenti irradiati a 2500 cGy, in quanto la semplice leucodeplezione si è dimostrata inefficace.

La Porpora post-trasfusionale e' una complicanza rara ma grave e potenzialmente fatale della trasfusione di Concentrati Eritrocitari e di Concentrati Piastrinici causata da anticorpi diretti verso antigeni piastrinici (nell'85% dei casi l'antigene HPA-1°) che coinvolgono anche le piastrine del ricevente. Si riscontra più spesso in donne pluripare.

Compare dopo 5-10 giorni dalla trasfusione con piastrinopenia acuta con conta piastrinica < a $100 \times 10^9/L$ e segni di sanguinamento.

Il paziente in genere recupera spontaneamente e il trattamento è necessario quando la conta piastrinica è < $50 \times 10^9/l$ con pericolo di sanguinamento occulto per conte < $20 \times 10^9/l$. Può essere utile:

- somministrare steroidi ad alte dosi
- immunoglobuline endovena ad alte dosi(0,4-2 g/Kg per 5 giorni)
- Plasma-exchange

Questi presidi terapeutici hanno ridotto al 10% l'alta mortalità osservata in passato in questi pazienti.

Si consiglia inoltre di:

- monitorare la conta piastrinica
- infondere CP, preferibilmente ABO compatibili con il paziente
- infondere se possibile CP privi dell'antigene piastrino-specifico verso il quale sono diretti gli anticorpi presenti nel ricevente (Preferibilmente concentrati da singolo donatore da ottenuti mediante aferesi)

la trasfusione di piastrine incompatibili è di solito inefficace. La conta piastrinica si normalizza, usualmente entro 2-4 settimane.

Ovviamente in un ottica di prevenzione utilizzare CP privi dell'antigene piastrino-specifico verso il quale sono diretti gli anticorpi presenti nel ricevente.

L'alloimmunizzazione ha una frequenza tanto più elevata quanto più forte è la capacità immunogenica degli antigeni cellulari e quanto maggiore è il numero di trasfusioni di un determinato emocomponente. Inoltre la mancata tipizzazione degli antigeni favorisce la comparsa di questa complicanza. Per quanto riguarda gli eritrociti è possibile tipizzare gli antigeni più immunogeni e quindi la possibilità di alloimmunizzazione dipende soprattutto dalla stimolazione, in seguito a ripetute trasfusioni, da parte di antigeni più deboli, normalmente non tipizzati; è un evenienza questa non molto frequente. Per quanto concerne i leucociti e le piastrine, l'omissione della tipizzazione pretrasfusionale comporta che l'alloimmunizzazione costituisca la regola soprattutto in soggetti con risposta immunitaria normale. Questo comporta come già descritto in precedenza l'insorgenza di refrattarietà alla trasfusione piastrinica e inoltre può la presenza di anticorpi contro antigeni del sistema HLA può compromettere la buona riuscita di trapianti di Cellule Staminali Ematopoietiche o di organi solidi.

La trasmissione di agenti infettivi con la trasfusione di emocomponenti ha un rischio altamente ridotto, grazie all'uso di criteri di selezione del donatore di sangue molto restrittivi e all'introduzione di più sensibili metodiche di identificazione di agenti infettivi nel sangue donato. Per questo motivo, nonostante l'elenco di agenti infettivi virali, batterici, micotici e protozoi trasmissibili con le trasfusioni di emocomponenti, venga continuamente ampliato, le metodiche di rilevamento ed i criteri di sicurezza attualmente utilizzati secondo le normative vigenti, hanno permesso di far sì che la contrazione di una malattia infettiva con la trasfusione sia una delle complicanze più rare della stessa.

Bibliografia essenziale

1. "Blood Transfusion Therapy" (American Association of Blood Banks) 4th Edition
2. G.L. Molaro "Il prelievo di sangue e la terapia infusioneale" Ed. SIMTI 1997
3. F. Biffoni, M.T. Illeni, G.L. Molaro "Piastrinopenie e Piastrinopatie Diagnostica e Clinica" Edizioni SIMTI 1998
4. Enzo Fagiolo, Caterina Toriani Terenzi "Gli emocomponenti per uso Trasfusionale" 2004
5. F. Biffoni, M.T. Illeni, G.L. Molaro "Piastrinopenie e Piastrinopatie Diagnostica e Clinica" Edizioni SIMTI 1998
6. Raccomandazioni per la gestione della MEN Ediz.SIMTI 2006
7. British Committee for Standards in Haematology. "Guidelines for Policies on alternatives to allogenic Blood Transfusion" 2006.Disponibile all'indirizzo web: http://www.beshguidelines.com/pdf/Predeposi_310806.pdf.
8. Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in ematologia Ediz.SIMTI 2006
9. G. Grazzini, G. Alfano, G. Gandini, G. Garozzo, I. Manichini, I.Tomasini "Standard di Medicina Trasfusionale" Edizioni SIMTI 2007
10. Sindromi Mielodisplastiche dalla teoria alla pratica clinica" 2008
11. "Il Sangue guida alla preparazione uso e garanzia degli emocomponenti" Edizioni SAPERE 2000. 2008
12. G. Liumbruno, F. Bernardello, A.Lattanzio, P.Piccoli, G. Rossetti "Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati" Edizioni SIMTI 200
13. G. Liumbruno, F. Bernardello, A.Lattanzio, P.Piccoli, G. Rossetti "Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria" Edizioni SIMTI 2010
14. American Association of Blood Banks "Technical Manual" 15° Ediz.

Principali Riferimenti legislativi

1. D.L. Ministero della Sanità 1 settembre 1995
2. Legge n°219/2005 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati"
3. D.L. 3 marzo 2005 "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti"
4. D.L. 3 marzo 2005 "Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue ed emocomponenti"
5. D.L. 9 novembre 2007 n° 207 "Attuazione della direttiva 2005/61/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi.
6. D.L. 9 novembre 2007, n° 208 "Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità dei servizi trasfusionali"
7. D.L. 20 dicembre 2007 n°261 Raccomandazione n. 5 marzo 2008 per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO
8. Piano Regionale Sangue e Plasma della Regione Autonoma della Sardegna per il triennio 2008-2010



Modulo di consenso informato da personalizzare a cura dei Responsabili dei Servizi sanitari/Unità Operative

Il/La Sig./Sig.ra ¹ _____ Nato/a _____ (prov/stato estero _____),
il ___/___/___

Residente a _____ (prov/stato estero _____),

Via/le- P.za- Loc. _____, n° _____, Pal/int _____

Codice fiscale ² _____ telefono casa _____ Cell _____
recapito telefonico di un familiare/altro _____

Affetto da:

a) Patologie già accertate/Sintomi accusati.

Deve essere descritta con chiarezza la malattia del paziente, Qualora non sia ancora stata accertata alcuna patologia, specificare quali sono i sintomi accusati e perchè si rende necessario/opportuno procedere a trattamento terapeutico trasfusionale o terapia con emocomponenti, anche ripetuta per un periodo di tempo prolungato. Specificare le conseguenze che possono derivare dal rifiuto della trasfusione (vedi indicazioni alla trasfusione di E.C. da pag.13). Riportare eventuali allergie del paziente ed eventuali reazioni post-trasfusionali in precedenti trasfusioni (vedi pag.30).

b) Alternative terapeutiche in relazione alla patologia o ai sintomi accusati dal paziente.

Indicare le possibili alternative terapeutiche. Occorre chiarire (sommariamente) per ciascuna di esse: in che cosa consiste, quali sono i rischi - indicati come eccezionali o possibili - i vantaggi e gli eventuali effetti indesiderati. (le eventuali alternative alla terapia trasfusionale omologa sono diverse (Es. Donazione autologa di sangue, emodiluizione, recupero intra e post-peratorio(Vedi pag.16) terapie sostitutive Ferro, folati, vit. B12, Eritropoietina, ecc.)

c) Trattamento medico/chirurgico che verrà effettuato.

Indicare l'intervento/esame che si ritiene opportuno o necessario eseguire, chiarendo le motivazioni che inducono a preferirlo rispetto ad altri. E necessario specificare l'effettiva portata dell'intervento, le difficoltà ad esso legate, le possibilità e probabilità dei risultati conseguibili (in particolare se possa essere risolutivo o meno), i prevedibili vantaggi e i rischi connessi.

d) Terapia da effettuare prima del trattamento medico/chirurgico.

¹ **Si ricorda di scrivere**

- CON PENNA AD INCHIOSTRO NERO
- IN STAMPATELLO
- IL COGNOME/I, NOME/I PER ESTESO SENZA INIZIALI PUNTATE

² **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

Descrivere le cure (anche farmacologiche) a cui il paziente dovrà sottoporsi prima dell'intervento/esame, indicandone i benefici e gli effetti indesiderati Specificare gli eventuali accorgimenti da adottare in attesa dell'intervento/esame

e) Modalità dell'intervento/esame.

Indicare quali operazioni verranno eseguite. Se si tratta di intervento da effettuare in anestesia, specificare il tipo di anestesia che verrà praticata (locale, totale, etc.) e i rischi connessi.

f) Qualora nel corso del trattamento medico/chirurgico possano verificarsi circostanze tali da rendere opportuno procedere ad un ulteriore e diverso intervento

Indicare quale esso sia, i rischi connessi e gli effetti indesiderati.

g) Complicanze.

Indicare le eventuali complicanze che possono manifestarsi durante il trattamento, specificando se eccezionali, possibili o probabili (in relazione anche alle caratteristiche del singolo paziente). Descrivere quali interventi sarà necessario eseguire in caso di complicazioni, i rischi e gli effetti indesiderati. La trasfusione di sangue o emoderivati può comportare i seguenti rischi quali: Reazioni al prodotto trasfuso (globuli rossi, plasma, piastrine) le reazioni più frequenti (1-2%) sono le più lievi (febbre, brivido, orticaria, arrossamento cutaneo con o senza bolle, prurito). Complicanze più gravi sono possibili ma molto più rare (rottura di globuli rossi (emolisi), trasmissioni di infezioni batteriche il rischio è 1/25000 nel caso di trasfusioni piastriniche e dieci volte più basso in caso di trasfusione di globuli rossi, trasmissioni di infezioni virali (compreso il Virus HIV e i Virus dell'epatite B e C il cui rischio è oggi molto basso (0,0001%), trasmissioni di infezione malarica rischio molto basso. Raramente possono verificarsi reazioni allergiche più gravi (shock, asma). In seguito a trasfusioni, si possono formare anticorpi che possono causare reazioni in trasfusioni successive oppure, per le donne, complicazioni in gravidanze successive. Le trasfusioni ripetute nel corso di mesi o di anni, determinano accumulo di ferro che può danneggiare gli organi colpiti. La trasfusione di grandi quantità di sangue in breve tempo (Trasfusione massiva) può causare alterazioni della coagulazione con pericolo di emorragia. La trasfusione può, in rari casi, produrre un'irritazione delle vene.

h) Effetti indesiderati che possono manifestarsi dopo il trattamento medico/chirurgico.

Indicare gli eventuali dolori e fastidi che possono manifestarsi a seguito del trattamento eseguito, spiegando quale sarà il corso della degenza. Specificare se a seguito dell'intervento rimarranno segni visibili (ad esempio cicatrici, alterazioni del profilo anatomico di un distretto anatomico).

i) Terapia da effettuare dopo il trattamento medico/chirurgico.

Indicare quali cure (anche farmacologiche) verranno effettuate dopo l'intervento e i relativi vantaggi e fastidi. Specificare quali accorgimenti si dovranno adottare.

l) che tutte le indagini prescritte dalla legge sono state eseguite sul sangue del donatore per rendere la terapia trasfusionale la più sicura possibile e che i medici curanti praticeranno questa terapia solo in caso di precise indicazioni e di assoluta necessità.

m) che le indagini di cui al punto precedente (anti-HCV, anti-HIV, HbsAg, TPHA, NAT per HCV, HIV, HBV, ALT, Test di Coombs diretto e Indiretto) potrebbero essere eseguite anche Sul paziente, a suo stesso vantaggio.

n) indicare qualsiasi altra informazione che si ritenga utile o che, riferita al singolo paziente possa rendere evidente che il paziente è stato correttamente trattato ed informato

Il/La Sig./Sig.ra ³ _____ Nato/a _____ (prov/stato estero _____),
il ___/___/___
Residente a _____ (prov/stato estero _____),
Via/le-P.za-Loc. _____, n° _____, Pal/int _____
Codice fiscale ⁴ _____ telefono casa _____
Cell. _____ recapito telefonico di un familiare/altro _____

DICHIARA

- di essere pienamente cosciente nel pieno delle proprie facoltà intellettive;
- di aver letto attentamente il presente documento;
- che il medico procedente ha provveduto a fornire le spiegazioni richieste e utili per la piena comprensione di quanto in esso riportato;
- di averne pertanto compreso interamente il contenuto;
- di autorizzare il medico procedente/equipe del reparto/U.O. di _____ ⁵ ad effettuare il trattamento medico/chirurgico sopra descritto;
- di autorizzare fin da ora gli eventuali interventi di cui al punto f).

DATA _____ ORA ⁶ _____

Cognome e nome del Medico ⁷ che ha richiesto la sottoscrizione del consenso informato sanitario

Firma _____

Cognome e nome ⁸ del PAZIENTE a cui si richiede la sottoscrizione del consenso informato sanitario _____

Firma _____

³ **Si ricorda di scrivere**

- CON PENNA AD INCHIOSTRO NERO
- IN STAMPATELLO
- IL COGNOME/I, NOME/I PER ESTESO SENZA INIZIALI PUNTATE

⁴ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

⁵ **Indicare sempre** il reparto/Unità operativa in cui sarà effettuato il trattamento

⁶ orario da esprimersi dalle ore 00.00 alle 24.00

⁷ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

⁸ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

ATTENZIONE

1) In caso di impossibilità o di difficoltà di lettura, il documento dovrà essere letto al paziente alla presenza di un testimone e sottoscritto da entrambi. In questo caso la dichiarazione sarà la seguente:

Il/La Sig./Sig.ra ⁹ _____ Nato/a _____ (prov/stato estero _____),

il ___/___/___

Residente a _____ (prov/stato estero _____),

Via/le - P.za - Loc. _____, n° _____, Pal/int _____

Codice fiscale ⁹- _____ telefono casa _____ Cell. _____

recapito telefonico di un familiare/altro _____

DICHIARA

- di essere pienamente cosciente nel pieno delle proprie facoltà intellettive;
- che il presente documento gli è stato letto alla presenza di un testimone,
- che il medico procedente ha provveduto a fornire le spiegazioni richieste e utili per la piena comprensione di quanto in esso riportato;
- di averne pertanto compreso interamente il contenuto;
- di autorizzare il medico procedente ad effettuare il trattamento medico/chirurgico sopra descritto;
- di autorizzare fin da ora gli eventuali interventi di cui al punto f).

DATA _____ ORA ¹⁰ _____

Cognome e nome del Medico ¹¹ che ha richiesto la sottoscrizione del consenso informato sanitario _____

Firma _____

Cognome e nome ¹² del PAZIENTE a cui si richiede la sottoscrizione del consenso informato sanitario _____

Firma _____

⁹ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

¹⁰ orario da esprimersi dalle ore 00.00 alle 24.00

¹¹ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

¹² **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

Il sottoscritto Sig./Sig.a ¹³ _____ Nato/a _____ (Prov/stato estero _____),
il ____ / ____ / ____

Residente a _____ (prov/stato estero _____),

Via/le- P.za- Loc. _____, n° _____, Pal/int _____

Codice fiscale ¹⁴ _____ telefono casa _____ Cell. _____

Doc. di Identità n° _____, rilasciato da: _____

di _____ il ____ / ____ / ____

DICHIARA

che il presente documento **è stato letto** al Sig./Sig.ra _____

in sua presenza e che lo/a stesso/a paziente l'ha sottoscritto

DATA _____ ORA ¹⁵ _____

Cognome e nome del **Testimone**¹⁶ che ha presenziato alla lettura e alla sottoscrizione del
consenso informato sanitario _____

Firma _____

¹³ **Si ricorda di scrivere**

- CON PENNA AD INCHIOSTRO NERO
- IN STAMPATELLO
- IL COGNOME/I, NOME/I PER ESTESO SENZA INIZIALI PUNTATE

¹⁴ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

¹⁵ orario da esprimersi dalle ore 00.00 alle 24.00

¹⁶ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

2) Nel caso di impedimento fisico che renda impossibile la sottoscrizione da parte del paziente il documento dovrà essere letto alla presenza di un testimone il quale, sotto la sua responsabilità, dichiarerà che il paziente ha prestato il consenso al trattamento

Il sottoscritto Sig./Sig.a ¹⁷ _____ Nato/a _____ (prov/stato estero _____),
il ___/___/___

Residente a _____ (prov/stato estero _____),

Via/le- P.za- Loc. _____, n° _____, Pal/int _____

Codice fiscale ¹⁸ _____ telefono casa _____ Cell. _____

Doc. di Identità n° _____, rilasciato da: _____

di _____ il ___/___/___

DICHIARA

- che il presente documento stato letto al Sig./Sig in sua presenza;
- che il medico procedente ha provveduto a fornire le spiegazioni richieste e utili per la piena comprensione di quanto in esso riportato;
- che il Sig/Sig.ra ha autorizzato il medico procedente ad effettuare il trattamento sopra descritto;
- che il Sig./Sig.ra ha autorizzato fin da ora gli eventuali interventi di cui al punto f).

DATA _____ ORA ¹⁹ _____

Cognome e nome del **Medico**²⁰ che ha richiesto la sottoscrizione del consenso informato sanitario _____

Firma _____

Cognome e nome del **Testimone**²¹ che ha presenziato alla lettura del consenso informato sanitario _____

Firma _____

¹⁷ **Si ricorda di scrivere**

- CON PENNA AD INCHIOSTRO NERO
- IN STAMPATELLO
- IL COGNOME/I, NOME/I PER ESTESO SENZA INIZIALI PUNTATE

¹⁸ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

¹⁹ orario da esprimersi dalle ore 00.00 alle 24.00

²⁰ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

²¹ **Si ricorda di scrivere**

- IN STAMPATELLO

NOTA BENE

*** Nei caso in cui il paziente si trovi in stato di momentanea incoscienza e fuori dai casi di ricorrenza dello stato di necessità, il medico dovrà attendere che egli riprenda coscienza per chiedere il consenso al trattamento. Non è corretto chiedere il consenso ai familiari, poiché si tratta di un atto personale.**

**** Nel caso di paziente minore d'età o in stato di incapacità legale (interdetto o inabilitato) e salvo la ricorrenza dello stato di necessità, il consenso dovrà essere prestato dal genitore esercente la potestà genitoriale o dall'Autorità Tutoria.**

***** Nel caso in cui il paziente non sia interdetto né inabilitato e tuttavia si trovi in stato di incapacità naturale (non in grado di intendere e di volere) -salvo la ricorrenza dello stato di necessità- il consenso all'intervento/esame dovrà essere prestato da un curatore appositamente nominato dal Tribunale competente.**

55P.O. " S.Martino " Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Responsabile incaricato: Dott.ssa B.Pirastu
Tel. 0783 317235 – 317272 Fax 0783 317272
RICHIESTA / ASSEGNAZIONE EMOCOMPONENTI

REPARTO _____

DATI DEL PAZIENTE (In stampatello)

Cognome _____ Nome _____ nato li _____

Diagnosi _____

Indicazioni per la trasfusione _____

Il paziente è stato precedentemente trasfuso ? SI NO NON SO

Ha avuto reazioni in precedenti trasfusioni ? SI NO NON SO

Se donne: ha avuto gravidanze ? SI NO NON SO

Ha avuto figli con mal.emolitica del neonato ? SI NO NON SO

Allegasi provette con campione sangue del ricevente SI NO NON SO

Motivo del mancato invio delle provette con campione di sangue del ricevente:

Emogruppo paziente _____ Rh _____

Richiesta per N° _____ Unità di Emazie Autologhe Emazie Concentrate Emazie Filtrate

Plasma Fresco Congelato Concentrato di Piastrine

Grado di Urgenza : Urgente - Valore Hb: _____ Valore Hct: _____

Urgentissima (Necessità di sangue anche senza esami sierologici, per imminente pericolo di vita)

Non Urgente : (Data e ora scelti per la trasfusione)

Richiesta inviata il _____ ore _____ Firma leggibile Medico richiedente

Richiesta pervenuta il _____ ore _____

Firma _____

RISERVATO AL SERVIZIO DI MEDICINA TRASFUSIONALE

ASSEGNAZIONE: Emazie Autologhe Emazie Conc. Emazie Filtrate plasma F.C. Conc.Piastrinico

Unità N° _____ Emogruppo _____

Compatibilità N° _____ del _____

Data _____

Firma _____

Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ
DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI
DI
ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA
UFFICIO III

RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA REAZIONE TRASFUSIONALE DA INCOMPATIBILITÀ AB0

**La reazione trasfusionale da incompatibilità AB0 può rappresentare
un evento avverso drammatico ed è sempre dovuta ad errore**

La reazione trasfusionale AB0 rappresenta un importante evento sentinella (1) che può e deve essere prevenuto. Attualmente, nel nostro paese, alcuni ospedali hanno già attivato misure preventive per contrastare l'occorrenza di tale evento: con la presente raccomandazione si intende fornire uno strumento operativo a supporto degli operatori da implementare in tutte le strutture sanitarie del nostro paese.

Raccomandazione n. 5, Marzo 2008

La versione attuale del presente documento è stata condivisa dal Ministero della Salute e dal Coordinamento delle Regioni e Province Autonome per la Sicurezza dei pazienti..2

INDICE

1. Premessa.....	3
2. Obiettivo.....	4
3. Ambiti di applicazione	4
4. Azioni.....	5
5. Nuove tecnologie per ridurre il rischio di errore trasfusionale	7
6. Implementazione della Raccomandazione nelle strutture sanitarie	7
8. Aggiornamento della Raccomandazione	8
9. Bibliografia	9

1. Premessa

Dai sistemi di emovigilanza attivi in alcuni paesi emerge che le reazioni avverse dovute ad errori trasfusionali rappresentano circa il 70% di tutti gli eventi avversi e, tra queste, circa il 20% sono reazioni trasfusionali da incompatibilità AB0 (2).

L'assenza o la mancata applicazione di procedure specifiche rappresenta un importante fattore di rischio che può determinare il verificarsi dell'evento durante una delle diverse fasi del processo trasfusionale, dal prelievo del campione per la determinazione del gruppo sanguigno del ricevente fino alla trasfusione degli emocomponenti.

- 1 Prelievo del campione per la determinazione del gruppo sanguigno
- 2 Richiesta emocomponenti che accompagna il campione
- 3 Accettazione,registrazione,erogazione,presso Struttura Trasfusionale
- 4 Trasfusione presso reparti, sala operatoria, terapia intensiva.

Peraltro, tale processo appare potenzialmente esposto a tutti i fattori che determinano un incremento del rischio di occorrenza di eventi avversi (es. scarso supporto informatico, situazioni di emergenza,carenza di specifica formazione, mancanza del consenso informato, mancanza di una procedura per la corretta identificazione del paziente da trasfondere) (3).

La reazione da incompatibilità AB0 può determinare un ampio spettro di esiti clinici che variano dalla asintomaticità (12,8%), alla sintomatologia lieve (59,6%), al pericolo di vita immediato (21,3%), fino al decesso (6,4%) (4).

Il Sistema di emovigilanza in Italia

In Italia, secondo la normativa vigente, è attivato il Sistema di emovigilanza avente la finalità di raccogliere ed elaborare le informazioni riguardanti gli eventi avversi trasfusionali..

2.Obiettivo

Ridurre le reazioni trasfusionali da incompatibilità AB0.

3. Ambiti di applicazione

A CHI. Tutti gli operatori sanitari coinvolti nelle varie fasi del processo trasfusionale

DOVE. In tutte le strutture sanitarie

PER CHI. Tutti i pazienti che necessitano di trasfusione.

4. Azioni

Una dettagliata valutazione di tutte le tappe del processo trasfusionale dovrebbe portare all'identificazione del problema specifico, alla messa in atto di misure correttive e, quindi, ad un miglioramento del sistema e ad una più elevata sicurezza trasfusionale.

Di seguito vengono indicate le azioni che le strutture sanitarie devono mettere in atto per prevenire gli errori trasfusionali.

4.1 Prelievo di campioni di sangue per la determinazione del gruppo sanguigno

Per evitare che il campione venga prelevato alla persona sbagliata o che si verifichi un'errata identificazione del campione:

- deve essere predisposta ed applicata una specifica procedura aziendale per la corretta identificazione del paziente;
- l'operatore che effettua il prelievo deve riportare in modo chiaro e completo sulle provette contenenti i campioni di sangue: reparto d'appartenenza, cognome e nome del paziente, data di nascita del paziente, data del prelievo;
- l'operatore che effettua il prelievo deve apporre la propria firma sulla provetta, preferibilmente al letto del paziente.

4.2 Richiesta di emocomponenti

Per evitare errori, il modulo della richiesta, che accompagna il campione di sangue del paziente e sulla quale deve essere apposta la firma da parte del medico richiedente, deve riportare in modo chiaro e leggibile almeno le seguenti informazioni:

- reparto, cognome, nome e data di nascita del paziente;
- emocomponente/i richiesto/i ed eventuali trattamenti;
- diagnosi e motivazione della richiesta;
- data della richiesta;

4.3 Nelle Strutture Trasfusionali (ST)

Per evitare errori dovuti a scambio di campioni e di registrazione o l'erogazione di unità bagliate, devono essere seguite tutte le indicazioni previste dalla normativa vigente (6), nonché dalle procedure aziendali; inoltre deve essere posta particolare attenzione alle seguenti indicazioni:

- al momento dell'accettazione, verificare la corrispondenza tra cognome, nome e data di nascita del paziente riportati sulla richiesta e quelli riportati sull'etichetta dei campioni di sangue;
- garantire la disponibilità dei risultati di due determinazioni del gruppo sanguigno del paziente eseguite su due campioni prelevati in tempi diversi, per tutte le richieste non urgenti e ove le condizioni cliniche del paziente lo consentano (7);
- verificare la corrispondenza tra richiesta e registrazioni (dati anagrafici del paziente, gruppo sanguigno, prove di compatibilità pre-trasfusionali, codici identificativi e gruppo sanguigno delle unità di emocomponenti da assegnare);
- preliminarmente alla consegna delle unità, verificare la corrispondenza tra richiesta, dati anagrafici del paziente ed unità assegnate provviste di etichette conformi alle disposizioni normative vigenti (7).

4.4 Nei reparti, in sala operatoria e in terapia intensiva

Per evitare che il sangue sia trasfuso alla persona sbagliata o che sia trasfuso sangue non compatibile con quello del paziente da trasfondere verificare sempre che:

- cognome e nome del paziente riportati sulla unità di emocomponente corrispondano all'identità del paziente da trasfondere, come da cartella clinica, consenso informato e richiesta;
- il gruppo sanguigno del ricevente, come riportato nella documentazione rilasciata dalla ST, sia compatibile con il gruppo sanguigno indicato sull'etichetta dell'emocomponente da trasfondere. Laddove le condizioni del paziente lo consentano, è opportuno chiedere al paziente il nome ed il cognome immediatamente prima di effettuare la trasfusione. Particolare attenzione va sempre posta nella gestione della persona assistita in condizioni di urgenza ed emergenza. Inoltre, ai fini della tracciabilità della trasfusione (6):
- l'operatore che esegue la trasfusione deve sempre registrare nella cartella clinica l'avvenuta trasfusione con l'indicazione della presenza o assenza di reazioni avverse, apponendo la propria firma;
- notificare l'avvenuta trasfusione alla ST, attraverso la specifica modulistica;
- segnalare alla ST ogni eventuale evento avverso.

5. Nuove tecnologie per ridurre il rischio di errore trasfusionale

L'implementazione di sistemi di sicurezza, quali sistemi "bar-code" basati sull'utilizzo di braccialetti identificativi, moduli di richiesta, provette ed etichette dotati di un codice identificativo univoco per ogni paziente o sistemi di identificazione a radio-frequenza (transponder o RFID), possono aiutare ad intercettare errori commessi al momento del prelievo dei campioni o al letto del paziente al momento dell'inizio della trasfusione (7).

6. Implementazione della Raccomandazione nelle strutture sanitarie

La Direzione aziendale, con il supporto del Comitato per il buon uso del sangue (8), sulla base delle indicazioni fornite dalla presente raccomandazione, deve predisporre ed implementare una

procedura standardizzata per prevenire il verificarsi di errori trasfusionali.

6.1 Monitoraggio dell'implementazione della Raccomandazione

E' opportuno che le Direzioni aziendali, tramite opportune procedure standardizzate, effettuino il monitoraggio dell'effettiva adozione della presente raccomandazione.

6.2 Attivazione del protocollo di monitoraggio degli eventi sentinella

L'Azienda deve favorire la segnalazione degli eventi sentinella tramite specifiche procedure aziendali.

L'evento sentinella "Reazione trasfusionale da incompatibilità AB0" deve essere segnalato secondo il protocollo di monitoraggio degli eventi sentinella del Ministero della Salute (1)..8

7. Formazione

E' importante che il piano di formazione aziendale preveda un training specifico per tutti gli operatori coinvolti nelle varie fasi del processo trasfusionale anche con il contributo di esperti trasfusionisti.

8. Aggiornamento della Raccomandazione

La presente raccomandazione sarà oggetto di revisione con cadenza annuale e sarà aggiornata in base alle evidenze emerse ed ai risultati della sua applicazione nella pratica clinica.

Suggerimenti per il miglioramento dell'efficacia della Raccomandazione

Al fine di migliorare la Raccomandazione nella pratica clinica, le Strutture sanitarie sono invitate a fornire suggerimenti e commenti rispondendo alle domande del questionario accluso "Insieme per migliorare la prevenzione degli eventi sentinella".

9. Bibliografia

1. Ministero della Salute,

<http://www.ministerosalute.it/programmazione/qualita/sezQualita.jsp?id=107&label=ris>

2. Stainsby D, Cohen H, Jones H, Knowles S, Milkins C, et al. Serious Hazards of Transfusion-Annual Report 2004. Novembre 2005.

www.shotuk.org/SHOTREPORT2004.pdf

3. Sentinel event alert: Blood transfusion errors.

[Http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea_10.htm](http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea_10.htm)

4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Rapporto di attività Emovigilanza 2003 (12/07/06). <http://agmed.sante.gouv.fr/html/5/indrap.htm>

5. Direttiva n. 98/2002 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003, Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 33/30 dell'08/02/2003

http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_622_allegato.pdf

6. Decreto Ministero della Salute 3 marzo 2003. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti . Gazzetta Ufficiale n. 85, 13 aprile 2005.

7. Agenzia Sanitaria Regionale Emilia Romagna: Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Dossier 122 – 2006, http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm

8. Decreto Ministeriale 1° settembre 1995. Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri. *Gazzetta Ufficiale* n. 240, 13 ottobre 1995..10

La presente Raccomandazione è stata predisposta dall'Ufficio III "Qualità delle attività e dei servizi" (Alessandro Ghirardini, Roberta Andrioli, Rosetta Cardone, Susanna Ciampalini, Angela De Feo, Giorgio Leomporra, Carmela Matera, Giuseppe Murolo, Claudio Seraschi) del Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema e dal Reparto Metodologie trasfusionali (Hamisa Jane Hassan, Adele Giampaolo) del Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare, Istituto Superiore di

Sanità e si è avvalsa del supporto tecnico del Gruppo di lavoro per la sicurezza dei pazienti. La raccomandazione è stata quindi sottoposta ad un processo di consultazione aperta con esperti delle seguenti Società Scientifiche, Ordini e Collegi Professionali, che si ringraziano per la collaborazione fornita.

- . Federazione Italiana delle Aziende Sanitarie e Ospedaliere (FIASO)
- . Federazione Nazionale Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNMOCeO)
- . Federazione Nazionale Collegi Infermieri Professionali Assistenti Sanitari e Vigilatrici di Infanzia (IPASVI)
- . Joint Commission International (JCI)
- . Società Italiana per la Qualità dell'Assistenza Sanitaria (SIQuAS-VRQ)
- . Società Italiana di medicina d'emergenza-urgenza (SIMEU)
- . Società Italiana di Psicoterapia Funzionale (SIF)

La Raccomandazione è stata ulteriormente rivisitata e condivisa dall'Ufficio III - Qualità delle attività e dei servizi (Alessandro Ghirardini, Roberta Andrioli Stagno, Rosetta Cardone, Guerino Carnevale, Susanna Ciampalini, Angela De Feo, Daniela Furlan, Giorgio Leomporra, Carmela Matera, Gaia Mirandola, Maria Concetta Patisso, Giuseppe Murolo, Claudio Seraschi) della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema e dal Coordinamento delle Regioni e Province Autonome per la Sicurezza dei pazienti.