

Regolamento

Indicazioni all'uso degli emocomponenti e degli emoderivati

ed. 6 rev. 00
20 maggio 2024☐ originale☒ copia controllata informatica☐ copia controllata cartacea _____ N. _____☐ copia non controllata _____ distribuzione interna a cura del RQ☐ bozza

Il presente regolamento è stato predisposto per definire i criteri appropriatezza nella prescrizione della trasfusione di globuli rossi. L'utilizzo del sangue non è esente da rischi. L'utilizzo appropriato è, quindi, un dovere etico verso quanti hanno donato il loro sangue ed una responsabilità clinica verso i pazienti che hanno il diritto di ricevere un'emotrasfusione solo se il beneficio è superiore ai possibili rischi. L'obiettivo è di contestualizzare le raccomandazioni sul buon uso del sangue, degli emocomponenti e degli emoderivati e contribuire al miglioramento della pratica clinica quotidiana, attraverso l'adozione di criteri e modalità dell'utilizzo della risorsa "sangue" secondo criteri di appropriatezza basati sulle migliori evidenze oggi disponibili.

Redazione

Dorina B. M. Cultrera, Dirigente Medico U.O.C. Ematologia P.O. G. Rodolico, **Gaetano Lombardo**, Dirigente Medico U.O.C. MCAU P.O. G. Rodolico, **Piera Samperi**, Dirigente Medico U.O.C. Oncoematologia Pediatrica P.O. P.O. G. Rodolico, **Alessandra Lapiana**, Infermiere U.O.C. Oncoematologia Pediatrica P.O. P.O. G. Rodolico, **Luigi Coppola**, Coordinatore U.O.C. Oncoematologia Pediatrica P.O. P.O. G. Rodolico, **Simona Tomaselli**, Infermiere U.O.C. Malattie Infettive P.O. San Marco, **Giuseppa Attanasio**, Coordinatore U.O.C. Chirurgia Vascolare P.O. San Marco, **Carolina Circognini**, Infermiere U.O.S.D. Nefrologia e Dialisi P.O. San Marco, **Maria Grazia Rapisarda**, Coordinatore U.O.C. Ostetricia e Ginecologia P.O. San Marco, **Giovanni Meli**, Dirigente Medico U.O.S.D. Pronto Soccorso P.O. San Marco, **Uros Markovic**, Dirigente Medico U.O.C. Ematologia e TMO P.O. G. Rodolico, **Maria Rita Badagliacca**, Direttore U.O.C. Farmacia P.O. San Marco, **Maria Antonietta Cutuli**, Farmacista U.O.C. Farmacia P.O. San Marco, **Gabriella Patanè**, Coordinatore, U.O. per la Qualità e Rischio Clinico, **Marco Torrisi**, Dirigente Medico U.O. per la Qualità e Rischio Clinico

Verifica**Vincenzo Parrinello**,

Responsabile U.O. per la Qualità e Rischio Clinico

Approvazione

Antonio Lazzara, Direttore Sanitario, **Sebastiano Costanzo**, Direttore U.O.C. SIMT, **Laura Terranova**, Direttore Farmacia P.O. G. Rodolico, **Vincenzo Parrinello**, Responsabile U.O. per la Qualità e Rischio Clinico, **Dorina B. M. Cultrera**, Dirigente medico U.O.C. Ematologia P.O. G. Rodolico, **Rosamaria Rosso**, Responsabile U.O. Talassemia ed Emoglobinopatie, **Gaetano Lombardo**, Dirigente Medico U.O.C. MCAU P.O. Rodolico, **Andrea Di Cataldo**, Dirigente medico U.O.C. Ematologia ed Oncologia Pediatrica P.O. G. Rodolico, **Angelo G. Giuffrida**, Dirigente medico U.O.C. Cardiocirurgia P.O. G. Rodolico, **Vito Pavone**, Dirigente medico U.O.C. Clinica Ortopedica P.O. G. Rodolico, **Sabrina Rubino**, P.O. "S. Marta e S. Venera" Acireale, **Giuseppe Covato**, Istituto Oncologico del Mediterraneo, **Alfio Castro**, Coordinatore Anestesia e Rianimazione I.P.O. G. Rodolico, **Antonella Mariani**, Coordinatore Sala Parto e P.S. Ostetrico P.O. San Marco, **Rita Vasta**, Rappresentante associazioni donatori, **Angela Passafiume**, Rappresentante associazioni pazienti.

Ratifica**Antonio Lazzara**, Direttore Sanitario

La presente procedura è la riedizione della versione ed. 5 rev. 00 del 13 ottobre 2017, sottoposta a revisione triennale per l'adeguamento ai requisiti previsti dal DA n. 20 del 9/01/2024.

U.O. per la Qualità e
Rischio Clinico
Via S. Sofia 78 95124
Catania

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "G. Rodolico – San Marco" Catania



Il presente documento costituisce una copia controllata informatica solo se acquisito dal sito www.policlinicorodolicosanmarco.it. Ne è consentita la stampa solo ad uso personale. Il supporto cartaceo non costituisce copia controllata.

PREMESSA

Il presente regolamento è stato predisposto al fine di soddisfare il punto 8.1 della norma UNI EN ISO 9001:2015 “Pianificazione della realizzazione *di una prestazione*”, che richiede che l’organizzazione debba pianificare e sviluppare i processi richiesti per la realizzazione *della prestazione*. La pianificazione della realizzazione *della prestazione* deve essere coerente con i requisiti degli altri processi del sistema di gestione per la qualità.

Nel pianificare la realizzazione *delle prestazioni*, l’organizzazione deve definire, quando appropriato:

- a) gli obiettivi per la qualità ed i requisiti relativi *alla prestazione*,
- b) l’esigenza di stabilire i processi e la documentazione e di fornire risorse specifiche per *la prestazione*,
- c) le richieste attività di verifica, validazione, monitoraggio, ispezione e prove specifiche per *la prestazione* ed i relativi criteri di accettazione,
- d) le registrazioni necessarie a fornire evidenza che i processi realizzativi e *le prestazioni* risultanti soddisfino i requisiti.”

Inoltre, il presente regolamento è stato predisposto al fine di aderire agli standard JCI Ed. 7:

- AOP.5.11 “Uno o più professionisti qualificati sono responsabili dei servizi di emoteca e/o di medicina trasfusionale e garantiscono la conformità di tali servizi a leggi, normative e standard riconosciuti della pratica clinica”;
- COP.3.4 “Linee guida cliniche e procedure sono definite e implementate per la manipolazione, l’utilizzo e la somministrazione di sangue ed emocomponenti.”

Il regolamento “*Indicazioni all’uso degli emocomponenti e degli emoderivati*” è stato redatto attraverso un processo collaborativo che ha coinvolto un gruppo di lavoro multidisciplinare, approvato dal Comitato Buon Uso del Sangue e ratificato dal Direttore Sanitario.

I documenti del Sistema di Gestione per la Qualità sono stati elaborati cercando di tenere conto dei punti vista di tutte le parti interessate e di conciliare ogni aspetto controverso, per rappresentare il reale stato dell’arte della materia ed il necessario grado di consenso.

I documenti del Sistema di Gestione per la Qualità sono riesaminati, quando necessario, e comunque entro tre anni dalla data di emissione, e distribuiti in forma controllata in nuove edizioni o revisioni.

Chiunque ritenesse, a seguito dell’applicazione della presente procedura, di poter fornire suggerimenti per il suo miglioramento o per un suo adeguamento allo stato dell’arte in evoluzione è pregato di inviare i propri contributi all’U.O. per la Qualità e Rischio Clinico all’indirizzo: qualita.rischioclinico@policlinico.unict.it, che li terrà in considerazione per l’eventuale revisione della stessa.



INDICE

	PREMESSA.....	3
	INDICE.....	5
	INTRODUZIONE.....	9
1	SCOPO.....	11
2	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	11
3	RIFERIMENTI.....	11
4	Abbreviazioni, TERMINI E DEFINIZIONI.....	27
5.	INDICAZIONI ALL’USO DEGLI EMOCOMPONENTI E DEGLI EMODERIVATI.....	29
5.1	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie.....	29
5.1.1	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie nell’adulto.....	29
5.1.1.1	Trigger trasfusionali.....	29
5.1.1.2	Resa trasfusionale.....	31
5.1.1.3	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie nell’anemia acuta.....	32
5.1.1.4	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie nell’anemia cronica.....	34
5.1.1.5	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie nella talassemia.....	36
5.1.1.6	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie nella drepanocitosi.....	36
5.1.1.7	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie nella chirurgia di elezione.....	37
5.1.1.8	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie nel neonato e nel bambino.....	41
5.1.1.9	Criteri di appropriatezza all’utilizzo delle emazie lavate.....	41
5.1.1.10	Criteri di appropriatezza all’utilizzo delle emazie irradiate.....	41
5.1.2	Indicazioni inappropriate all’utilizzo del concentrato di emazie.....	42
5.1.3	Modalità appropriate per la somministrazione delle emazie.....	42



5.1.3.1	Temperatura delle unità di sangue.....	42
5.1.3.2	Somministrazione	42
5.1.3.3	Osservazione e sorveglianza durante l’emotrasfusione	43
5.1.3.4	Verifica dell’efficacia della trasfusione.....	44
5.2	Criteri di appropriatezza all’utilizzo delle piastrine	45
5.2.1	Trigger trasfusionali.....	45
5.2.2	Criteri di appropriatezza all’utilizzo delle piastrine nella profilassi per interventi chirurgici.....	47
5.2.3	Criteri di appropriatezza all’utilizzo delle piastrine in presenza di sanguinamento in atto.....	48
5.2.4	Criteri di appropriatezza in neonatologia.....	49
5.2.5	Refrattarietà	50
5.2.6	Modalità appropriate per la somministrazione delle piastrine	51
5.2.6.1	Temperatura unità di piastrine	51
5.2.6.2	Somministrazione	51
5.2.6.3	Osservazione e sorveglianza durante la trasfusione	51
5.2.6.4	Verifica dell’efficacia.....	52
5.3	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del plasma	53
5.3.1	Criteri di appropriatezza all’utilizzo del plasma in neonatologia.....	55
5.3.2	Criteri di inappropriatezza all’utilizzo del plasma	55
5.3.3	Dosi appropriate di plasma.....	55
5.3.4	Controindicazioni all’utilizzo del plasma	55
5.3.5	Effetti collaterali specifici	56
5.3.6	Modalità appropriate per la somministrazione del plasma	56
5.3.6.1	Temperatura unità di plasma.....	56
5.3.6.2	Somministrazione	56
5.3.6.3	Osservazione e sorveglianza durante la trasfusione	56
5.3.6.4	Verifica dell’efficacia.....	57



5.4	Criteri di appropriatezza all'utilizzo di albumina.....	58
5.4.1	Condizioni acute.....	58
5.4.2	Condizioni croniche	60
5.4.3	Criteri di inappropriata all'utilizzo di albumina.....	61
5.5	Criteri di appropriatezza all'utilizzo delle immunoglobuline	62
5.5.1	Indicazioni sempre appropriate.....	62
5.5.2	Indicazioni occasionalmente appropriate.....	65
5.6	Criteri di appropriatezza all'utilizzo dei concentrati di antitrombina	69
5.6.1	Criteri di appropriatezza nei pazienti con deficit congenito di antitrombina	69
5.6.2	Criteri di appropriatezza nei pazienti con deficit acquisito di antitrombina	69
5.6.3	Indicazioni inappropriate all'utilizzo dei concentrati di antitrombina	70
5.6.4	Calcolo della dose di antitrombina da somministrare.....	71
5.7	Criteri di appropriatezza all'utilizzo dei concentrati di complesso protrombinico	72
5.7.1	Deficit congeniti.....	72
5.7.2	Deficit acquisiti	72
5.7.3	Posologia e modalità di somministrazione	74



INTRODUZIONE

L'utilizzo del sangue non è esente da rischi. L'utilizzo appropriato è, quindi, un dovere etico verso quanti hanno donato il loro sangue ed una responsabilità clinica verso i pazienti che hanno il diritto di ricevere un'emotrasfusione solo se il beneficio è superiore ai possibili rischi.

L'obiettivo del presente documento è di contestualizzare le raccomandazioni sul buon uso del sangue, degli emocomponenti e degli emoderivati e contribuire al miglioramento della pratica clinica quotidiana, attraverso l'adozione di criteri e modalità dell'utilizzo della risorsa “sangue” secondo criteri di appropriatezza basati sulle migliori evidenze oggi disponibili.

Le raccomandazioni riportate nel presente documento relative alle indicazioni all'uso degli emocomponenti e degli emoderivati perseguono l'obiettivo di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche, che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.¹

In letteratura sono ancora troppo pochi i trial randomizzati controllati e le meta-analisi; le raccomandazioni delle linee guida nazionali ed internazionali si basano, pertanto, principalmente su evidenze che derivano da studi osservazionali e dal consenso di esperti.

¹ Programma Nazionale per le Linee Guida. Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002.



1

SCOPO

Scopo del presente regolamento è definire i criteri appropriatezza nella prescrizione degli emocomponenti ad uso trasfusionale.

2

CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente regolamento si applica in tutte le UU.OO. dell'azienda.

3

RIFERIMENTI

- 3.1 Nota prot. 1942/CNT 2017: misure urgenti per prevenire possibili errori di trascrizione del gruppo sanguigno dei riceventi nelle procedure di iscrizione in lista d'attesa per trapianto di organi solidi
- 3.2 DM del 2/11/2015, pubblicato sulla GURI. del 28.12.2015, “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”
- 3.3 Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4.
- 3.4 Programma Nazionale per le Linee Guida. Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002.
- 3.5 Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2: CD001302.
- 3.6 Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM; North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004; 2: 248-56.
- 3.7 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications, méthode général et recommandations. Transf Clin Biol 2002; 9: 322-32.
- 3.8 Akcicek F, Yalniz T, Basci A, et al. Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? BMJ 1995; 310: 162-3.
- 3.9 Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate. Cochrane Database Syst Rev 2002; 3: CD003313.
- 3.10 Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD000567.
- 3.11 Alejandra MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD001090.
- 3.12 Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol 2003; 120: 556-73.
- 3.13 American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology. 1996; 84:732-747.
- 3.14 American Society of Anesthesiologists. Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice Guidelines for perioperative and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology 2006; 105: 198-208.



- 3.15 Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21 (Suppl 1): S9-56.
- 3.16 Andrew M, Brooker L, Mitchell L. Acquired antithrombin III deficiency secondary to asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5 (Suppl 1): S24-36.
- 3.17 Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987; 110: 457-64.
- 3.18 Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomised, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993; 123:285-91.
- 3.19 Consiglio d'Europa. Comitato dei Ministri. Appendice alla Raccomandazione n° R (95) 15. Linee-Guida per la Preparazione, l'Uso e la Garanzia di Qualità degli Emocomponenti del Comitato dei Ministri agli Stati membri (adottata dal Comitato dei Ministri il 12 ottobre 1995)
- 3.20 Arroyo V, Terra C, Ginès P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 254-64.
- 3.21 Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD000103.
- 3.22 Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. 2010. http://www.aieop.org/files/files_htmlarea/pubblicazioni_tiziana/GL/globulo_rosso/documenti/14.02.2011%20raccomandazioni%20drepanocitosi%20Russo%20rev.%201.pdf
- 3.23 Australian Health Ministers' Conference. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.nba.gov.au/ivig/pdf/criteria.pdf>.
- 3.24 Baglin T, Keeling DM, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol* 2006; 132: 277-85
- 3.25 Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intens Care Med* 1998; 24: 336-42.
- 3.26 Beimler JH, Susal C, Zeier M. Desensitization strategies enabling successful renal transplantation in highly sensitized patients. *Clin Transplant* 2006; 20 (Suppl 17): 7-12.
- 3.27 Beinart G, Damon L. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2004; 77: 331-5.
- 3.28 Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Human Reprod* 2003; 18: 2283-8.
- 3.29 Ben-Chetrit A, Elda-Geva T, Gal M, et al. The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo-controlled trial. *Human Reprod* 2001; 16: 1880-4.
- 3.30 Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914-24
- 3.31 Berntorp E, Gringeri A, Leissinger C, et al. New approaches to using FEIBA in the treatment of inhibitors patients. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32 (Suppl 2): 22-7.
- 3.32 Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev* 1995; 9: 215-30.



- 3.33 Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organization. Haemophilia 2004; 10: 593-628.
- 3.34 Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, et al. Obstetric uses of in travenous immunoglobulin: successes, failures and promises. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (Suppl 4): S133-8
- 3.35 British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113: 24-31
- 3.36 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. Transfus Med 1992; 2: 57-63.
- 3.37 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004; 126: 11-28.
- 3.38 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 3.39 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol 2006; 135: 634-41.
- 3.40 British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004; 124: 433-53.
- 3.41 British Committee for Standards in Hematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003; 120: 574-96.
- 3.42 Buckley RH. Long term use of intravenous immune globulin in patients with primary immunodeficiency diseases: inadequacy of current dosage practices and approaches to the problem. J Clin Immunol 1982; 2 (Suppl 2): 15S-21S.
- 3.43 Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for resuscitation. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD001319.
- 3.44 Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients: The albumin reviewers. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001208.
- 3.45 Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res 2000 24: 559-65.
- 3.46 Calder L, Hebert PC, Carter AO, Graham ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusions of allogeneic red blood cells and plasma. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S1-8.
- 3.47 Cárdenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. Ann Hepatol 2003; 2: 23-9.
- 3.48 Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight: management of hepatorenal syndrome. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3: 338-48.
- 3.49 Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4.
- 3.50 Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. Ann Intern Med. 2012 Jul 3;157(1):49-58.



- 3.51 Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37:135–40
- 3.52 Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1010–6.
- 3.53 Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. 30/01/2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.bcsghguidelines.com/pdf/Coagscreen200107.pdf>.
- 3.54 Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Hematol* 2004; 125: 69-73.
- 3.55 Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003643.
- 3.56 Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 1-13
- 3.57 Clinical practice guidelines on the use of blood components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecipitate). Endorsed September 2001. National Health and Medical Research Council, Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Disponibile all'indirizzo web: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp78.pdf.
- 3.58 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
- 3.59 Council of Europe. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 3.60 Crookston K, Simon TL. Physiology of apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 71-93.
- 3.61 Czaplinski A, Steck AJ. Immune mediated neuropathies: an update on therapeutic strategies. *J Neurol* 2004; 251: 127-37.
- 3.62 Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1870-6.
- 3.63 Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; 291: 2367-
- 3.64 Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 1): 119-25.
- 3.65 Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 177-93.
- 3.66 Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006; 46: 741-53.
- 3.67 Davies P, Robertson S, Hedge S, et al. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion* 2007; 47: 212-6.
- 3.68 De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, Menichelli A, Mori P, Zecca M, Pession A Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP



- consensus guidelines for diagnosis and treatment. Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica. 2000 Apr;85(4):420-4.
- 3.69 Decreto Legislativo 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 85 del 13 aprile 2005
- 3.70 Decreto Ministeriale 1 settembre 1995. Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche.
- 3.71 Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. Transfusion 2001; 41: 803-8
- 3.72 Douzinas EE, Pitarids MT, Louris G, et al. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. Crit Care Med 2000; 28: 8-15.
- 3.73 Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. Clin Chest Med. 2003 Dec;24(4):607-22.
- 3.74 Dzick WH. The NHLBI Clinical Trials Network in transfusion medicine and hemostasis: an overview. J Clin Apher 2006; 21: 57-9.
- 3.75 Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. Intens Care Med 1998; 24: 663-72.
- 3.76 Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. Crit Care 2005; 9: S3-8.
- 3.77 Elzik ME, Dirschl DR, Dahners LE. Correlation of transfusion volume to change in hematocrit. Am J Hematol 2006; 81: 145-6.
- 3.78 Emerson TE Jr, Fournel MA, Leach WJ, Redens TB. Protection against disseminated intravascular coagulation and death by antithrombin III in the escherichia coli endotoxemic rat. Circ Shock 1987; 21: 1-13.
- 3.79 Emili S, Black NA, Paul RV, et al. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 33: 1107-14.
- 3.80 Ephrem A, Misra N, Hasan G, et al. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immunoglobulin. Clin Exp Med 2005;5: 135-40.
- 3.81 European Medicines Agency Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. 2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>
- 3.82 Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. Br J Haematol 2001; 115: 998-01.
- 3.83 Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S1-24.
- 3.84 Fassio E, Terg R, Landeira G, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. J Hepatol 1992; 14: 310-6.
- 3.85 Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21 (Suppl 1): S57-107
- 3.86 Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). Guida alla Terapia con Anticoagulanti Orali, 7a ed, FCSA; 2008.



- 3.87 Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). Pazienti in Terapia Anticoagulante Orale – Che Cosa Fare in Caso di: Emorragia Intracranica, Emorragie Maggiori, Emorragie Minori (con o senza Eccessiva Anticoagulazione), Correzione di Eccessiva Anticoagulazione in Assenza di Emorragie . FCSA; 2006.
- 3.88 Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. Tr ansfusion 2005; 45: 1640-57.
- 3.89 Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. Randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2005; 42: 627-34.
- 3.90 Ferrandina G, Distefano M, Smaniotto D, et al. Anemia in patients with locally advanced cervical carcinoma administered preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. Gynecol Oncol 2006; 103: 500-5.
- 3.91 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350: 2247-56.
- 3.92 Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. Chest 1993, 104: 882-8.
- 3.93 Fourrier F, Jourdain M, Tournays A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. Crit Care Med 2000; 28 (Suppl 9): S38-43.
- 3.94 Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. Ann Intern Med 1990; 113: 926-33.
- 3.95 Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD002277.
- 3.96 Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale N. 260 del 06/11/2002. Ministero della Sanità – Decreto 2/10/2002. Specialità medicinali contenenti immunoglobuline umane normali per uso endovenoso.
- 3.97 Gelfand EW. Antibody-directed therapy: past, present and future. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (Suppl 4): S111-6.
- 3.98 Gentilini P, Bernardi M, Bolondi L, et al. The rational use of albumin in patients with cirrhosis and ascites. A Delphi study for the attainment of a consensus on prescribing standards. Dig Liver Dis 2004; 36: 539-46.
- 3.99 Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized,controlled trial. J Hepatol 1999; 30: 639-45.
- 3.100 Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. British Committee for Standards in Hematology. Transfusion Task Force. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004; 124: 433-53
- 3.101 Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, et al. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. Bone Marrow Transplant 1996; 18: 931-5.
- 3.102 Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004; 350: 1646-54.
- 3.103 Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. Lancet 2003; 362: 1819-27.
- 3.104 Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988; 94: 1493-502.



- 3.105 Gmur J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. Lancet 1991; 338:1223-6.
- 3.106 Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology: therapeutic considerations and practical issues. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 36-44.
- 3.107 Gonano C, Sitzwohl C, Meitner E, et al. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. Crit Care 2006; 10 : R160-5.
- 3.108 Gouezec H, Jegou P, Betremieux P, et al. Indications for use of labile blood products and the physiology of blood transfusion in medicine. The French Agency for the Health Safety of Health Products. Transfus Clin Biol 2005; 12: 169-76.
- 3.109 Gruppo di Lavoro AIEOP-Trapianto di cellule staminali emopoietiche. Linee guida per la gestione dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. <http://www.aieop.org/?q=lineeguida.html>.
- 3.110 Guidelines for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. S Afr Med J 1998; 88: 1344-7.
- 3.111 Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. Ann Pharmacother 2007; 41: 812-23.
- 3.112 Haire WD, Ruby EI, Stephens LC, et al. A prospective randomized double-blind trial of antithrombin III concentrate in the treatment of multiple-organ dysfunction syndrome during hematopoietic stem cell transplantation. BiolBlood Marrow Transplant 1998; 4: 142-50.
- 3.113 Haller C. Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations. Kidney Blood Press Res 2005; 28: 307-10.
- 3.114 Hameed SM, Aird WC. Oxygen delivery. Crit Care Med 2003; 31: S658-67.
- 3.115 Hardy JF. [Erythrocyte transfusions: an evidence-based approach]. Ann Fr Anesth Reanim. 2012 Jul-Aug;31(7-8):617-25.
- 3.116 Hardy JF. Should we reconsider triggers for red blood cell transfusion? Acta Anaesthesiol Belg. 2003;54(4):287-95.
- 3.117 Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? Oncologist 2004; 9 (Suppl 5):31-40.
- 3.118 Hathaway WE, Goodnight SH Jr. Malattie dell'Emostasi e Trombosi, Milano, Italia, McGraw-Hill Companies Italia; 1994.
- 3.119 Hauptman JG, Hassouna HI, Bell TG, et al. Efficacy of antithrombin III in endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. Circ Shock 1988; 25: 111-22.
- 3.120 Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol 2006; 133: 591-605.
- 3.121 Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S27-40.
- 3.122 Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. Crit Care Clin 2004; 20: 187-212.
- 3.123 Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? Crit Care Med 2001; 29: 227-34.
- 3.124 Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukaemia: 10,000/microl versus 20,000/microl. J Clin Oncol 1997; 15: 1143-9.



- 3.125 Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications and risk: a task force summary. *Thromb Res* 1999; 95 (Suppl 1): S3-6.
- 3.126 Hellstern P, Muntean W, Schramm W, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 95: 53-7.
- 3.127 Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002042
- 3.128 Hoffmann JN, Fertmann JM, Jauch KW. Microcirculatory disorders in sepsis and transplantation: therapy with natural coagulatory inhibitors antithrombin and activated protein C. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 426-30.
- 3.129 Hoffmann JN, Muhlhaber D, Jochum M, Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1851-9.
- 3.130 Hoffmann JN, Schick K. Antithrombin and hypercoagulability in sepsis: insights from thromboelastography? *Crit Care* 2007; 11: 115.
- 3.131 Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost* 2006; 95: 850-6.
- 3.132 Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1149-56.
- 3.133 Hume HA, Anderson DR. Guidelines for the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21 (Suppl 1): S1-2.
- 3.134 Huttner HB, Schellinger PD, Hartman M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral haemorrhage related to oral anticoagulant therapy. *Stroke* 2006; 37: 1465-70.
- 3.135 Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997; 8: 328-34.
- 3.136 Istituto Superiore di Sanità. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Rapporti ISTISAN 04/10. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.
- 3.137 Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 04/10. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.
- 3.138 Jordan CS, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allo-sensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3256-62.
- 3.139 Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implication. *Am J Transplant* 2003; 3 : 653-64.
- 3.140 Jordan SC, Vo AA, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant* 2006; 6: 459-66.
- 3.141 Jordan SC. Management of the highly HLA-sensitized patient. A novel role for intravenous gammaglobulin [editorial]. *Am J Transplant* 2002 ; 2: 691-2.
- 3.142 Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfus Med Rev* 2007;21:118-33.
- 3.143 Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons — 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm>.



-
- 3.144 Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Sep;12(5):512-8.
- 3.145 Kase S, Yoshida K, Osaki M, et al. Expression of erythropoietin receptor in human Merkel cell carcinoma of the eyelid. *Anticancer Res* 2006; 26: 4535-7.
- 3.146 Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 963-6.
- 3.147 Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 90-7.
- 3.148 Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43: 1460-80.
- 3.149 Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, O'Rourke K. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 487-92.
- 3.150 Kohler M, Hellstern P, Lechler E, et al. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998; 80: 399-402.
- 3.151 Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95 (Suppl 1): S13-7.
- 3.152 Kountchev J, Bijuklic K, Bellmann R, et al. Reduction of D-dimer levels after therapeutic administration of antithrombin in acquired antithrombin deficiency of severe sepsis. *Crit Care* 2005; 9 : R596-600.
- 3.153 Kraut EH, Aledort LM, Arkin S, et al. Surgical interventions in a cohort of patients with haemophilia A and inhibitors: an experiential retrospective chart review. *Haemophilia* 2007; 13: 508-17.
- 3.154 Kuntzer T. Treatment options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162: 539-43.
- 3.155 Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, Farruggia P, Verzegnassi F, Masera N, Saracco P, Fasoli S, Miano M, Girelli G, Barcellini W, Zanella A, Russo G; AIHA Committee of the Italian Association of Paediatric Onco-haematology (AIEOP). Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Transfus* 2017; 15(3):259-67.
- 3.156 Laffi G, Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G. Is the use of albumin of value in the treatment of ascites in cirrhosis? The case in favour. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 660-3.
- 3.157 Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 967-70.
- 3.158 Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF. Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. *Transfusion* 1984; 24: 256-9.
- 3.159 Latov N, Chaudhry V, Koski CL, et al. Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl 4): S126-32
- 3.160 Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 67-76.
- 3.161 Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates: are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995; 73: 340-8
- 3.162 Legge n. 107/90 “Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati”
-



- 3.163 Legge n. 219/05. "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati"
- 3.164 Leon JB, Albert JM, Gilchrist G. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2006; 48: 28-36.
- 3.165 Levi M. Antithrombin in sepsis revisited. Crit Care 2005; 9 : 624-5.
- 3.166 Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 2004; 124: 567-76.
- 3.167 Liberati A, Moja L, Moschetti I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Intern Emerg Med 2006; 1: 243-5.
- 3.168 Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. Blood Transfus. 2009 January; 7(1): 49–64.
- 3.169 Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 3-25.
- 3.170 Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 15-20.
- 3.171 Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD003279.
- 3.172 Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anti coagulant reversal: the relative efficacy of infusion of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Thromb Haemost 1997; 77: 477-80.
- 3.173 Marconi M. Italian guidelines for the appropriate use of plasma. Tumori 2001; 87: S14-6.
- 3.174 Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. Br J Anaesth 2004; 92: 821-7.
- 3.175 Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2002; 30: 2175-82.
- 3.176 Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005; 33: 1681-7.
- 3.177 Matsuzaki A, Suminoe A, Hara T. Antithrombin III supplementation in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. Pediatr Hematol Oncol 2002; 19: 601-3.
- 3.178 McLellan SA, McClellan DBL, Walsh TS. Anaemia and red blood cell transfusion in the critically ill patient. Blood Reviews 2003; 17(4):195–208
- 3.179 Messori A, Vacca F, Vaiani M, et al. Antithrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicenter observational study. Crit Care 2002; 6: 447-51.
- 3.180 Metcalfe P. Ensuring quality in platelet immunology. Vox Sang. 2007 Nov;93(4):287-8.
- 3.181 Ministero della salute. Manuale per la Sicurezza in sala operatoria: Raccomandazioni e Checklist. Ottobre 2009.
- 3.182 Mohyeldin A, Lu H, Dalgard C, et al. Erythropoietin signalling promotes invasiveness of human head and neck squamous cell carcinoma. Neoplasia 2005; 7: 537-43.
- 3.183 Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into crossmatch-positive recipients. Transplantation 2000; 70: 887-95.



- 3.184 Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006; 26: 46-54.
- 3.185 Morris JD, Harris RE, Hashmi R, et al. Antithrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 871-8.
- 3.186 Morris KP, Naqvi N, Davies P, et al. A new formula for blood transfusion volume in the critically ill. *Arch Dis Child* 2005; 90: 724-8.
- 3.187 Moudgil A, Shidban H, Nast CC, et al. Parvovirus B19 infection-related complications in renal transplant recipients: treatment with intravenous immunoglobulin. *Transplantation* 1997; 64: 1847-50.
- 3.188 Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F101-7.
- 3.189 Nakamoto H, Honda N, Mimura T, Suzuki H. Hypoalbuminemia is an important risk factor of hypotension during hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; 10 (Suppl 2): S10-5.
- 3.190 Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, et al. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *Haematologica* 1998; 83: 998-1000.
- 3.191 NIH - Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985; 253: 551-3.
- 3.192 Nobile-Orazio E, Terenghi F. IVIg in idiopathic autoimmune neuropathies: analysis in the light of the latest results. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 1): I7-13.
- 3.193 Nobile-Orazio E. Treatment of dys-immune neuropathies. *J Neurol* 2005; 252: 385-95.
- 3.194 Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Gloding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979; 36: 237-42.
- 3.195 Ochs HD, Fischer SH, Wedgwood RJ. Modified immune globulin: its use in the prophylactic treatment of patients with immune deficiency. *J Clin Immunol* 1982; 2 (Suppl 2): 22S-30S.
- 3.196 Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful [editorial]. *BMJ* 1998; 317: 223-4.
- 3.197 Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000361.
- 3.198 Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 99-109.
- 3.199 Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al. Guide for transfusion of blood components. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 389-96.
- 3.200 Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Ohlsson A, Lacy J. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD001239
- 3.201 Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. *Clin Exp Immunol* 1974; 17: 19-27.
- 3.202 P. Rebulla, Platelet transfusion trigger in difficult patients, *Transfus Clin Biol*. 2001 Jun;8(3):249-54
- 3.203 Park SH, Lee J, Lee SH, et al. Anemia is the strongest prognostic factor for outcomes of 5-fluorouracil-based first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57:91-6.
- 3.204 Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000567.



- 3.205 Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al. Clinical Practice of Transfusion Medicine, 3th ed, New York, NY, Churchill Livingstone; 1996.
- 3.206 Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Curr Opin Hematol 2001; 8: 411-6.
- 3.207 Pickerodt PA, Pickerodt VW, Boemke W, Swenson ER. Management of severe acute anemia: who needs blood? Anesth Analg. 2011 May;112(5):1251-2.
- 3.208 Pirofsky B. Intravenous immunoglobulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. Am J Med 1984; 76: 53-60
- 3.209 Planas R, Gines P, Arroyo V, et al. Dextran-70 vs albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. Gastroenterology 1990; 99: 1736-44.
- 3.210 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all’indirizzo web: http://chapters.redcross.org/brindianaohospitals/transfusion_guidelines.htm.
- 3.211 Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. Vox Sang 2000; 79, 129–37.
- 3.212 Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. Br J Haematol 2002; 116: 619-24.
- 3.213 Prinoth O, Strada P. Proposta di linee guida al corretto uso dell’albumina. Il Servizio Trasfusionale 2002; 3: 5-10.
- 3.214 Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione -Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all’indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 3.215 Provan D, Nokes TJC, Agrawal S, et al. Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin. Disponibile all’indirizzo web: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_080790](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_080790).
- 3.216 Pulimood TB, Park GR. Debate: albumin administration should be avoided in the critically ill. Crit Care 2000; 4: 151-5.
- 3.217 Quillen K, Berkman EM. Introduction to therapeutic apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles and Practice, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 49-69.
- 3.218 Raccomandazione n.1 Regione Siciliana – Assessorato Regionale alla Sanità. la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO
- 3.219 Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in Neonatologia. Società Italiana di Neonatologia e Gruppo di Studio di Ematologia Neonatale. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia
- 3.220 Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1a Edizione Settembre 2008
- 3.221 Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2004; 292: 1555-62.
- 3.222 Rayment R, Brunskill SJ, Stanworth S, et al. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Cochrane Database Syst Rev 2005; 1 : CD004226.
- 3.223 Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; 337: 1870-5.
- 3.224 Rebullà P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. Transfus Clin Biol 2001; 8: 249-54



- 3.225 Rebullà P. Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. Rev Clin Exp Hematol 2001; 5: 288-310.
- 3.226 Review of randomized controlled trials. Eur J Anaesthesiol 2003; 20: 771-93.
- 3.227 Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. Crit Care Med 2002; 30: 2649-54.
- 3.228 Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. Thromb Res 2007; 121: 9-16
- 3.229 Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000; 32: 142-53.
- 3.230 Rinaldi S, Prinoth O. Proposta di linee guida per l'uso clinico delle immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa (IVIG). Il Servizio Trasfusionale, 2002, 3: 12-9.
- 3.231 Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F359-64.
- 3.232 Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids vs crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD000567.
- 3.233 Robinson P, Anderson D, Brouwers M, et al; IVIG Hematology and Neurology Expert Panels. Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21 (Suppl 1): S3-8.
- 3.234 Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. World J Gastroenterol 2006; 12: 1403-7.
- 3.235 Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion 2002; 42: 1398-413.
- 3.236 Rouette J, Trottier H, Ducruet T, Beaunoyer M, Lacroix J, Tucci M; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network. Red blood cell transfusion threshold in postsurgical pediatric intensive care patients: a randomized clinical trial. Ann Surg. 2010 Mar;251(3):421-7
- 3.237 Runyon BA. Albumin infusion for spontaneous bacterial peritonitis. Lancet. 1999; 354: 1838-9.
- 3.238 Runyon BA. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004; 39: 841-56.
- 3.239 Sacher RA, et al. Intravenous immunoglobulin consensus statement. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S139-46.
- 3.240 Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. Blood 1999; 93: 3124-6.
- 3.241 Salamat A, Seaton J, Watson HG. Impact of introducing guidelines on anticoagulant reversal. Transfus Med 2005; 15: 99-105.
- 3.242 Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, et al. Randomized comparative study of hemagel vs albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. Hepatology 1991; 13: 707-13.
- 3.243 Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. Haemophilia 2004; 10: 169-73.
- 3.244 Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2003. Disponibile all'indirizzo web: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/ITALIA_Coagulopatie.pdf.



- 3.245 Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 961-4.
- 3.246 Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519-38.
- 3.247 Schroth M, Plank C, Meissner U, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics* 2006; 118: 76-84.
- 3.248 Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007; 21: 37-48.
- 3.249 Segal J, Dzik WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidenced-based review. *Transfusion* 2005; 45: 1413-25.
- 3.250 Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 130-8.
- 3.251 So.S.T.E, Linee Guida per il Trattamento Clinico della Talassemia, Idelson-Gnocchi, Napoli 2003.
- 3.252 Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.
- 3.253 Stadler P, Putnik K, Kreimeyer T, et al. Split course hyperfractionated radiochemotherapy (SCHARC) for patients with advanced head and neck cancer: influence of protocol deviations and hemoglobin on overall survival, a retrospective analysis. *BMC Cancer* 2006; 7: 279-86
- 3.254 Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 67-82.
- 3.255 Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, et al. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD004269.
- 3.256 Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 696-707.
- 3.257 Stiehm ER. Immune globulin therapy. In: Mintz PD, editor. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*, Bethesda, MD: AABB Press, 1999
- 3.258 Superior Health Council. Guidelines for the transfusion of platelets (SCH 8068); 2005. Disponibile all'indirizzo web: http://www.health.gov.be/CSH_HGR.
- 3.259 Tampellini M, Saini A, Alabiso I, et al. The role of haemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2006; 95: 13-20
- 3.260 Taylor FB Jr, Emerson TE Jr, Jordan R, et al. Antithrombin III prevents the lethal effects of escherichia coli infusion in baboons. *Circ Shock* 1988; 26: 227-35.
- 3.261 Tinmouth AT, Semple E, Shehata N, Branch DR. Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services research and development symposium. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 294-314.
- 3.262 Tjønnfiord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: the updated Norwegian experience. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 2): 41-5.
- 3.263 Tjønnfiord GE. Surgery in patients with hemophila and inhibitors: a review of the Norwegian experience with FEIBA. *Semin Hematol* 2006; 43 (Suppl 4): S18-21.
- 3.264 Tripodi G, Antoncicchi S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2006; 4: 158-80.



-
- 3.265 Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Leger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003217.
- 3.266 United Kingdom Blood Services. Handbook of Transfusion Medicine. 4th Edition, 2007.
- 3.267 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9: 1-23.
- 3.268 van Doorn PA. Treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152: 383-6.
- 3.269 Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD 004429.
- 3.270 Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 1: 25-36.
- 3.271 Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. *Transfus Clin Biol* 2005; 12: 5-10.
- 3.272 Vigùè B, Ract C, Tremey B, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007; 33: 721-5.
- 3.273 Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15: 347-52.
- 3.274 Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-507.
- 3.275 Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237: 319-34.
- 3.276 Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; 32: 2029-38.
- 3.277 Vizzuti F, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Diuretic and natriuretic effects of long term albumin infusion in patients with cirrhosis and ascites. A randomized controlled study [abstract]. *J Hepatol* 2001; 34 (Suppl 1): S17.
- 3.278 Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Gefrorenes Frischplasma. In: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Revision 2003). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2003.
- 3.279 Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med* 2005; 15: 1-11.
- 3.280 Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukaemia. *Blood* 1998; 91: 3601-6.
- 3.281 Wandt H, Schaefer-Eckart K, Frank M, et al. A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 387-92.
- 3.282 Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, Mahlknecht U, Ho A, Schaich M, Kramer M, Kaufmann M, Leimer L, Schwerdtfeger R, Conradi R, Dölken G, Klenner A, Hänel M, Herbst R, Junghans C, Ehninger G; Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*. 2012 Oct 13;380(9850):1309-16.
- 3.283 Wardrop CA, Holland BM, Jones JG. Consensus on red cell transfusion. *BMJ* 1995; 311: 962-3.
-



- 3.284 Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-dose antithrombin II I in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 1869-78.
- 3.285 Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. Br J Haematol 2001; 115:145-9.
- 3.286 Weiskopf RB. Emergency Transfusion for Acute Severe Anemia: A Calculated Risk. 2010; 11 (5):1088
- 3.287 Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. Crit Care Med 2006; 34: 285-92.
- 3.288 Wiedermann CJ. Clinical review: molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. Crit Care 2006; 10: 209.
- 3.289 Wilkes M, Navickis RJ. Patient survival after albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2001; 135: 149-64.
- 3.290 Williamson LM. Correcting haemostasis. Vox Sang 2004; 87 (Suppl 1): S51-7.
- 3.291 Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005; 54: 718-25.
- 3.292 Wong F. Volume expanders for spontaneous bacterial peritonitis: are we comparing oranges with oranges? Hepatology 2005; 42: 533-5.
- 3.293 World Health Organisation. The Clinical Use of Blood: Handbook, WHO; 2001.
- 3.294 Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345: 1230-6.
- 3.295 Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. Thromb Haemost 2003; 89: 278-83.
- 3.296 Yoshimura A, Ideura T, Iwasaki S, et al. Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. Clin Nephrol 1992; 37: 109-14.
- 3.297 Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32 (Suppl 11): S542-7.
- 3.298 Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hemopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/microL versus 20,000/ microL trigger. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 569-76.
- 3.299 Raccomandazioni AISF-SIMTI: l'uso appropriato dell'albumina nei pazienti con cirrosi epatica. Edizione 2016.
- 3.300 Joannidis M1, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. Crit Care. 2007;11(4):218.
- 3.301 Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. Kidney Int. 2005; 67(6):2361-7.
- 3.302 Sanz, Miguel A., et al. "Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 133.15 (2019): 1630-1643.



4

ABBREVIAZIONI, TERMINI E DEFINIZIONI

Trigger trasfusionali	valori sotto ai quali la maggior parte dei pazienti necessita di un trattamento
Appropriatezza	una procedura il cui beneficio atteso (ad es. un aumento della aspettativa di vita, il sollievo dal dolore, la riduzione dell'ansia, il miglioramento della capacità funzionale) supera le eventuali conseguenze negative
Emazie senza buffy coat	componente ottenuto dal sangue intero mediante la rimozione di parte del plasma e dello strato leucocitario-piastrinico (buffy-coat). Il volume è 250 ± 50 mL, l'Ht tra il 65 e il 75%, l'Hb minima per unità 43 g, i leucociti $<1,2 \times 10^9$.
Emazie prefiltrate	emocomponente ottenuto, anche per aferesi, con la rimozione della maggior quota possibile di leucociti. La conta leucocitaria deve essere inferiore a 1×10^6 per unità. Il contenuto emoglobinico deve essere almeno di 40g per unità.
Emazie lavate	emazie sottoposte a lavaggio con soluzioni isotoniche. Ciascuna unità deve possedere almeno 40g di emoglobina alla fine del procedimento di lavaggio e meno di 0.5 g/unità di proteine. Il componente va impiegato entro 24 ore dalla preparazione.
Emazie irradiate	emazie contenenti linfociti inattivati mediante l'irradiazione pre-trasfusionale degli emocomponenti con una dose di raggi γ di almeno 25 Gy.
Resa trasfusionale	incremento raggiunto dell'emocomponente per unità trasfusa
Reazione emolitica	reazione caratterizzata da dolore in sede di infusione, febbre, shock, dolore lombare, brividi, oliguria, emoglobinuria, sanguinamento, arresto cardiaco
Reazione febbrile non emolitica	reazione caratterizzata da aumento di temperatura di 1°C o più durante o in seguito alla trasfusione e senza nessun'altra causa
Reazione da contaminazione batterica dell'unità	shock, febbre elevata, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza renale, delirio, vomito con striature ematiche, diarrea, dolore muscolare
Reazione allergica del tipo orticaria	pomfi, eritema locale, prurito, edema della glottide
Reazione allergica del tipo anafilattico	shock, tosse, insufficienza respiratoria, instabilità pressoria, nausea, dolore addominale di tipo colico, vomito, perdita di coscienza dopo infusione di pochi millilitri di sangue in assenza di febbre (che può comparire 50-60 minuti dopo)
TRALI (Transfusion Related Acute)	insufficienza respiratoria con quadro clinico e radiologico di edema polmonare non cardiogeno



Lung Injury)

Sovraccarico circolatorio

scompenso cardiaco acuto con edema polmonare cardiogeno

Coagulopatia

coagulopatia da diluizione nel caso di trasfusione massiva senza contemporaneo supporto di plasma fresco congelato mentre nella trasfusione di emazie incompatibili può verificarsi un quadro di coagulazione intravascolare disseminata

Ipotermia

si verifica solo nel paziente gravemente compromesso che ha perso la capacità termoregolatoria e che viene trasfuso in maniera massiva (le unità di emazie NON devono venir routinariamente portate a temperatura ambiente prima della trasfusione tranne nel caso di paziente gravemente compromesso che ha perso la capacità termoregolatoria e che viene trasfuso in maniera massiva)

Tossicità da citrato

alcalosi metabolica che si verifica nel di caso di trasfusioni massive

Iperkaliemia

rilascio del potassio intracellulare contenuto nelle le emazie concentrate a seguito di un progressivo danno da conservazione della membrana cellulare

AT

antitrombina

CE

Concentrato di emazie

SIRS

Systemic Inflammatory Response Syndrome

ARDS

acute respiratory distress syndrome

MSBOS

Maximum Surgical Blood Order Schedule

Per i termini e le definizioni utilizzati in questo processo ci si riferisce al glossario del Manuale della Qualità e alla Norma UNI EN ISO 9000:2015.



5. INDICAZIONI ALL'USO DEGLI EMOCOMPONENTI E DEGLI EMODERIVATI

5.1 Criteri di appropriatezza all'utilizzo del concentrato di emazie

Il concentrato di emazie (CE) è un emocomponente ottenuto dal sangue intero mediante la rimozione di parte del plasma, senza ulteriori manipolazioni.

Per ogni unità, il volume fornito dal SIMT è di 280 ± 50 ml, con un ematocrito compreso fra il 65 e il 75% ed un minimo di 45g di emoglobina.

L'unità contiene tutti i globuli rossi di partenza, la gran parte dei leucociti (da $2,5$ a 3×10^9 , circa) e un contenuto variabile di piastrine, in rapporto alle modalità di centrifugazione impiegata.

5.1.1 Criteri di appropriatezza all'utilizzo del concentrato di emazie nell'adulto

5.1.1.1 Trigger trasfusionali

Non è possibile definire in modo univoco i trigger trasfusionali.^{2, 3, 4, 5, 6}

Pertanto, le indicazioni e il grado di urgenza della trasfusione di emazie non possono essere definiti solo in base ai valori dell'Hb o dell'Htc, ma devono basarsi su una completa valutazione delle condizioni cliniche (tabella 1) e dei meccanismi di compenso fisiologici all'anemia (tabella 2).⁷

La decisione di trasfondere o meno un paziente, tranne che nelle situazioni di emergenza come lo shock emorragico, richiede un attento bilancio tra i benefici attesi ed i rischi trasfusionali.⁸

Tuttavia, la maggior parte delle linee guida indicano che la trasfusione dovrebbe essere presa in considerazione quando l'Hb è < 8 g/dL, ovvero per valori maggiori, in presenza di quadro anemico sintomatico (dolore toracico, ipotensione ortostatica o tachicardia che non rispondono alla terapia con espansori del volume plasmatico), in presenza di insufficienza cardiaca congestizia o in condizioni cliniche che alterano

² Calder L, Hebert PC, Carter AO, Graham ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusions of allogeneic red blood cells and plasma. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S1-8.

³ Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD002042.

⁴ Istituto Superiore di Sanità. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Rapporti ISTISAN 04/10. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.

⁵ Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione – Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).

⁶ Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4.

⁷ Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1ª Edizione Settembre 2008

⁸ McLellan SA, McClellan DBL, Walsh TS. Anaemia and red blood cell transfusion in the critically ill patient. Blood Reviews 2003; 17(4):195–208



i meccanismi di adattamento all’anemia quali: ^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}

- **ridotto incremento dell’output cardiaco:** ipovolemia, coronaropatie, patologie valvolari cardiache, cardiopatia congestizia, farmaci inotropi negativi;
- **diminuita capacità di incrementare l’estrusione 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;
- **l’incremento del consumo di O₂:** febbre, dolore, stress, sepsi, SIRS, sindromi da iperventilazione.

Tabella 1

Parametri clinici da valutare ai fini della trasfusione	
Età	Funzionalità cardiaca
Segni e sintomi di anemia	Funzionalità polmonare
Rapidità della perdita ematica	Cardiopatia ischemica
Entità della perdita ematica	Trattamenti farmacologici

Tabella 2

Meccanismi di adattamento all’anemia
Aumento della gittata cardiaca
Aumento del flusso ematico arterioso coronarico
Ridistribuzione del flusso ematico
Aumento dell’estrusione di ossigeno
Aumento del 2,3-difosfoglicerato eritrocitario

- ⁹ Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. Ann Intern Med. 2012 Jul 3;157(1):49-58.
- ¹⁰ American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
- ¹¹ Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S1-24.
- ¹² Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 130-8.
- ¹³ British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113: 24-31
- ¹⁴ Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S27-40.
- ¹⁵ Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. Crit Care Clin 2004; 20: 187-212.
- ¹⁶ Hameed SM, Aird WC. Oxygen delivery. Crit Care Med 2003; 31: S658-67.
- ¹⁷ Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. Crit Care 2005; 9: S3-8.
- ¹⁸ Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. Transfus Med 2005; 15: 1-11.



5.1.1.2

Resa trasfusionale

Approssimativamente, nell'adulto, una unità di emazie 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.^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27}

Nella tabella 3 sono riportati gli incrementi di Hb e Htc in funzione del peso e della volemia del paziente.²⁸

-
- ¹⁹ American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-47.
- ²⁰ Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156 (Suppl 11): S1-24.
- ²¹ Simon TL, Alverson DC, Aubuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 130-8.
- ²² British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113: 24-31.
- ²³ Clinical practice guidelines on the use of blood components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecipitate). Endorsed September 2001. National Health and Medical Research Council, Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Disponibile all'indirizzo web: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp78.pdf.
- ²⁴ Elzik ME, Dirschl DR, Dahners LE. Correlation of transfusion volume to change in hematocrit. *Am J Hematol* 2006; 81: 145-6.
- ²⁵ Davies P, Robertson S, Hedge S, et al. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion* 2007; 47: 212-6.
- ²⁶ Tripodi G, Antoncicchi S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2006; 4: 158-80.
- ²⁷ Morris KP, Naqvi N, Davies P, et al. A new formula for blood transfusion volume in the critically ill. *Arch Dis Child* 2005; 90: 724-8.
- ²⁸ Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1ª Edizione Settembre 2008



**Aumento medio di Hb e Htc 24 h dopo la somministrazione
 di 1 unità di concentrato eritrocitario**

Peso (kg)	MASCHI			FEMMINE		
	Volemia (mL)	aumento		Volemia (mL)	aumento	
		Hb (g/dL)	Htc (%)		Hb (g/dL)	Htc (%)
20	1.350	2,3	6,6	1.260	2,5	7,0
30	2.025	1,6	4,6	1.890	1,7	5,0
40	2.700	1,2	3,6	2.520	1,3	3,9
50	3.375	1,0	3,0	3.150	1,1	3,2
60	4.050	0,9	2,6	3.780	1,0	2,7
70	4.725	0,8	2,2	4.410	0,8	2,3
80	5.400	0,7	2,0	5.040	0,7	2,0
90	6.075	0,6	1,7	5.670	0,6	1,8
100	6.750	0,5	1,5	6.300	0,5	1,6

Il corretto incremento dopo 24 ore si può prevedere applicando la seguente formula:

$$\text{nuovo Ht} = \frac{(\text{VST} \times \text{HtP}) + (\text{Vi} \times \text{HtEm})}{\text{VST}}$$

Dove:

VST = Volume Sanguigno Totale,

htp = Ematocrito paziente,

Vi = Volume iniettato,

HtEm = ematocrito emocomponente.

5.1.1.3

Criteri di appropriatezza all'utilizzo del concentrato di emazie nell'anemia acuta

Nelle anemie acute, la decisione di trasfondere CE dipende prioritariamente dalle condizioni cliniche del paziente e dall'entità della perdita ematica, piuttosto che dalla concentrazione di Hb.^{29, 30, 31, 32, 33, 34} Infatti, i pazienti con emorragia acuta possono

²⁹ Pickerodt PA, Pickerodt VW, Boemke W, Swenson ER. Management of severe acute anemia: who needs blood? Anesth Analg. 2011 May;112(5):1251-2.

³⁰ Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al. Clinical Practice of Transfusion Medicine, 3th ed, New York, NY, Churchill Livingstone; 1996.

³¹ Wardrop CA, Holland BM, Jones JG. Consensus on red cell transfusion. BMJ 1995; 311: 962-3.



presentare valori di Htc normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato.

La trasfusione di CE è una procedura salvavita nello shock severo, in cui è ipotizzabile una perdita ematica superiore al 40% della volemia.^{35, 36, 37, 38}

Nelle anemie acute, valori di Hb inferiori a 6 g/dL rendono quasi sempre necessaria la terapia trasfusionale. Se il paziente è emodinamicamente stabile, per valori compresi tra 6 e 10 g/dL la necessità di una trasfusione trova indicazione in relazione alle condizioni cliniche del paziente (tabella 4).^{39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50}

-
- 32 Calder L, Hebert PC, Carter AO, Graham ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusions of allogeneic red
blood cells and plasma. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S1-8.
- 33 Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. Blood Transfus.
2009 January; 7(1): 49–64.
- 34 Weiskopf RB. Emergency Transfusion for Acute Severe Anemia: A Calculated Risk. 2010; 11 (5):1088
- 35 American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy.
Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
- 36 Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer reviewed literature. American Red Cross 2002. Disponibile
all'indirizzo web: <http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusionguidelines.htm.re>.
- 37 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol 2006; 135: 634-41.
- 38 Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients.
Clin Chest Med. 2003 Dec;24(4):607-22.
- 39 American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy.
Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
- 40 Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11):
S1-24.
- 41 Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell
administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 130-8.
- 42 British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J
Haematol 2001; 113: 24-31
- 43 Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S27-40.
- 44 Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. Crit Care Clin 2004; 20: 187-212.
- 45 Hameed SM, Aird WC. Oxygen delivery. Crit Care Med 2003; 31: S658-67.
- 46 Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. Crit Care 2005; 9: S3-8.
- 47 Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. Transfus Med 2005; 15: 1-11.
- 48 Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients.
Clin Chest Med. 2003 Dec;24(4):607-22.
- 49 Hardy JF. Should we reconsider triggers for red blood cell transfusion? Acta Anaesthesiol Belg. 2003;54(4):287-95.
- 50 Hardy JF. [Erythrocyte transfusions: an evidence-based approach]. Ann Fr Anesth Reanim. 2012 Jul-Aug;31(7-8):617-25.
-



Tabella 4

Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta

Classe di emorragia	Riduzione volemia %	mL*	Indicazione alla trasfusione di CE
Classe I	< 15 %	< 750	Non necessaria, se non è preesistente anemia
Classe II	15-30 %	750-1.500	Non necessaria, se non è preesistente anemia e/o malattia cardiopolmonare
Classe III	30-40 %	1.500-2.000	Probabilmente necessaria
Classe IV	> 40 %	> 2.000	Necessaria

* In persona adulta di peso corporeo di 70 kg e con volemia di 5.000 mL

5.1.1.4

Criteri di appropriatezza all'utilizzo del concentrato di emazie nell'anemia cronica

Nelle condizioni croniche di anemia, i meccanismi di compenso rendono rara la necessità trasfusionale nei pazienti con valori di Hb > 8 g/dL. ^{51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63}

- 51 American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
- 52 Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S1-24.
- 53 Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 130-8.
- 54 British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113: 24-31
- 55 Clinical practice guidelines on the use of blood components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecipitate). Endorsed September 2001. National Health and Medical Research Council, Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Disponibile all'indirizzo web: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp78.pdf.
- 56 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 57 Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2: CD002042
- 58 Istituto Superiore di Sanità. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Rapporti ISTISAN 04/10. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.
- 59 Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? Crit Care Med 2001; 29: 227-34.
- 60 Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345: 1230-6.
- 61 Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002; 288: 1499-507.



Nelle condizioni cliniche (punto 5.1.1.1) che alterano i meccanismi di adattamento all'anemia, può essere considerata una soglia trasfusionale superiore a 8 g/dL.^{64, 65, 66, 67}

Nelle anemie croniche deve essere valutata sempre 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 o nelle sindromi mielodisplastiche].⁶⁸

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.^{69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80}

Nei pazienti oncoematologici, nei quali concomita di solito la piastrinopenia, la terapia trasfusionale con CE per mantenere l'Htc intorno al 30%, andrebbe presa in

- 62 Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2004; 292: 1555-62.
- 63 Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4.
- 64 Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB Ann Intern Med. 2012 Jul 3;157(1):49-58.
- 65 British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113: 24-31.
- 66 Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2: CD002042.
- 67 Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4.
- 68 Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1ª Edizione Settembre 2008
- 69 Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? Oncologist 2004; 9 (Suppl 5):31-40.
- 70 Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia and the cancer patient. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 1: 25-36.
- 71 Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. Clin Lab Haematol 2005; 27: 1-13
- 72 Mohyeldin A, Lu H, Dalgard C, et al. Erythropoietin signalling promotes invasiveness of human head and neck squamous cell carcinoma. Neoplasia 2005; 7: 537-43.
- 73 Park SH, Lee J, Lee SH, et al. Anemia is the strongest prognostic factor for outcomes of 5-fluorouracil-based first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57:91-6.
- 74 Kase S, Yoshida K, Osaki M, et al. Expression of erythropoietin receptor in human Merkel cell carcinoma of the eyelid. Anticancer Res 2006; 26: 4535-7.
- 75 Tampellini M, Saini A, Alabiso I, et al. The role of haemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. Br J Cancer 2006; 95: 13-20
- 76 Ferrandina G, Distefano M, Smaniotto D, et al. Anemia in patients with locally advanced cervical carcinoma administered preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. Gynecol Oncol 2006; 103: 500-5.
- 77 Stadler P, Putnik K, Kreimeyer T, et al. Split course hyperfractionated radiochemotherapy (SCHARC) for patients with advanced head and neck cancer: influence of protocol deviations and hemoglobin on overall survival, a retrospective analysis. BMC Cancer 2006; 7: 279-86
- 78 Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. Transfus Clin Biol 2005; 12: 5-10
- 79 Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 2008; 299: 914-24
- 80 European Medicines Agency Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. 2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>



considerazione in quanto potrebbe ridurre il rischio emorragico.⁸¹

5.1.1.5 Criteri di appropriatezza all'utilizzo del concentrato di emazie nella talassemia

La talassemia richiede, generalmente, una soglia trasfusionale di 9-9,5 g/dL di Hb, allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale.^{82, 83, 84, 85, 86, 87}

Il trattamento raccomandato per la talassemia major comprende regolari trasfusioni di sangue, con intervalli da due a cinque settimane, per mantenere il livello di emoglobina pretrasfusionale al di sopra di 9-10,5g/dl nel regime iper-trasfusionale e addirittura sopra 11.5 g/dl nel regime super-trasfusionale.⁸⁸

5.1.1.6 Criteri di appropriatezza all'utilizzo del concentrato di emazie nella drepanocitosi

Nella drepanocitosi, le indicazioni fondamentali alla terapia trasfusionale con CE sono:

- 1) l'anemia sintomatica con segni clinici di scompenso (tachicardia, tachipnea, dispnea, affaticamento) o valore assoluto Hb ≤ 5 g/dl; è da considerare inoltre un calo di Hb ≥ 2 g/dl rispetto al valore abituale per il paziente;
- 2) la crisi aplastica (es. da Parvovirus) per prevenire scompenso cardiaco quando si è in presenza di un significativo calo di Hb (calo > 2 g/dl) con reticolocitopenia (reticolociti $< 20.000/\text{mmc}$) e si suppone che la ripresa midollare non avvenga prima dei 7-10 gg;
- 3) il sequestro splenico o epatico acuto;
- 4) una grave infezione, sepsi o meningite, con anemia consistente (Hb < 7 g/dl) per la minore tolleranza all'anemia che l'organismo presenta in corso di infezione grave;
- 5) il danno multiorgano acuto secondario a processi di vaso-occlusione da parte delle cellule falcemiche;
- 6) la preparazione a intervento di chirurgia “maggiore” o oftalmica con lo scopo di raggiungere livelli di Hb pre-intervento non superiori a 10 g/dl, e livelli di HbS $\leq 30\%$;

⁸¹ Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1ª Edizione Settembre 2008

⁸² British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113: 24-31.

⁸³ Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm

⁸⁴ Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. British Committee for Standards in Hematology. Transfusion Task Force. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004; 124: 433-53

⁸⁵ Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. Transfusion 1997; 37:135-40

⁸⁶ Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. Vox Sang 2000; 79, 129-37.

⁸⁷ Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Engl J Med 1999; 341: 99-109.

⁸⁸ So.S.T.E, Linee Guida per il Trattamento Clinico della Talassemia, Idelson-Gnocchi, Napoli 2003.



- 7) lo Stroke, anche sospetto;
- 8) Alterazione del doppler transcranico > 200 cm/sec
- 9) l’Acute Chest Syndrome.⁸⁹

In presenza di occlusioni vascolari, lo scopo della terapia trasfusionale 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 HbS.

I pazienti e i donatori devono essere tipizzati in modo esteso per quanto riguarda gli antigeni eritrocitari clinicamente rilevanti al fine di prevenire l’immunizzazione nel ricevente.

È improbabile che questi pazienti sviluppino vaso-occlusioni quando la percentuale di HbS è inferiore al 30-40%.

L’Hb post trasfusionale non dovrebbe superare i 10 g/dl (Ht non superiore a 30%), per evitare la possibilità della crisi vaso-occlusiva.⁹⁰

La eritro-exchange è da considerare terapia di elezione nei casi in cui ci sia indicazione a terapia trasfusionale ma i livelli di Hb siano ≥ 10 g/dl, specie nel trattamento dello stroke, dell’Acute Chest Syndrome, nella preparazione a intervento di chirurgia “maggiore” o oftalmica, nel danno multiorgano acuto, dopo esecuzione di esami con mezzi di contrasto e.v. ad alte dosi e nelle alterazioni del doppler transcranico.⁹¹

La terapia trasfusionale cronica trova indicazione di elezione nella prevenzione primaria e secondaria dello stroke.⁹²

5.1.1.7

Criteri di appropriatezza all’utilizzo del concentrato di emazie nella chirurgia di elezione

Pazienti in buone condizioni cliniche e con valori di Hb ≥ 10 g/dL raramente richiedono trasfusioni perioperatorie, mentre spesso le richiedono i pazienti con Hb ≤ 7 g/dL.^{93, 94}

Ogni decisione inerente alla trasfusione in ambito chirurgico deve tener conto:

- dei valori di Hb preoperatori,

⁸⁹ Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. 2012.
http://www.aieop.org/files/files_htmlarea/pubblicazioni_tiziana/GL/globulo_rosso/documenti/14.02.2011%20raccomandazioni%20drepanocitosi%20Russo%20rev.%201.pdf

⁹⁰ Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. Transfus Med Rev 2007;21:118-33.

⁹¹ Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. 2010.
http://www.aieop.org/files/files_htmlarea/pubblicazioni_tiziana/GL/globulo_rosso/documenti/14.02.2011%20raccomandazioni%20drepanocitosi%20Russo%20rev.%201.pdf

⁹² Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. 2010.
http://www.aieop.org/files/files_htmlarea/pubblicazioni_tiziana/GL/globulo_rosso/documenti/14.02.2011%20raccomandazioni%20drepanocitosi%20Russo%20rev.%201.pdf

⁹³ Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1ª Edizione Settembre 2008

⁹⁴ Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4.



- del tipo di intervento,
- dell’entità e della rapidità delle perdite ematiche,
- della presenza di condizioni cliniche concomitanti (età del paziente, malattie cardiache, respiratorie).⁹⁵

In fase di valutazione preoperatoria deve essere stimato il rischio emorragico e la necessità dell’eventuale fabbisogno di CE. La valutazione del rischio emorragico deve essere presa in considerazione all’ingresso del paziente in sala operatoria al momento del sign-in.⁹⁶

Nella chirurgia d’elezione è possibile ricorrere all’autotrasfusione nei casi riconosciuti appropriati dal DM 2/11/2015. Ad oggi risulta indicata per i pazienti con fenotipo eritrocitario raro, o con alloimmunizzazioni complesse per i quali è impossibile reperire emocomponenti compatibili, per il donatore di cellule staminali emopoietiche midollari nonché per il paziente pediatrico candidato ad intervento di scoliosi vertebrale.

Non vi è, comunque, indicazione al ricorso ad un programma di raccolta autologa se l’emoglobina del paziente ha un valore basale tale che, considerate le perdite perioperatorie attese, possa prevedersi un valore di emoglobina stabilizzato post-intervento pari o superiore a 10 gr/dL. Il medico del servizio trasfusionale verifica l’applicabilità di un programma di predeposito, caso per caso, sulla base di tale criterio, e ne documenta l’esito⁹⁷.

In tutti i casi in cui è prevedibile e/o necessario l’uso di unità allogeniche, deve essere richiesto al Servizio Trasfusionale un numero di unità non eccedente l’indicazione MSBOS (Maximum Surgical Blood Order Schedule, Richiesta massima di sangue per tipo di intervento) approvato dal Co.B.U.S.

Chirurgia generale

Colecistectomia ed esplorazione del coledoco;

T
&
S

Plastica della parete addominale; vagotomia

Laparotomia esplorativa

2

Esofagectomia

4

Ernia iatale per via laparotomica; gastrostomia ed enterostomia;

T
&
S

Resezioni gastriche

Gastrectomia totale

2

Esofagogastrectomia

4

Resezioni epatiche

2

Epatectomia

4

⁹⁵ Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1ª Edizione Settembre 2008

⁹⁶ Ministero della salute. Manuale per la Sicurezza in sala operatoria: Raccomandazioni e Checklist. Ottobre 2009.

⁹⁷ Allegato IX DM 2 novembre 2015.



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;	T & S
Biopsia epatica; splenectomia, prelievo midollo	
Surrenalectomia	3
Pancreasectomia	4
Trapianto di rene	2

Chirurgia toracica

Biopsia polmonare; mediastinoscopia; toracotomia esplorativa	T&S
Pneumectomia; lobectomia; decorticazione pleurica	2

Chirurgia cardio-vascolare

Amputazione gamba; simpaticectomia;	
tromboendoarterectomia (TEA) femorale; TEA carotidea	T&S
Bypass aorto-femorale	2
Bypass aorto-iliaco	4
Aneurismectomia aorta addominale	4
Aneurismectomia aorta toracica	6
Safenectomia; varicectomia	T&S
Sostituzioni valvolari; <i>bypass</i> 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 prostata (TURP); Transuretrale vescica resezione (TURV)	T&S
--	-----



Adenomectomia prostatica a cielo aperto	2
Prostatectomia radicale	4
Cistectomia	4
Nefrectomia radicale	2
Pielolitotomia percutanea	T&S
Ostetricia/Ginecologia	
Taglio cesareo; isterectomia addominale/vaginale	T&S
Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale	4
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2
Chirurgia ortopedica	
Osteotomia/biopsia ossea	T&S
Innesto osseo da cresta iliaca; 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

Al fine di prevenire trasfusioni evitabili, in accordo al programma di Patient Blood Management approvato dal Co.B.U.S., nella chirurgia d'elezione deve essere attentamente valutata e corretta la condizione di anemia prima dell'intervento. Nei pazienti con anemia sideropenica da sottoporre ad intervento chirurgico, l'obiettivo di sottoporre il paziente all'intervento chirurgico con valori normali di Hb non è sempre perseguibile.

Tuttavia, la somministrazione della terapia marziale nell'intervallo di tempo che separa la diagnosi di anemia e l'intervento chirurgico permette il ripristino, anche solo parziale, delle riserve di ferro ed una correzione, anche solo parziale, dello stato anemico, condizioni che possono garantire outcome migliori rispetto al mancato trattamento dell'anemia ed un utilizzo proficuo del tempo che separa la diagnosi dall'intervento chirurgico.

L'obiettivo di correggere lo stato anemico non può essere causa di rinvio o ritardo nell'esecuzione dell'intervento chirurgico.

Nel trattare l'anemia nel paziente stabile non emorragico è raccomandato di trasfondere



una sola unità per volta e rivalutare il paziente prima di trasfondere una seconda unità⁹⁸.

5.1.1.8

Criteri di appropriatezza all'utilizzo del concentrato di emazie nel neonato e nel bambino

Nei bambini il valore di Hb che richiede la correzione trasfusionale deve tenere conto dell'età.

Nei neonati, i livelli di Hb che richiedono correzione trasfusionale sono più alti di quelli dell'adulto:

I triggers trasfusionali suggeriti sono :

- Hb =13 g/dL se sussistono patologie cardiache o polmonari e nelle prime 24 ore di vita;
- Hb=10.5 g/dl in presenza di tachipnea, tachicardia, apnea ricorrente, incremento dell'apporto di O₂, denutrizione, mancato incremento ponderale.^{99, 100}

Le dosi di CE generalmente raccomandate sono di 5-20 mL/kg.

I CE utilizzati in epoca neonatale devono essere irradiati al fine di prevenire la GvHD.¹⁰¹

5.1.1.9

Criteri di appropriatezza all'utilizzo delle emazie lavate

Le emazie lavate sono emazie sottoposte a lavaggio con soluzioni isotoniche. Ciascuna unità deve possedere almeno 40g di emoglobina alla fine del procedimento di lavaggio e meno di 0.5 g/unità di proteine. Il componente deve essere utilizzato al più presto e comunque entro le 24 ore dalla preparazione, se non preparato con sistemi chiusi.

Le emazie lavate sono indicate per fornire globuli rossi a pazienti anemici che presentino anticorpi anti-proteine plasmatiche, in particolare anticorpi anti-IgA, e in pazienti che abbiano sofferto di gravi reazioni allergiche post-trasfusionali.¹⁰²

5.1.1.10

Criteri di appropriatezza all'utilizzo delle emazie irradiate

Le “emazie irradiate” sono indicate nella prevenzione della graft versus host disease da trasfusione, nei pazienti sottoposti a TMO o in condizionamento per TMO, o affetti da linfoma di Hodgkin, o in trattamento con fludarabina ed analoghi nucleosidici, o gravemente immunodepressi, nella trasfusione intrauterina, nella trasfusione di emocomponenti da familiare.

Le unità irradiate debbono essere trasfuse entro ventotto giorni dal prelievo.

Nei casi di trasfusione intrauterina e successive trasfusioni in neonati con peso alla nascita < 1.500 g e/o età gestazionale 30 settimane, o a paziente con iperpotassiemia è

⁹⁸ www.centronazionalesangue.it/pbm

⁹⁹ Rouette J, Trottier H, Ducruet T, Beaunoyer M, Lacroix J, Tucci M; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network. Red blood cell transfusion threshold in postsurgical pediatric intensive care patients: a randomized clinical trial. Ann Surg. 2010 Mar;251(3):421-7

¹⁰⁰ Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2011 Sep;12(5):512-8.

¹⁰¹ Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in Neonatologia. Società Italiana di Neonatologia e Gruppo di Studio di Ematologia Neonatale. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia

¹⁰² Appendice alla Raccomandazione n° R (95) 15. Linee-Guida per la Preparazione, l'Uso e la Garanzia di Qualità degli Emocomponenti.



necessario procedere alla trasfusione entro quarantotto ore dall'irradiazione, oppure provvedere all'eliminazione, con mezzi idonei, dell'eccesso di potassio. L'irradiazione non modifica la scadenza dei concentrati piastrinici.¹⁰³

5.1.2 Indicazioni inappropriate all'utilizzo del concentrato di emazie

- Quando l'emoglobina è 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 (Fe⁺⁺, B12, folati);
- A scopo ricostituente o per accelerare la guarigione delle ferite.¹⁰⁴

5.1.3 Modalità appropriate per la somministrazione delle emazie¹⁰⁵

5.1.3.1 Temperatura delle unità di sangue

L'unità deve essere trasfusa non appena ritirata dal SIMT e non deve essere conservata nel frigorifero del Reparto, a meno che il reparto non sia dotato di frigoemoteca. In ogni caso l'unità deve essere trasfusa entro 72 ore dall'assegnazione. Oltre le 72 ore l'unità va riconsegnata al SIMT. Se dovesse rendersi ancora necessaria la trasfusione, occorre inviare una nuova richiesta ed un nuovo campione per indagini pretrasfusionali.

È vietato dalla normativa vigente trasfondere unità di sangue dopo 72 h dall'assegnazione.

Non esistono evidenze che sia necessario riscaldare il sangue prima della trasfusione per un flusso di infusione $\leq$ di 100 ml/min.

Non è necessario pertanto che l'unità di sangue raggiunga la temperatura ambiente prima di essere trasfusa; anzi una temperatura superiore ai 4°C aumenta il rischio di contaminazione batterica.

L'uso di dispositivi per riscaldare il sangue dovrebbe essere limitato alla trasfusione:

- di pazienti adulti che ricevono l'infusione di ampi volumi di sangue a flusso $\geq$ di 50 ml/Kg/h,
- di bambini che ricevono volumi $\geq$ a 15 ml/Kg/h
- di neonati sottoposti ad exsanguino-trasfusione.

5.1.3.2 Somministrazione

Ove possibile, il paziente deve essere a digiuno e non febbrile per minimizzare eventuali possibili reazioni trasfusionali.

Prima dell'inizio della trasfusione, il sanitario rileva frequenza cardiaca, pressione arteriosa e temperatura corporea, e li trascrive nel modello M_PGS-2_1 "Registrazione

¹⁰³ Appendice alla Raccomandazione n° R (95) 15. Linee-Guida per la Preparazione, l'Uso e la Garanzia di Qualità degli Emocomponenti.

¹⁰⁴ Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1ª Edizione Settembre 2008

¹⁰⁵ United Kingdom Blood Services. Handbook of Transfusion Medicine. 4th Edition, 2007.



*dei controlli trasfusionali”*¹⁰⁶. Tali parametri devono essere valutati dal medico per la conferma dell’inizio della trasfusione.

Tutti gli emocomponenti devono essere trasfusi utilizzando un agocannula di grosso calibro (negli adulti da 18-20G) ed attraverso un set contenente un filtro da 170 - 200 µm per trattenere i microaggregati.

Laddove possibile, trasfondere il sangue a goccia lenta per i primi 15-20 minuti (1 ml/kg/h cioè 2-3 gocce al minuto).¹⁰⁷

La velocità del flusso della trasfusione dipende dalle condizioni cliniche del paziente. In generale, per evitare i rischi della proliferazione batterica, la durata complessiva della trasfusione di una unità di globuli rossi concentrati non deve superare le 2-3 ore.

Qualora vi sia la necessità di una trasfusione veloce mediante l’utilizzo di spremi-sacca, la pressione di infusione deve essere < di 300 mmHg, per evitare il rischio di emolisi meccanica.

Qualora si renda necessario migliorare il flusso, le unità di globuli rossi concentrati possono essere diluiti con soluzione fisiologica da somministrarsi utilizzando un deflussore con raccordo a Y.

I farmaci non devono essere mai aggiunti agli emocomponenti.

Va evitata la somministrazione contemporanea di ringer lattato e di altre soluzioni contenenti calcio, per il rischio di coagulazione, e di destrosio, per il rischio di emolisi.

5.1.3.3

Osservazione e sorveglianza durante l’emotrasfusione

Dopo 15/20 minuti dall’inizio della trasfusione, il sanitario rileva la frequenza cardiaca, pressione arteriosa e temperatura corporea, e li trascrive nel modello M_PGS-2_1 “*Registrazione dei controlli trasfusionali*”. Tali parametri devono essere valutati dal medico.

L’osservazione clinica durante i primi 15/20 minuti deve essere finalizzata a riconoscere tempestivamente una reazione trasfusionale di tipo immediato. In assenza di disturbi, aumentare la velocità di trasfusione.¹⁰⁸

Nel sospetto di una reazione trasfusionale occorre:

- sospendere l’infusione,
- verificare l’identità del paziente e ricontrollare la corrispondenza tra dati del paziente, dati dell’unità e dati riportati sul documento di accompagnamento dell’unità,
- avvisare il SIMT,
- inviare al SIMT l’unità insieme ad un campione in provetta con EDTA,

¹⁰⁶ DM del 2/11/2015, pubblicato sulla GURI del 28.12.2015, “*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*”

¹⁰⁷ DM del 2/11/2015, pubblicato sulla GURI del 28.12.2015, “*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*”

¹⁰⁸ DM del 2/11/2015, pubblicato sulla GURI del 28.12.2015, “*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*”



- compilare la scheda di emovigilanza,
- descrivere l’evento in cartella clinica.

Occorre segnalare nelle successive richieste trasfusionali che il paziente ha precedentemente presentato una reazione trasfusionale.

Le reazioni trasfusionali vengono identificate e classificate in relazione alla presenza di uno o più dei seguenti segni e sintomi:

- **Reazione emolitica**
- **Reazione febbrile non emolitica:**
- **Reazione da contaminazione batterica dell’unità**
- **Reazione allergica del tipo orticaria**
- **Reazione allergica del tipo anafilattico**
- **TRALI**
- **Sovraccarico circolatorio**
- **Coagulopatia**
- **Ipotermia**
- **Tossicità da citrato**
- **Iperkaliemia**

Alla fine di ciascun episodio trasfusionale, in ogni caso prima e non oltre 60 minuti dalla fine della trasfusione, il sanitario registra la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la temperatura corporea, trascrivendoli nel modello M_PGS-2_1 “*Registrazione dei controlli trasfusionali*”. Tali parametri devono essere valutati dal medico che provvede a compilare la scheda di emovigilanza da inviare al SIMT.

In caso di dimissione del paziente entro le 24 h successive alla trasfusione, lo stesso è adeguatamente istruito in merito alla necessità di contattare un medico in caso di comparsa di segni o sintomi inattesi.¹⁰⁹

5.1.3.4

Verifica dell’efficacia della trasfusione

La valutazione dell’efficacia dell’emotrasfusione si effettua con la determinazione dell’emoglobina e dell’ematocrito da eseguirsi non prima di 60 minuti.

¹⁰⁹

DM del 2/11/2015, pubblicato sulla GURI del 28.12.2015, “*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*”



5.2

Criteri di appropriatezza all'utilizzo delle piastrine

La trasfusione di piastrine (PLT) è indicata per la profilassi e la terapia delle emorragie, nei pazienti affetti da piastrinopenia o da deficit funzionali, primitivi o secondari, delle PLT.¹¹⁰

La loro disponibilità è ancora più critica rispetto alle unità di emazie, sia perchè la loro raccolta in aferesi è attuabile solo all'interno di una struttura trasfusionale, sia perchè la loro validità è limitata a soli cinque giorni.

Problematiche specifiche legate all'uso di piastrine sono la frequente comparsa di refrattarietà e la maggiore frequenza di reazioni trasfusionali.

5.2.1

Trigger trasfusionali

L'indicazione a trasfondere PLT è principalmente basata sulle condizioni cliniche del paziente, non deve essere posta esclusivamente su un basso conteggio piastrinico.¹¹¹ In linea di principio i trigger trasfusionali sono quelli elencati nella tabella 5:

Tabella 5

Criteri decisionali per la trasfusione di piastrine	
indicazioni	trigger
Uso terapeutico	PLT < 50.000/µL
Uso profilattico nel paziente stabile*	PLT < 10.000/µL
Uso profilattico nel paziente sintomatico	PLT < 20.000/µL
Uso profilattico nel paziente chirurgico	PLT < 50.000/ µL (< 100.000/µL in aree a rischio)
Trigger nella trasfusione massiva	< 50.000/ µL
CID	solo in presenza di emorragia e trombocitopenia (20.000-50.000/µL ¹¹²).

* cioè in assenza di tutte le seguenti condizioni cliniche: febbre > 38,5 °C, sindrome settica, aspergillosi invasiva, terapia con amfotericina B, disordini plasmatici della coagulazione, cefalea importante, alterazioni/modificazioni dello stato di coscienza, deficit neurologici, alterazioni visus, emorragie minori recenti, rapido calo del conteggio piastrinico, GB > 75.000/µL.

¹¹⁰ Council of Europe. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.

¹¹¹ Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1ª Edizione Settembre 2008

¹¹² P. Rebulla, Platelet transfusion trigger in difficult patients, Transfus Clin Biol. 2001 Jun;8(3):249-54



Eccezioni sono rappresentate da: ^{113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126}

- Leucemia acuta (LA), esclusa la promielocitica (French American British - FAB M3):
 - a) quando il rischio di alloimmunizzazione e/o refrattarietà piastrinica è particolarmente elevato: la soglia raccomandata è di 5.000 PLT/ μ L;
 - b) in presenza di condizioni di instabilità clinica, la soglia raccomandata è di 20.000 PLT/ μ L.
- Neoplasie vescicali o tumori necrotici, la soglia raccomandata è di 20.000 PLT/ μ L.
- leucemia acuta promielocitica (French American British - FAB M3), la soglia raccomandata è di 50.000 PLT/ μ L ¹²⁷.

Nei pazienti anziani (>75 anni) e nei pazienti "in fin di vita" gli emocomponenti di prima scelta sono le piastrine da pool di buffy-coat.

L'uso delle piastrine non è considerato appropriato nel trattamento:

- Porpora Trombotica Trombocitopenica ed altre microangiopatie quali: Sindrome Emolitico Uremica, sindrome Hemolytic Anemia Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Count (HELLP): la trasfusione di PLT è controindicata (dal momento che essa si associa ad aggravamento della patologia), salvo la presenza di emorragia a

- 113 Metcalfe P. Ensuring quality in platelet immunology. Vox Sang. 2007 Nov;93(4):287-8.
- 114 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; **122**: 10-23.
- 115 Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; **19**: 1519-38.
- 116 Gmur J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. Lancet 1991; **338**:1223-6.
- 117 Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, et al. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. Bone Marrow Transplant 1996; **18**: 931-5.
- 118 Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; **337**: 1870-5.
- 119 Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukaemia: 10,000/microl versus 20,000/microl. J Clin Oncol 1997; **15**: 1143-9.
- 120 Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10(9)/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10(9)/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukaemia. Blood 1998; **91**: 3601-6.
- 121 Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, et al. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/microl versus 20,000/microl. Haematologica 1998; **83**: 998-1000.
- 122 Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. Blood 1999; **93**: 3124-6.
- 123 Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. Leuk Lymphoma 2001; **41**: 67-76.
- 124 Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hemopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/microl versus 20,000/ microl trigger. Biol Blood Marrow Transplant 2002; **8**: 569-76.
- 125 Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, et al. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev 2004; **4**: CD004269.
- 126 Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, Mahlknecht U, Ho A, Schaich M, Kramer M, Kaufmann M, Leimer L, Schwerdtfeger R, Conradi R, Dölken G, Klenner A, Hänel M, Herbst R, Junghanss C, Ehninger G; Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. Lancet. 2012 Oct 13;380(9850):1309-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60689-8. Epub 2012 Aug 8.
- 127 Sanz, Miguel A., et al. "Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet." Blood, The Journal of the American Society of Hematology **133.15** (2019): 1630-1643.



rischio di vita per il paziente.

- Trombocitopenia da eparina, al di fuori di episodi di sanguinamento che pongono a rischio di vita il paziente.
- Trombocitopenia autoimmune (PTI), al di fuori di episodi di sanguinamento che pongono a rischio di vita il paziente.
- CID “cronica” in assenza di sanguinamento.
- Profilassi durante circolazione extracorporea.
- Profilassi durante trasfusione massiva,
- Porpora post-trasfusionale.^{128, 129}

5.2.2

Criteri di appropriatezza all'utilizzo delle piastrine nella profilassi per interventi chirurgici

Negli interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive quali rachicentesi, anestesia epidurale, biopsia epatica, endoscopia con biopsia, posizionamento di catetere venoso centrale, la trasfusione di PLT è appropriata se la conta piastrinica è $\leq 50.000/\mu\text{L}$.^{130, 131, 132, 133}

Negli interventi chirurgici in sedi critiche, in oculistica e neurochirurgia, la trasfusione di PLT è appropriata se la conta piastrinica è $\leq 100.000 \text{ PLT}/\mu\text{L}$.^{134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144}

- 128 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 129 British Committee for Standards in Hematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003; 120: 574-96.
- 130 Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/\text{L}$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/\text{L}$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukaemia. Blood 1998; 91: 3601-6.
- 131 Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukaemia: $10,000/\text{microl}$ versus $20,000/\text{microl}$. J Clin Oncol 1997; 15: 1143-9.
- 132 Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hemopoietic stem cell transplant recipients: $10,000/\text{microl}$ versus $20,000/\text{microl}$ trigger. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 569-76.
- 133 Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, et al. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: $10,000/\text{microl}$ versus $20,000/\text{microl}$. Haematologica 1998; 83: 998-1000.
- 134 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 135 Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19: 1519-38.
- 136 Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, et al. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. Bone Marrow Transplant 1996; 18: 931-5.
- 137 Rebulli P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; 337: 1870-5.
- 138 Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. Blood 1999; 93: 3124-6.
- 139 Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. Leuk Lymphoma 2001; 41: 67-76.
- 140 Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, et al. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD004269.
- 141 Superior Health Council. Guidelines for the transfusion of platelets (SCH 8068); 2005. Disponibile all'indirizzo web: http://www.health.fgov.be/CSH_HGR.
- 142 American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
- 143 Rebulli P. Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. Rev Clin Exp Hematol 2001; 5: 288-310.



5.2.3

Criteri di appropriatezza all'utilizzo delle piastrine in presenza di sanguinamento in atto

Nei pazienti sottoposti a trapianto autologo di PBSC può essere adottata una strategia trasfusionale finalizzata al trattamento di emorragie di grado II o superiore secondo la scala della World Health Organization (WHO), indipendentemente dalla conta piastrinica.^{145, 146}

Il paziente chirurgico con sanguinamento in atto richiede usualmente la trasfusione di PLT se la conta è $\leq 50.000/\mu\text{L}$ e raramente la richiede se la conta è $\geq 100.000/\mu\text{L}$.^{147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155}

Durante le trasfusioni massive si suggerisce una soglia trasfusionale di $75.000/\mu\text{L}$ in quei pazienti con emorragia in atto, per garantire loro un margine di sicurezza e impedire che le PLT scendano sotto le $50.000/\mu\text{L}$, soglia critica per l'emostasi. In presenza di emorragia, una soglia piastrinica più elevata è stata raccomandata per i pazienti con politraumi con o senza lesioni che interessano il sistema nervoso centrale.^{156, 157}

Nella circolazione extracorporea si raccomanda di riservare la trasfusione piastrinica a pazienti che, a fine intervento, presentano un'emorragia non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie.^{158, 159}

La conta piastrinica non è indicativa in questi casi, in quanto si tratta di pazienti con alterazioni secondarie delle funzionalità piastriniche, e la decisione di trasfondere PLT deve essere guidata dal criterio clinico (sanguinamento microvascolare ed eccessiva anemizzazione post-chirurgica).¹⁶⁰

Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, in aggiunta al trattamento della malattia di base e al ripristino di normali livelli di fattori della coagulazione, è necessario monitorare la conta piastrinica e i test della coagulazione (PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina). Non c'è consenso sul trigger trasfusionale, ma in

- 144 Rebull P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. Transfus Clin Biol 2001; 8: 249-54
- 145 Wandt H, Schaefer-Eckart K, Frank M, et al. A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 387-92.
- 146 World Health Organisation. The Clinical Use of Blood: Handbook, WHO; 2001.
- 147 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 148 Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19: 1519-38.
- 149 American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology. 1996; 84:732-747.
- 150 World Health Organisation. The Clinical Use of Blood: Handbook, WHO; 2001.
- 151 Rebull P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. Transfus Clin Biol 2001; 8: 249-54
- 152 World Health Organisation. The Clinical Use of Blood: Handbook, WHO; 2001.
- 153 Rebull P. Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. Rev Clin Exp Hematol 2001; 5: 288-310.
- 154 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 155 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 156 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 157 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol 2006; 135: 634-41.
- 158 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 159 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 160 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.



presenza di emorragia importante, può essere razionale mantenere una conta piastrinica intorno alle 50.000/ μ L.^{161, 162, 163}

Nei deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti), le trasfusioni piastriniche sono indicate solo in presenza di emorragia perioperatoria.^{164, 165}

In caso di refrattarietà alla trasfusione piastrinica per pazienti affetti da Tromboastenia di Glanzmann è indicata la terapia con fattore VII attivato ricombinante.^{166, 167}

Nella trombocitopenia autoimmune, le trasfusioni piastriniche sono riservate ai soli episodi di emorragia maggiore e/o pericolosa (per esempio gravi emorragie intestinali, endocraniche, endoculari).^{168, 169, 170, 171}

Nella porpora post-trasfusionale, i concentrati piastrinici (CO) possono essere usati solo nel trattamento delle gravi emorragie in fase acuta e in attesa della risposta alle immunoglobuline endovenose (IVIG).^{172, 173, 174, 175}

5.2.4

Criteri di appropriatezza in neonatologia

I neonati con PLT < 20.000-30.000/ μ L richiedono una trasfusione profilattica.^{176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185}

- 161 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 162 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 163 British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol 2006; 135: 634-41.
- 164 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 165 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 166 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 167 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 168 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 169 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 170 British Committee for Standards in Hematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003; 120: 574-96.
- 171 Tinmouth AT, Semple E, Shehata N, Branch DR. Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services research and development symposium. Transfus Med Rev 2006; 20: 294-314.
- 172 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 173 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 174 British Committee for Standards in Hematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003; 120: 574-96.
- 175 Tinmouth AT, Semple E, Shehata N, Branch DR. Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services research and development symposium. Transfus Med Rev 2006; 20: 294-314.
- 176 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
- 177 Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 04/10. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.
- 178 Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F359-64.
- 179 British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004; 124: 433-53.
- 180 Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1987; 110: 457-64.
- 181 Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomised, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr 1993; 123:285-91.
- 182 Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. Transfus Med Rev 1995; 9: 215-30.
- 183 Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. Transfusion 2001; 41: 803-8
- 184 Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion 2002; 42: 1398-413.



In caso di piastrinopenia neonatale alloimmune vanno selezionati PLT di donatori privi dell'antigene in causa (eventualmente della madre; in questo caso, lavate e irradiate e risospese in plasma ABO compatibile con il neonato).

Valori di PLT compresi tra 30.000 e 50.000/ μ L richiedono la trasfusione profilattica nelle seguenti condizioni: 186,187,188,189,190,191,192,193

- neonati con peso alla nascita ≤ 1.000 g nella prima settimana di vita;
- pregressa emorragia cerebrale intraventricolare/intraparenchimale (48-72 h);
- coagulopatia concomitante;
- neonato critico (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante);
- in corso di procedura invasiva.

Valori di PLT compresi tra 50.000 e 100.000/ μ L richiedono una trasfusione in presenza di sanguinamento. 194,195,196,197,198,199,200,201

5.2.5

Refrattarietà

L'incremento corretto dopo una trasfusione di piastrine può essere calcolato con la seguente formula:

$$\text{incremento corretto} = \frac{\text{incremento PLT/ } \mu\text{L} \times \text{superficie corporea (m}^2\text{)}}{\text{Numero piastrine infuse (X } 10^{11}\text{)}}$$

185 Tripodi G, Antoncetti S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. Blood Transfus 2006; 4: 158-80.
186 Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F359-64.
187 British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004; 124: 433-53.
188 Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1987; 110: 457-64.
189 Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomised, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr 1993; 123:285-91.
190 Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. Transfus Med Rev 1995; 9: 215-30.
191 Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. Transfusion 2001; 41: 803-8
192 Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion 2002; 42: 1398-413.
193 Tripodi G, Antoncetti S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. Blood Transfus 2006; 4: 158-80.
194 Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F359-64.
195 British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004; 124: 433-53.
196 Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1987; 110: 457-64.
197 Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomised, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr 1993; 123:285-91.
198 Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. Transfus Med Rev 1995; 9: 215-30.
199 Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. Transfusion 2001; 41: 803-8
200 Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion 2002; 42: 1398-413.
201 Tripodi G, Antoncetti S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. Blood Transfus 2006; 4: 158-80.



Un incremento corretto con un valore superiore a 10.000/ μ L, dopo un'ora, è considerato ottimale.

Valori tra 7.000 e 10.000/ μ L sono considerati soddisfacenti.

Valori inferiori, in due somministrazioni consecutive, sono indicativi di una probabile refrattarietà.

Strategie per la prevenzione della refrattarietà:

- Infondere piastrine leucodeplete;
- Irradiare l'emocomponente;
- Utilizzare concentrati da aferesi;
- Infondere piastrine ABO compatibili;

Sicuramente utili, ma difficilmente adottabili:

- Infondere piastrine HLA compatibili o HLA e HPA identiche.

5.2.6

Modalità appropriate per la somministrazione delle piastrine²⁰²

5.2.6.1

Temperatura unità di piastrine

A differenza delle emazie concentrate, le unità di piastrine hanno una durata di solo 5 giorni e vanno conservate a temperatura ambiente in costante agitazione.

Qualora le unità ritirate non potessero essere trasfuse subito, non vanno assolutamente riposte in frigorifero, pena il danneggiamento irreversibile delle piastrine e l'inutilizzabilità dell'unità.

5.2.6.2

Somministrazione

Tutti gli emocomponenti devono essere trasfusi utilizzando un agocannula di grosso calibro (negli adulti da 18-20 G) ed attraverso un set contenente un filtro da 170 - 200 μ m per trattenere i microaggregati.

Salvo diverse indicazioni, la trasfusione piastrinica va effettuata rapidamente (circa 20-30 minuti).

Nelle bambine e nelle donne in età fertile di gruppo Rh negativo in caso di trasfusione di aferesi piastriniche da donatore Rh positivo somministrare 1 fiala di immunoglobuline anti D ricordando che tale profilassi fornisce copertura per le successive 6 settimane o comunque per altre 5 aferesi piastriniche Rh incompatibili.

5.2.6.3

Osservazione e sorveglianza durante la trasfusione

Le reazioni da trasfusioni di piastrine possono comprendere i seguenti segni e sintomi:

- **Reazione febbrile non emolitica**
- **Reazione da contaminazione batterica dell'unità**
- **Reazione allergica del tipo orticaria**



- **Reazione allergica del tipo anafilattico**
- **TRALI**
- **Tossicità da citrato**

5.2.6.4

Verifica dell'efficacia

La valutazione dell'efficacia della trasfusione di piastrine si effettua con il conteggio piastrinico da eseguirsi tra 18-24 ore nei pazienti ematologici, 60 minuti nei pazienti refrattari, a fine intervento in chirurgia.

5.3

Criteri di appropriatezza all'utilizzo del plasma

Il plasma è un emocomponente preparato da sangue intero o raccolto mediante aferesi, congelato entro limiti di tempo e a temperature tali da preservare adeguatamente i fattori labili della coagulazione.^{203, 204, 205}

Il plasma fresco congelato (PFC) preparato da unità di sangue intero e quello da aferesi sono equivalenti sia in termini efficacia che di possibili effetti collaterali.²⁰⁶

La trasfusione di PFC nell'adulto trova indicazione:

- nella correzione di deficit fattoriali congeniti della coagulazione, per i quali non esista concentrato specifico, o di deficit fattoriali multipli acquisiti della coagulazione, quando PT o aPTT, espressi come ratio, siano > 1,5, per:^{207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239}

- 203 Council of Europe. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 204 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004; 126: 11-28.
- 205 Decreto Legislativo 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 85 del 13 aprile 2005
- 206 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004; 126: 11-28.
- 207 Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 04/10. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.
- 208 NIH - Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. JAMA 1985; 253: 551-3.
- 209 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. Transfus Med 1992; 2: 57-63.
- 210 American Society of Anesthesiologists. Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice Guidelines for perioperative and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology 2006; 105: 198-208.
- 211 Calder L, Hébert PC, Carter AO, Grahama ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusion of allogeneic red blood cells and plasma. Can Med Assoc J 1997; 156 (Suppl 11): S1-8.
- 212 Guidelines for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. S Afr Med J 1998; 88: 1344-7.
- 213 World Health Organisation. The Clinical Use of Blood: Handbook, WHO; 2001.
- 214 Marconi M. Italian guidelines for the appropriate use of plasma. Tumori 2001; 87: S14-6.
- 215 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications, méthode général et recommandations. Transf Clin Biol 2002; 9: 322-32.
- 216 Hellstern P, Muntean W, Schramm W, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. Thromb Res 2002; 95: 53-7.
- 217 Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer- Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.
- 218 Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Gefrorenes Frischplasma. In: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Revision 2003). Deutscher Ärzte- Verlag, Köln; 2003.
- 219 Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol 2003; 120: 556-73.
- 220 Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32 (Suppl 11): S542-7.
- 221 Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 2004; 124: 567-76.
- 222 Williamson LM. Correcting haemostasis. Vox Sang 2004; 87 (Suppl 1): S51-7.
- 223 Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al. Guide for transfusion of blood components. Med Clin (Barc) 2005; 125: 389-96.
- 224 Gouezec H, Jegou P, Betremieux P, et al. Indications for use of labile blood products and the physiology of blood transfusion in medicine. The French Agency for the Health Safety of Health Products. Transfus Clin Biol 2005; 12: 169-76.



- presenza di sanguinamento in atto in pazienti con malattia epatica;
 - prevenzione del sanguinamento, in caso di chirurgia o procedure invasive, in pazienti con malattia epatica;
 - pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K, in presenza di emorragia intracranica o maggiore, o in preparazione di intervento chirurgico indifferibile, se non è disponibile il complesso protrombinico, che costituisce la prima scelta terapeutica;
 - pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta e sanguinamento in atto, in associazione alla correzione della causa scatenante;
 - pazienti con leucemia promielocitica (M3);
 - correzione del sanguinamento microvascolare in pazienti sottoposti a trasfusione massiva;
 - deficit di singoli fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per esempio, deficit di fattore V), in presenza di sanguinamento in atto o per prevenirlo, in caso di chirurgia o procedure invasive
- trattamento aferetico delle microangiopatie trombotiche (porpora trombotica trombocitopenica, sindrome uremico-emolitica, sindrome hemolytic anemia elevated liver enzymes and low platelet count - HELLP), come liquido di sostituzione;

- 225 Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 67-82.
- 226 Baglin TP, Keeling DM, Watson HC for the BCSH. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br J Haematol* 2005; 132: 277-85.
- 227 Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). Pazienti in Terapia Anticoagulante Orale Che Cosa Fare in Caso di: Emorragia Intracranica, Emorragie Maggiori, Emorragie Minori (con o senza Eccessiva Anticoagulazione), Correzione di Eccessiva Anticoagulazione in Assenza di Emorragie, FCSA; 2006.
- 228 Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). Guida alla Terapia con Anticoagulanti Orali, 7a ed, FCSA; 2008.
- 229 Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001; 115: 998-1001.
- 230 Huttner HB, Schellinger PD, Hartman M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral haemorrhage related to oral anticoagulant therapy. *Stroke* 2006; 37: 1465-70.
- 231 Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 967-70.
- 232 Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 963-6.
- 233 British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135: 634-41.
- 234 Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 235 Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. British Committee for Standards in Hematology. Guideline on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. 30/01/2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.bcsghguidelines.com/pdf/Coagscreen200107.pdf>.
- 236 Segal J, Dzik WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidenced-based review. *Transfusion* 2005; 45: 1413-25.
- 237 Dzik WH. The NHLBI Clinical Trials Network in transfusion medicine and hemostasis: an overview. *J Clin Apher* 2006; 21: 57-9.
- 238 British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004; 124: 433-53.
- 239 Tripodi G, Antonucci S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2006; 4: 158-80.



- ricostituzione di sangue intero per exsanguino-trasfusione;
- angioedema ereditario per deficit dell'inattivatore della C1-esterasi, in assenza del plasmaderivato specifico.

5.3.1 Criteri di appropriatezza all'utilizzo del plasma in neonatologia

I tempi di coagulazione nel neonato, mediamente più lunghi rispetto all'adulto, non sono necessariamente correlati ad un rischio di sanguinamento.^{240, 241}

Questo è vero a maggior ragione nel neonato pretermine; pertanto le sole alterazioni dei test di coagulazione, in assenza di sintomatologia o di rischio emorragico, non costituiscono un'indicazione alla trasfusione di PFC.^{242, 243}

Il PFC è indicato nel sanguinamento indotto da deficit di vitamina K e nel sanguinamento (o nel grave rischio di sanguinamento) da CID. Esso trova indicazione, inoltre, nel trattamento dei deficit congeniti di un singolo fattore della coagulazione, per il quale non sia disponibile il relativo concentrato.

5.3.2 Criteri di inappropriatezza all'utilizzo del plasma

- Ipovolemia (cristalloidi, colloidali sintetici, albumina al 5% sono più sicuri, più economici e più facilmente disponibili);
- Procedure di plasma exchange (escluse le microangiopatie trombotiche)
- Supporto nutrizionale;
- Trattamento di stati di immunodeficienza.

5.3.3 Dosi appropriate di plasma

Il dosaggio dipende dalla situazione clinica individuale e dalle patologie di base, ma una dose iniziale di 10-15 ml di plasma pro kilo di peso corporeo (per un incremento del fattore carente di circa il 25%) rappresenta una dose generalmente accettata anche se non supportata da forti evidenze.

E' importante monitorare la risposta, sia dal punto di vista clinico, sia mediante misurazioni del tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale (PTT), INR e/o il dosaggio di specifici fattori della coagulazione.

5.3.4 Controindicazioni all'utilizzo del plasma

- A. Assoluta:
- deficit di IgA con presenza documentata di anticorpi anti-IgA.
- B. Controindicazioni relative:
- Allergia alle proteine plasmatiche;
 - Precedenti reazioni alla somministrazione di PFC;
 - Scompenso cardiaco latente o manifesto;
 - Edema polmonare.

²⁴⁰ Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion 2002; 42: 1398-413.

²⁴¹ Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F101-7.

²⁴² Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion 2002; 42: 1398-413.

²⁴³ Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F101-7.



5.3.5

Effetti collaterali specifici

- Reazioni allergiche acute lievi per ipersensibilità alle proteine infuse.
- Reazioni allergiche acute gravi anafilattiche o anafilattoidi, dovute ad ipersensibilità alle proteine infuse o ad anticorpi anti-IgA.
- Tossicità da citrato: velocità di infusione elevate possono causare effetti cardiovascolari come risultato della tossicità da citrato specialmente in pazienti con disordini della funzione epatica.
- TRALI

5.3.6

Modalità appropriate per la somministrazione del plasma

5.3.6.1

Temperatura unità di plasma

Poiché i fattori della coagulazione decadono rapidamente dopo lo scongelamento, il plasma va trasfuso appena scongelato.

Lo scongelamento va effettuato a bagnomaria a 37°C e la trasfusione deve essere effettuata subito dopo per evitare la perdita dei fattori labili della coagulazione (V e VIII). Non deve essere sottoposto a riscaldamento diretto da fonti di calore e una volta scongelato non può essere ricongelato.

5.3.6.2

Somministrazione

Tutti gli emocomponenti devono essere trasfusi utilizzando un agocannula di grosso calibro (negli adulti da 18-20 G) ed attraverso un set contenente un filtro da 170 - 200 µm per trattenere i microaggregati.

5.3.6.3

Osservazione e sorveglianza durante la trasfusione

Le reazioni da trasfusioni plasma possono comprendere i seguenti segni e sintomi:

- Reazione febbrile non emolitica: aumento di temperatura di 1°C o più durante o in seguito alla trasfusione e senza nessun'altra causa.
- Reazione da contaminazione batterica dell'unità: shock, febbre elevata, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza renale, delirio, vomito con striature ematiche, diarrea, dolore muscolare.
- Reazione allergica del tipo orticaria: pomfi, eritema locale, prurito.
- Reazione allergica del tipo anafilattico: shock, tosse, insufficienza respiratoria, instabilità pressoria, nausea, dolore addominale del tipo colico, vomito, perdita di coscienza dopo infusione di pochi millilitri in assenza di febbre (che può comparire 50-60 minuti dopo).
- 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.
- TRALI: insufficienza respiratoria con quadro clinico e radiologico di edema polmonare non cardiogeno (ARDS).



- Sovraccarico circolatorio: quadro di scompenso cardiaco acuto con edema polmonare cardiogeno.

5.3.6.4

Verifica dell'efficacia

La valutazione dell'efficacia trasfusione di plasma si effettua con il dosaggio di PT e/o PTT da eseguirsi entro 4 ore.

5.4

Criteri di appropriatezza all'utilizzo di albumina

La richiesta dell'albumina o PPS deve essere effettuata utilizzando il registro modello M_R-S-7_1 “*Richiesta albumina umana/PPS*”.

La richiesta di albumina al di fuori delle indicazioni previste dalla modulistica dovrà essere accompagnata da una breve relazione clinica da inviarsi al SIMT.

5.4.1

Condizioni acute

Indicazioni sempre appropriate

La somministrazione di albumina è sempre appropriata per valori di albuminemia < 2 g/dL (nel bambino < 2.5 g/dL) e nella plasmateresi terapeutica nello scambio di grandi volumi di plasma, superiori a 20 mL/kg in unica seduta o 20 mL/kg/settimana in sedute successive.

Indicazioni occasionalmente appropriate

La somministrazione di albumina è occasionalmente appropriata:

- nello shock quando le soluzioni cristalloidi o i colloidi non proteici (trattamento di prima scelta) siano già stati impiegati a dosaggi massimali, senza aver ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidi non proteici siano controindicati,^{244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260}

- 244 Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; **316**: 961-4.
- 245 Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful [editorial]. *BMJ* 1998; **317**: 223-4.
- 246 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; **317**: 235-40.
- 247 Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients: The albumin reviewers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2**: CD001208.
- 248 Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **1**: CD001208
- 249 Wilkes M, Navickis RJ. Patient survival after albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 149-64.
- 250 Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM. A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2003; **20**: 771-93.
- 251 Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD001208.
- 252 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2247-56.
- 253 Liberati A, Moja L, Moschetti I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Intern Emerg Med* 2006; **1**: 243-5.
- 254 Prinoth O, Strada P. Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina. *Il Servizio Trasfusionale* 2002; **3**: 5-10.
- 255 Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web:
[http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 256 Pulimood TB, Park GR. Debate: albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care* 2000; **4**: 151-5.
- 257 Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **4**: CD000567.
- 258 Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **1**: CD001319.
- 259 Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids vs crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD000567.



- negli interventi di chirurgia maggiore (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) qualora, dopo la normalizzazione della volemia, l’albuminemia è < 2 g/dL; ^{261, 262, 263, 264}
 - negli ustionati, successivamente alla fase rianimatoria, dopo le prime 24 ore, quando è indicata la somministrazione di albumina al 5% con una posologia diversificata in relazione all’estensione della superficie corporea ustionata secondo il seguente schema posologico:
 SC 30 - 50%: 0,3 cc x kg x % di SC ustionata in 24 ore;
 SC 50 - 70%: 0,4 cc x kg x % di SC ustionata in 24 ore;
 SC 70 - 100%: 0,5 cc x kg x % di SC ustionata in 24 ore.
 SC = superficie corporea
 - negli ustionati, nella fase post-rianimatoria, superati i problemi volemicici legati all’elevata permeabilità capillare, se:
 - l’albuminemia è < 1 g/dL (endpoint 2 g/dL);
 - l’albuminemia è di 1-2 g/dL con intolleranza all’alimentazione enterale o edema tissutale massivo o disfunzione polmonare, che potrebbe essere aggravata da una bassa pressione oncotica.
 - Per correggere l’iponatriemia non responsiva alle terapie standard²⁶⁵
- In tali condizioni l’infusione appropriata di albumina al 5% o al 20% è di 1 - 2 g/kg/die;
- negli interventi di cardiocirurgia per l’espansione post-operatoria della volemia come trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloidi non proteici;^{266,267}
 - nella iperbilirubinemia del neonato dopo la fototerapia e l’exsanguinotrasfusione;
 - nella plasmateresi terapeutica, nel caso siano scambiati piccoli volumi di plasma in associazione ai cristalloidi.^{268, 269, 270}

- 260 Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD000567.
- 261 Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med 2004; 32: 2029-38.
- 262 Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann Surg 2003; 237: 319-34.
- 263 Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2002; 30: 2175-82.
- 264 Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005; 33: 1681-7.
- 265 Raccomandazioni AISF-SIMTI: l’uso appropriato dell’albumina nei pazienti con cirrosi epatica. Edizione 2016
- 266 Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. Crit Care Med 2002; 30: 2649-54.
- 267 Schroth M, Plank C, Meissner U, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. Pediatrics 2006; 118: 76-84.
- 268 Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF. Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. Transfusion 1984; 24: 256-9.
- 269 Quillen K, Berkman EM. Introduction to therapeutic apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles and Practice, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 49-69.
- 270 Crookston K, Simon TL. Physiology of apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles and Practice, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 71-93.



5.4.2

Condizioni croniche

Indicazioni sempre appropriate

La somministrazione di albumina è sempre appropriata:

- nella cirrosi epatica²⁷¹:
 - se l’ascite non responsiva ai diuretici;^{272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280}
 - nella paracentesi di grandi volumi (> 5L);^{281, 282, 283, 284}
 - nella sindrome epatorenale (SER);^{285, 286, 287, 288}
 - nella peritonite batterica spontanea (PBS);^{289, 290, 291, 292, 293, 294}
- nella sindrome nefrosica con:^{295, 296, 297}

- 271 AISF-SIMT “L’uso appropriato dell’albumina nei pazienti con cirrosi epatica”, 2016
- 272 Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30: 639-45.
- 273 Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1010-6.
- 274 Vizzuti F, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Diuretic and natriuretic effects of long term albumin infusion in patients with cirrhosis and ascites. A randomized controlled study [abstract]. *J Hepatol* 2001; 34 (Suppl 1): S17.
- 275 Laffi G, Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G. Is the use of albumin of value in the treatment of ascites in cirrhosis? The case in favour. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 660-3.
- 276 Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-54.
- 277 Runyon BA; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 841-56.
- 278 Gentilini P, Bernardi M, Bolondi L, et al. The rational use of albumin in patients with cirrhosis and ascites. A Delphi study for the attainment of a consensus on prescribing standards. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 539-46.
- 279 Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006; 26: 46-54.
- 280 Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1403-7.
- 281 Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493-502.
- 282 Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, et al. Randomized comparative study of hemagel vs albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991; 13: 707-13.
- 283 Fassio E, Terg R, Landeira G, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992; 14: 310-6.
- 284 Planas R, Gines P, Arroyo V, et al. Dextran-70 vs albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990; 99: 1736-44.
- 285 Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-27.
- 286 Cárdenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol* 2003; 2: 23-9.
- 287 Arroyo V, Terra C, Ginès P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 254-64.
- 288 Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight: management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 338-48.
- 289 Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.
- 290 Runyon BA. Albumin infusion for spontaneous bacterial peritonitis. *Lancet*. 1999; 354: 1838-9.
- 291 Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-53.
- 292 Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718-25.
- 293 Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. Randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 42: 627-34.
- 294 Wong F. Volume expanders for spontaneous bacterial peritonitis: are we comparing oranges with oranges? *Hepatology* 2005; 42: 533-5.



- albuminemia è < 2 g/dL,
 - ipovolemia marcata,
 - edema polmonare acuto,
 - insufficienza renale acuta.
- nelle sindromi da iponutrizione nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione enterale, con volume della diarrea > 2 L/die e albuminemia sierica < 2 g/dL.

5.4.3

Criteri di inappropriatezza all'utilizzo di albumina

La somministrazione di albumina è sempre inappropriata nelle seguenti condizioni:

- albuminemia $> 2,5$ g/dL (ad eccezione di casi particolari sopra riportati);
- ipoalbuminemia in assenza di edemi e ipotensione acuta;
- malnutrizione;
- cicatrizzazione ferite;
- shock non emorragico^{298,299};
- ascite responsiva ai diuretici;
- ustioni nelle prime 24 ore;
- enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento;
- pancreatiti acute e croniche;
- emodialisi; ^{300, 301, 302, 303}
- ischemia cerebrale; ³⁰⁴
- emodiluizione normovolemica acuta in chirurgia;
- sindrome da iperstimolazione ovarica. ^{305,306,307}

- 295 Yoshimura A, Ideura T, Iwasaki S, et al. Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. Clin Nephrol 1992; 37: 109-14.
- 296 Akcicek F, Yalniz T, Basci A, et al. Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? BMJ 1995; 310: 162-3.
- 297 Haller C. Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations. Kidney Blood Press Res 2005; 28: 307-10.
- 298 Margaron MP, Soni NC. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. J Appl Physiol 2002; 92: 2139-45.
- 299 Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. Br J Anaesth 2004; 92: 821-7.
- 300 Emili S, Black NA, Paul RV, et al. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 33: 1107-14.
- 301 Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, O'Rourke K. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 487-92.
- 302 Nakamoto H, Honda N, Mimura T, Suzuki H. Hypoalbuminemia is an important risk factor of hypotension during hemodialysis. Hemodial Int 2006; 10 (Suppl 2): S10-5.
- 303 Leon JB, Albert JM, Gilchrist G. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2006; 48: 28-36.
- 304 Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2002; 4: CD000103.



5.5 Criteri di appropriatezza all'utilizzo delle immunoglobuline

La richiesta di immunoglobuline deve essere effettuata utilizzando il registro modello M_R-S-7_2 “Richiesta immunoglobuline EV”.

La richiesta di immunoglobuline al di fuori delle indicazioni previste dalla modulistica dovrà essere conforme al regolamento aziendale per la prescrizione dei farmaci off label.

5.5.1 Indicazioni sempre appropriate

I criteri di appropriatezza all'utilizzo delle immunoglobuline sono definiti dal Decreto Ministeriale del 2/10/2002 “Specialità medicinali contenenti immunoglobuline umane normali per uso endovenoso” pubblicato nella GURI n 260 del 6/11/2002 ed elencati nella tabella successiva.³⁰⁸

IMMUNODEFICIENZE		
Indicazione	Dose	Frequenza di somministrazione
Immunodeficienza primaria*	Dose iniziale: 0.4-0.8 g/kg Mantenimento: 0.2-0.8 g/kg	Ogni 2-4 settimane per ottenere un livello di 2-4 g/L
Immunodeficienza secondaria	0.2-0.4 g/kg	Ogni 3-4 settimane per ottenere un livello di 2-4 g/L
Bambini con AIDS	0.2-0.4 g/kg	Ogni 3-4 settimane

IMMUNOMODULAZIONE		
Indicazione	Dose	Frequenza di somministrazione
PTI o Sindrome di Werlhof	0.8-1.0 g/kg	Al giorno 1, eventualmente ripetuto una sola volta entro 3 giorni ³⁰⁹
Sindrome di Guillain-Barrè	0.4 g/kg/die	Per 3-7 giorni
Malattia di Kawasaki	1.6-2 g/kg	In più dosi per 2-5 giorni in associazione con ASA
	Oppure 2g/kg	In un'unica dose in associazione con ASA

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO		
Trattamento delle infezioni e profilassi della GVHD**	0.5 g/kg	Ogni settimana dal giorno 7 fino a 3 mesi dopo il trapianto
Persistente deficit di sintesi	0.5 g/kg	Ogni mese fino a normalizzazione del

- ³⁰⁵ Ben-Chetrit A, Elda-Geva T, Gal M, et al. The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo-controlled trial. Human Reprod 2001; 16: 1880-4.
- ³⁰⁶ Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2: CD001302.
- ³⁰⁷ Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. Human Reprod 2003; 18: 2283-8.
- ³⁰⁸ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale N. 260 del 06/11/2002. Ministero della Sanità – Decreto 2/10/2002. Specialità medicinali contenenti immunoglobuline umane normali per uso endovenoso.
- ³⁰⁹ De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, Menichelli A, Mori P, Zecca M, Pession A Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica. 2000 Apr;85(4):420-4.



degli anticorpi	livello di anticorpi
-----------------	----------------------

* Deficit primitivi

- Immunodeficienze umorali^{310,311}:
 - a) Agammaglobulinemia legata al cromosoma X.
 - b) Immunodeficienza comune variabile.
 - c) Immunodeficienza con iper-IgM.
 - d) Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (talvolta).
 - e) Deficit delle sottoclassi IgG (talvolta con o senza deficit di IgA).
- Immunodeficienze combinate:
 - a) Tutti i tipi di immunodeficienza grave combinata.
 - b) Sindrome di Wiskott-Aldrich.
 - c) Atassia-teleangectasia.
 - d) Nanismo ad arti corti.
 - e) Disordine linfoproliferativo legato al cromosoma X.

* Deficit secondari

- a) Nelle malattie linfoproliferative con deficit anticorpale (mieloma multiplo, LLC, LNH) l'utilizzo delle IVIG, al fine di mantenere livelli plasmatici di IG > 4-6 g/L, è indicato nel caso di pazienti con documentato deficit anticorpale e episodi infettivi recidivanti ^{312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329}

- 310 Rinaldi S, Prinoth O. Proposta di linee guida per l'uso clinico delle immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa (IVIG). Il Servizio Trasfusionale, 2002, 3: 12-9.
- 311 Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 312 Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. Transfusion 2003; 43: 1460-80.
- 313 Sacher RA, et al. Intravenous immunoglobulin consensus statement. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S139-46.
- 314 Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Gloding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. Clin Exp Immunol 1979; 36: 237-42.
- 315 Ochs HD, Fischer SH, Wedgwood RJ. Modified immune globulin: its use in the prophylactic treatment of patients with immune deficiency. J Clin Immunol 1982; 2 (Suppl 2): 22S-30S.
- 316 Pirofsky B. Intravenous immunoglobulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. Am J Med 1984; 76: 53-60.
- 317 Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 696-707.
- 318 Stiehm ER. Immune globulin therapy. In: Mintz PD, editor. Transfusion therapy: clinical principles and practice, Bethesda, MD: AABB Press, 1999.
- 319 Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. Transfusion 2006; 46: 741-53.
- 320 Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 3-25.
- 321 Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. Ann Intern Med 1990; 113: 926-33.
- 322 Douzinas EE, Pitaridis MT, Louris G, et al. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. Crit Care Med 2000; 28: 8-15.
- 323 Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons — 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/r5108a1.htm>.
- 324 Alejandra MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD001090.
- 325 Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD000361.
- 326 Gelfand EW. Antibody-directed therapy: past, present and future. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (Suppl 4): S111-6.
- 327 Hume HA, Anderson DR. Guidelines for the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21 (Suppl 1): S1-2.
- 328 Robinson P, Anderson D, Brouwers M, et al; IVIG Hematology and Neurology Expert Panels. Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21 (Suppl 1): S3-8.



- b) Sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia: le IVIG devono essere impiegate in bambini HIV positivi con ipogammaglobulinemia per la prevenzione di infezioni opportunistiche;^{330,331}
- c) Trapianto di midollo osseo allogenico;^{332, 206, 207}
- d) Prematurità: la profilassi con IVIG può avere un ruolo nel neonato di basso peso alla nascita (<1.500 g) o in presenza di gravi infezioni; la posologia è di 0,4-0,7 g/kg in 1-7 somministrazioni;^{188, 189}
- ** Non esistono evidenze sull'efficacia delle IG nella profilassi della GVHD. L'uso terapeutico delle IG dovrebbe essere limitato ai casi di IgG < 400mg/dl, come terapia sostitutiva in una condizione di immunodeficienza secondaria.³³³

Inoltre, l'utilizzo endovenoso delle immunoglobuline policlonali trova indicazione nei casi di infezione neonatale o di sepsi severa, particolarmente nelle forme steroidi resistenti.³³⁴

La terapia con IVIG è indicata se il livello delle IgG è < 5 g/L.

Dopo l'inizio della terapia sono necessari da 3 a 6 mesi per il raggiungimento dell'equilibrio.

La dose iniziale raccomandata è di 0,4-0,8 g/kg di peso corporeo, seguita da somministrazioni successive ogni 2-4 settimane di 0,2-0,8 g/kg, al fine di ottenere livelli minimi di IgG > 5 g/dL.^{335, 336}

- 329 Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21 (Suppl 1): S9-56.
- 330 Provan D, Nokes TJC, Agrawal S, et al. Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin. Disponibile all'indirizzo web: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_080790.
- 331 Australian Health Ministers' Conference. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.nba.gov.au/ivig/pdf/criteria.pdf>.
- 332 Ephrem A, Misra N, Hasan G, et al. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immunoglobulin. Clin Exp Med 2005;5: 135-40.
- 333 Gruppo di Lavoro AIEOP-Trapianto di cellule staminali emopoietiche. Linee guida per la gestione dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. <http://www.aieop.org/?q=lineeguida.html>.
- 334 Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Ohlsson A, Lacy J. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD001239
- 335 Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. Clin Exp Immunol 1974; 17: 19-27.
- 336 Buckley RH. Long term use of intravenous immune globulin in patients with primary immunodeficiency diseases: inadequacy of current dosage practices and approaches to the problem. J Clin Immunol 1982; 2 (Suppl 2): 15S-21S.



5.5.2

Indicazioni occasionalmente appropriate

La somministrazione di IVIG è occasionalmente appropriata:

EMATOLOGIA	
Patologie	Indicazioni e dosaggi
Anemia emolitica Autoimmune ³³⁷⁻³³⁸	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti con AEA da Ab caldi non responsiva a corticosteroidi o a splenectomia, o nei quali i suddetti trattamenti sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg
Aplasia pura della serie rossa ³³⁹	Le IVIG possono essere usate in pazienti con documentata infezione da Parvovirus B19 e anemia grave. 0,4 g/kg ogni 28 gg.
Malattia emolitica neonatale (MEN) ^{340,341}	Le IVIG sono raccomandate in neonati con grave MEN (0.5-1g/kg/die per tre dosi), se non sono attuabili altri provvedimenti terapeutici. Le IVIG somministrate alla madre prima del parto possono essere prese in considerazione per evitare sequele debilitanti, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.
Neutropenia Immunomediata	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati
Porpora post-trasfusionale ^{342,343}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti severamente affetti
Refrattarietà alla trasfusione piastrinica	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati
Trombocitopenia neonatale allo immune ³⁴⁴	Le IVIG sono raccomandate in neonati sintomatici, ad alto rischio di emorragia intracranica, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. Le IVIG prima del parto possono essere usate in madri ad alto rischio, con storia di trombocitopenia neonatale alloimmune e trombocitopenia fetale o neonatale. 1g/kg per settimana (alla madre).

³³⁷ Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Curr Opin Hematol 2001; 8: 411-6.

³³⁸ Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, Farruggia P, Verzeegnassi F, Masera N, Saracco P, Fasoli S, Miano M, Girelli G, Barcellini W, Zanella A, Russo G; AIHA Committee of the Italian Association of Paediatric Onco-haematology (AIEOP). Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. Blood Transfus 2017; 15(3):259-67.

³³⁹ Moudgil A, Shidban H, Nast CC, et al. Parvovirus B19 infection-related complications in renal transplant recipients: treatment with intravenous immunoglobulin. Transplantation 1997; 64: 1847-50.

³⁴⁰ Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, et al. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures and promises. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (Suppl 4): S133-8

³⁴¹ Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate. Cochrane Database Syst Rev 2002; 3: CD003313.

³⁴² British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.

³⁴³ Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm

³⁴⁴ Rayment R, Brunskill SJ, Stanworth S, et al. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Cochrane Database Syst Rev 2005; 1: CD004226.



MALATTIE INFETTIVE	
Patologie	Indicazioni e dosaggi
Profilassi per il CMV nel trapianto di organi solidi	Le IVIG possono essere usate in riceventi CMV-negativi di organi CMV-positivi 0,4 g/kg ogni 28 gg

NEUROLOGIA	
Patologie	Indicazioni e dosaggi
Encefalomielite acuta disseminata ³⁴⁵	Le IVIG possono essere considerate se la terapia di prima linea (steroidi ad alte dosi) è inefficace o controindicata. 2g/kg, in 2 gg. per i pazienti pediatrici. o in 2-5 gg. per gli adulti.
Epilessia intrattabile dell'infanzia ³⁴⁶	Le IVIG possono avere un ruolo in alcune sindromi (ad esempio: West, Lennox-Gastaut) come ultima risorsa, specialmente nei casi che possono essere candidati alla resezione chirurgica.
Miastenia grave ^{347,348,349,350,351,352}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con crisi miastenia (0,4 g/kg/die per 5 gg. o 2g/kg per 2 gg.). La terapia di mantenimento è ancora sperimentale
Neuropatia multifocale motoria ^{353,354,355,356,357}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti che hanno una neuropatia multifocale motoria progressiva e sintomatica, diagnosticata sulla base di reperti elettrofisiologici che escludano altre possibili condizioni non rispondenti a questo trattamento. 0,4 g/kg/die per 5 gg.
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica ^{358,359}	Le IVIG sono raccomandate come scelta equivalente alla plasmaferesi terapeutica in fase acuta in bambini e adulti. L'impiego nel trattamento cronico è suggerito attualmente solo da studi osservazionali. 0,4 g/kg/die per 5 gg.
Sclerosi multipla ³⁶⁰	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con manifestazioni di grado moderato o severo di sclerosi multipla in ricaduta-remissione, per i quali

- ³⁴⁵ Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21 (Suppl 1): S57-107
- ³⁴⁶ Latov N, Chaudhry V, Koski CL, et al. Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (Suppl 4): S126-32
- ³⁴⁷ Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease: evidence-based indications and safety profile. Pharmacol Ther 2004; 102: 177-93.
- ³⁴⁸ Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology: therapeutic considerations and practical issues. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 36-44.
- ³⁴⁹ Gürçan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. Ann Pharmacother 2007; 41: 812-23.
- ³⁵⁰ Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. JAMA 2004; 291: 2367-75
- ³⁵¹ Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. Transfusion 2005; 45: 1640-57.
- ³⁵² Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD002277.
- ³⁵³ Czaplinski A, Steck AJ. Immune mediated neuropathies: an update on therapeutic strategies. J Neurol 2004; 251: 127-37.
- ³⁵⁴ Nobile-Orazio E. Treatment of dys-immune neuropathies. J Neurol 2005; 252: 385-95.
- ³⁵⁵ Nobile-Orazio E, Terenghi F. IVIg in idiopathic autoimmune neuropathies: analysis in the light of the latest results. J Neurol 2005; 252 (Suppl 1): I7-13.
- ³⁵⁶ Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD 004429.
- ³⁵⁷ Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Leger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD003217.
- ³⁵⁸ van Doorn PA. Treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Rev Neurol (Paris) 1996; 152: 383-6.
- ³⁵⁹ Kuntzer T. Treatment options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Rev Neurol (Paris) 2006; 162: 539-43.
- ³⁶⁰ Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immune globulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 1149-56.



NEUROLOGIA	
Patologie	Indicazioni e dosaggi
	altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.
Sindrome di Lambert-Eaton ³⁶¹	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con sindrome di grado severo, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg.
Stiff-person Syndrome , ^{362,363}	Le IVIG si sono rivelate efficaci in uno studio clinico randomizzato (14 pazienti); possono avere un ruolo se i farmaci GABA-ergici sono inefficaci o controindicati. 2 g/Kg/mese.

REUMATOLOGIA	
Patologie	Indicazioni e dosaggi
Dermatomiosite, polimiosite ³⁶⁴	Le IVIG possono essere usate in pazienti con malattia attiva e di grado severo, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. 0,4 g/Kg/die per 5gg.
LES	Le IVIG possono essere usate in pazienti con LES attivo e di grado severo, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.
Vasculiti sistemiche	Le IVIG possono essere usate in pazienti con malattia attiva e di grado severo, particolarmente in quelli con vasculiti ANCA-positive o altre vasculiti sistemiche, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.

TRAPIANTO RENALE	
Patologie	Indicazioni e dosaggi
Desensibilizzazione pretrapianto ^{365,366,367,368,369,370}	Le IVIG possono essere usate (anche in abbinamento alla plasmaferesi) in pazienti con elevati livelli di Ab anti-HLA pre-trapianto, come strategia desensibilizzante.

A causa della continua emergenza di nuove indicazioni d'uso, del sempre più esteso uso off-label e della sostanziale incertezza in merito alla durata di

- ³⁶¹ Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD003279.
- ³⁶² Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. J Neurol 2005; 252 (Suppl 1): I19-25.
- ³⁶³ Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. N Engl J Med 2001; 345: 1870-6.
- ³⁶⁴ Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3 : CD003643.
- ³⁶⁵ Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into crossmatch-positive recipients. Transplantation 2000; 70: 887-95.
- ³⁶⁶ Jordan SC. Management of the highly HLA-sensitized patient. A novel role for intravenous gammaglobulin [editorial]. Am J Transplant 2002; 2: 691-2.
- ³⁶⁷ Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implication. Am J Transplant 2003; 3 : 653-64.
- ³⁶⁸ Jordan CS, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3256-62.
- ³⁶⁹ Jordan SC, Vo AA, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. Am J Transplant 2006; 6: 459-66.
- ³⁷⁰ Beimler JH, Susal C, Zeier M. Desensitization strategies enabling successful renal transplantation in highly sensitized patients. Clin Transplant 2006; 20 (Suppl 17): 7-12.



trattamento (con particolare riferimento alle malattie neurologiche che si associano ai disordini immunitari), negli ultimi anni l'utilizzo delle IG ha continuato a crescere comportando progressivamente un potenziale disequilibrio tra disponibilità e domanda.

Analogamente a quanto già avvenuto in altri Paesi, con particolare riferimento alle raccomandazioni adottate in Canada, si forniscono di seguito una serie di linee generali di indirizzo per garantire l'appropriatezza d'uso delle immunoglobuline umane nel contesto di carenza:

- prescrizione esclusivamente nel rispetto delle indicazioni autorizzate da scheda tecnica e di quelle ammesse alla rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96;
- utilizzo prioritario nelle indicazioni per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche (e utilizzo preferenziale di alternative terapeutiche ove disponibili);
- utilizzo del minor dosaggio efficace per il minor tempo necessario a garantire l'efficacia clinica.

5.6 Criteri di appropriatezza all'utilizzo dei concentrati di antitrombina

I concentrati di antitrombina (AT) rappresentano un presidio terapeutico utile nelle carenze primitive e secondarie.

La richiesta di concentrati di antitrombina (AT) deve essere effettuata utilizzando il registro modello M_R-S-7_3 “*Richiesta antitrombina*”.

5.6.1 Criteri di appropriatezza nei pazienti con deficit congenito di antitrombina

La carenza congenita, in assenza di sintomatologia o di fattori di rischio, non costituisce indicazione alla terapia sostitutiva con concentrati di AT, che va temporaneamente riservata, in associazione a terapia eparinica, alle seguenti condizioni:^{371,372}

- profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni ad alto rischio: interventi di chirurgia maggiore, procedure ostetriche (quali parto o aborto), traumi, immobilizzazione;
- trattamento di manifestazioni trombotiche in atto, fino al raggiungimento del livello di anticoagulazione orale indicato.

I pazienti con deficit congenito di AT e ripetuti episodi di tromboembolismo devono essere sottoposti a terapia anticoagulante orale a tempo indeterminato.^{373,374}

5.6.2 Criteri di appropriatezza nei pazienti con deficit acquisito di antitrombina

Vi sono scarse evidenze per il trattamento con AT in condizioni di deficit acquisito; la terapia con AT può trovare giustificazione, anche se il livello delle evidenze non è elevato, nella CID associata a sepsi severa, nella quale l'impiego di alte dosi, non associate a eparina, potrebbe migliorare la sopravvivenza dei pazienti^{375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397}

- 371 Hathaway WE, Goodnight SH Jr. Malattie dell'Emostasi e Trombosi, Milano, Italia, McGraw-Hill Companies Italia; 1994.
- 372 Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates: are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995; 73: 340-8
- 373 Hathaway WE, Goodnight SH Jr. Malattie dell'Emostasi e Trombosi, Milano, Italia, McGraw-Hill Companies Italia; 1994.
- 374 Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates: are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995; 73: 340-8
- 375 Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998; 2: 90-6.
- 376 Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione -Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2 007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 377 Hauptman JG, Hassouna HI, Bell TG, et al. Efficacy of antithrombin III in endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Circ Shock* 1988; 25: 111-22.
- 378 Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost* 1989; 15: 347-52.
- 379 Taylor FB Jr, Emerson TE Jr, Jordan R, et al. Antithrombin III prevents the lethal effects of escherichia coli infusion in baboons. *Circ Shock* 1988; 26: 227-35.
- 380 Emerson TE Jr, Fournel MA, Leach WJ, Redens TB. Protection against disseminated intravascular coagulation and death by antithrombin III in the escherichia coli endotoxemic rat. *Circ Shock* 1987; 21: 1-13.
- 381 Fourier F, Chopin C, Huart JJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993, 104: 882-8.



Inoltre, esistono evidenze che nei pazienti in trattamento extracorporeo in associazione con eparina, bassi livelli di antitrombina riducono l'attività dell'eparina e si associano ad una coagulazione prematura del circuito.³⁹⁸⁻³⁹⁹

5.6.3

Indicazioni inappropriate all'utilizzo dei concentrati di antitrombina

Sono necessari ulteriori studi per quanto riguarda l'uso di concentrati di AT in caso di.^{400,401}

- CID associata a trauma, ustioni, gravidanza;
- neonati da madri carenti o con storia familiare di tromboembolismo venoso severo;
- trombosi in atto con bassi livelli di AT e resistenza all'eparina;
- tromboembolismo acuto in corso di terapia con L-asparaginasi;^{402,403,404,405}

- 382 Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. Shock
1997; 8: 328-34.
- 383 Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind
multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. Intens
Care Med 1998; 24: 663-72.
- 384 Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical
complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. Intens Care Med 1998; 24: 336-42.
- 385 Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-dose antithrombin II I in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 1869-78.
- 386 Messori A, Vacca F, Vaiani M, et al. Antithrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicenter observational study. Crit C
are 2002; 6: 447-51.
- 387 Fourrier F, Jourdain M, Tournays A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. Crit Care Med 2000; 28 (Suppl 9): S38-43.
- 388 Hoffmann JN, Muhlbayer D, Jochum M, Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and
fibrinolysis in patients with severe sepsis. Crit Care Med 2004; 32: 1851-9.
- 389 Levi M. Antithrombin in sepsis revisited. Crit Care 2005; 9: 624-5.
- 390 Kountchev J, Bijuklic K, Bellmann R, et al. Reduction of D-dimer levels after therapeutic administration of antithrombin in acquired antithro
mbin deficiency of severe sepsis. Crit Care 2005; 9: R596-600.
- 391 Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and
without concomitant heparin. Thromb Haemost 2006; 95: 850-6.
- 392 Wiedermann CJ. Clinical review: molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. Crit Care 2006; 10: 209.
- 393 Gonano C, Sitzwohl C, Meitner E, et al. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering
from sepsis. Crit Care 2006; 10: R160-5.
- 394 Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe
sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2006; 4: 90-7.
- 395 Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of
death: efficacy and safety. Crit Care Med 2006; 34: 285-92.
- 396 Hoffmann JN, Schick K. Antithrombin and hypercoagulability in sepsis: insights from thromboelastography? Crit Care 2007; 11: 115.
- 397 Hoffmann JN, Fertmann JM, Jauch KW. Microcirculatory disorders in sepsis and transplantation: therapy with natural coagulatory inhibitors
antithrombin and activated protein C. Curr Opin Crit Care 2006; 12: 426-30.
- 398 Joannidis M1, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. Crit Care.
2007;11(4):218.
- 399 Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in
critically ill patients. Kidney Int. 2005; 67(6):2361-7.
- 400 Hathaway WE, Goodnight SH Jr. Malattie dell'Emostasi e Trombosi, Milano, Italia, McGraw-Hill Companies Italia; 1994.
- 401 Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates: are they clinically useful? Thromb Haemost 1995; 73: 340-8
- 402 Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in
treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res 2000; 24: 559-65.
- 403 Beinart G, Damon L. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia.
Am J Hematol 2004; 77: 331-5.
- 404 Andrew M, Brooker L, Mitchell L. Acquired antithrombin III deficiency secondary to asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic
leukaemia. Blood Coagul Fibrinolysis 1994; 5 (Suppl 1): S24-36.



- circolazione extracorporea;
- trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto ortotopico di fegato;
- malattia veno occlusiva dopo trapianto di midollo;^{406,407}

L'uso di AT, inoltre, non è generalmente indicato (non vi sono prove di efficacia clinica), anche in presenza di livelli di AT decisamente inferiori alla norma, come nelle condizioni di carenza cronica non scompensata di seguito riportate: epatopatia acuta o cronica, sindrome nefrosica, enteropatia proteino-disperdente, pre-eclampsia, sindrome da distress respiratorio neonatale, politrauma e postoperatorio in assenza di CID.⁴⁰⁸

5.6.4

Calcolo della dose di antitrombina da somministrare

Non c'è alcuna evidenza clinica che livelli sopranormali di AT garantiscano una migliore protezione rispetto ai livelli fisiologici, peraltro un sovradosaggio non implica un aumento del rischio emorragico. Prima di iniziare la terapia sostitutiva con concentrato specifico, è consigliato eseguire un dosaggio di AT funzionale. In considerazione del fatto che la somministrazione di 1 UI/kg di peso aumenta l'attività dell'AT plasmatica di 1,5 %, la dose da somministrare risulta così calcolata:

$$\text{Unità di AT} = \text{peso corporeo (kg)} \times [\text{livello desiderato-attività dosata (\%)}] / 1,5.$$

⁴⁰⁵ Matsuzaki A, Suminoe A, Hara T. Antithrombin III supplementation in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 601-3.

⁴⁰⁶ Morris JD, Harris RE, Hashmi R, et al. Antithrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 871-8.

⁴⁰⁷ Haire WD, Ruby EI, Stephens LC, et al. A prospective randomized double-blind trial of antithrombin III concentrate in the treatment of multiple-organ dysfunction syndrome during hematopoietic stem cell transplantation. *BiolBlood Marrow Transplant* 1998; 4: 142-50.

⁴⁰⁸ Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasma derivati. 1a Edizione Settembre 2008



5.7 Criteri di appropriatezza all'utilizzo dei concentrati di complesso protrombinico

I concentrati di complesso protrombinico (CCP) sono indicati nei:

5.7.1 Deficit congeniti

Il CCP non attivato è impiegato solo in caso di documentato deficit dei singoli fattori II e X, per la profilassi o il trattamento delle emorragie; se non disponibile, in alternativa, può essere utilizzato il plasma fresco congelato (PFC); analogamente, nel caso di deficit congeniti di FVII e FIX, si può ricorrere al CCP solo in assenza di concentrati specifici.^{409,410,411,412}

Il CCP attivato, rappresenta un'alternativa terapeutica, insieme con il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), per il trattamento di episodi emorragici in emofilia A con inibitori.⁴¹³

Per il deficit congenito di FII o FX è indicato un dosaggio di 20 - 30 UI/kg, secondo la gravità, localizzazione ed estensione dell'emorragia. Una volta somministrata la dose iniziale, è necessario monitorare il livello dei singoli fattori carenti, per poter decidere sulla dose di mantenimento successiva, considerando che il livello minimo emostatico richiesto per il FII è 20 - 30 UI/dL e per il FX è 10 - 15 UI/dL.

5.7.2 Deficit acquisiti

Nei deficit acquisiti dei fattori del complesso protrombinico (grave epatopatia, riduzione da perdita o diluizione) e in presenza di emorragia, il CCP può essere somministrato in alternativa al PFC, come presidio di seconda scelta, valutandone il maggior rischio trombotico rispetto al plasma.^{414,415,416}

La somministrazione di CCP è indicata:

- In pazienti con deficit singoli o multifattoriali del complesso protrombinico, in presenza di emorragia;^{417,418,419,420}

- 409 Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2003. Disponibile all'indirizzo web: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/ITALIA_Coagulopatie.pdf.
- 410 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia 2003; 9: 1-23.
- 411 Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia 2004; 10: 593-628.
- 412 Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM; North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004; 2: 248-56.
- 413 Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol 2006; 133: 591-605.
- 414 Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications and risk: a task force summary. Thromb Res 1999; 95 (Suppl 1): S3-6.
- 415 Kohler M, Hellstern P, Lechler E, et al. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. Thromb Haemost 1998; 80: 399-402.
- 416 Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. Thromb Res 1999; 95 (Suppl 1): S13-7.
- 417 Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia 2004; 10: 593-628.
- 418 Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM; North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004; 2: 248-56.
- 419 Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 15-20.



- In presenza di limitazioni all'uso del PFC per rischio di sovraccarico del circolo o per necessità di emostasi immediata, nelle seguenti situazioni:
 - patologia epatica severa con grave emorragia o in preparazione di interventi chirurgici programmati con rischio di emorragia (trapianto di fegato); ^{293,294}
 - carenza di vitamina K (da terapia antibiotica, diarrea persistente, malassorbimento, malnutrizione), in presenza di emorragie a rischio di vita. ^{293,294}
- Per correggere un eccesso di anticoagulazione da dicumarolici o per interrompere una TAO in situazioni di emergenza (emorragia acuta maggiore, intervento chirurgico indifferibile); ^{421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436}
- In caso di terapia anticoagulante orale (TAO), il CCP può essere il farmaco di prima scelta anche se, secondo la causa, localizzazione ed estensione di un'emorragia manifesta o potenziale, occorre valutare l'utilizzo di altri presidi terapeutici, come la vitamina K e/o il PFC.

- 420 Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione -Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e
plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2 007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 421 Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). Pazienti in Terapia Anticoagulante
Orale – Che Cosa Fare in Caso di: Emorragia Intracranica, Emorragie Maggiori, Emorragie Minori (con o senza Eccessiva Anticoagulazione),
Correzione di Eccessiva Anticoagulazione in Assenza di Emorragie FCSA; 2006.
- 422 Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). Guida alla Terapia con
Anticoagulanti Orali, 7a ed, FCSA; 2008.
- 423 Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters
of haemostasis in critically ill patients. Br J Haematol 2004; 125: 69-73.
- 424 Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anti coagulant reversal: the relative efficacy of infusion of fresh frozen plasma and
clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Thromb Haemost 1997; 77: 477-80.
- 425 Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of
over-anticoagulation with warfarin. Br J Haematol 2001; 115: 145-9.
- 426 Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate
(Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. Br J Haematol 2002; 116: 619-24.
- 427 Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients
presenting with major bleeding. Br J Haematol 2001; 115: 998-01.
- 428 Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral
hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and
prothrombin complex concentrates. Stroke 2006; 37: 1465-70.
- 429 Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with
warfarin. Thromb Haemost 2003; 89: 278-83.
- 430 Baglin T, Keeling DM, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on oral anticoagulation (warfarin): third
edition-2005 update. Br J Haematol 2006; 132: 277-85
- 431 Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. J Thromb Haemost 2006;
4: 967-70.
- 432 Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin concentrate: where are the evidence-based data? J Thromb Haemost 2006; 4: 963-
6.
- 433 Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. Transfus Med Rev 2007; 21: 37-48.
- 434 Vigùè B, Ract C, Tremey B, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. Intensive
Care Med 2007; 33: 721-5.
- 435 Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral
anticoagulation. Thromb Res 2007; 121: 9-16
- 436 Salamat A, Seaton J, Watson HG. Impact of introducing guidelines on anticoagulant reversal. Transfus Med 2005; 15: 99-105.



- Nell'emofilia acquisita, dove può essere impiegato il CCP contenente fattori della coagulazione attivati.^{437,438,439,440,441}

5.7.3

Posologia e modalità di somministrazione

I dosaggi e la durata della terapia sostitutiva vanno regolati in base alla severità dell'alterazione emostatica, della localizzazione e dell'estensione dell'emorragia, e della situazione clinica.

Prima della somministrazione di CCP vanno eseguiti test dell'emostasi, compatibilmente con l'urgenza clinica (PT/INR, aPTT e, se possibile, il dosaggio dei fattori del complesso protrombinico), per decidere dosi e durata della terapia. Per emorragie gravi o interventi chirurgici maggiori la dose media iniziale da somministrare in bolo è di 20 - 25 UI/kg. Dopo una prima somministrazione del farmaco occorre controllare a distanza di 30 - 60' il PT/INR, per poter valutare se proseguire la terapia e a quale dosaggio.

-
- ⁴³⁷ Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. Haemophilia 2004; 10: 169-73.
- ⁴³⁸ Tjønnfjord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: the updated Norwegian experience. Haemophilia 2004; 10 (Suppl 2): 41-5.
- ⁴³⁹ Tjønnfjord GE. Surgery in patients with hemophila and inhibitors: a review of the Norwegian experience with FEIBA. Semin Hematol 2006; 43 (Suppl 4): S18-21.
- ⁴⁴⁰ Berntorp E, Gringeri A, Leissinger C, et al. New approaches to using FEIBA in the treatment of inhibitors patients. Semin Thromb Hemost 2006; 32 (Suppl 2): 22-7.
- ⁴⁴¹ Kraut EH, Aledort LM, Arkin S, et al. Surgical interventions in a cohort of patients with haemophilia A and inhibitors: an experiential retrospective chart review. Haemophilia 2007; 13: 508-17.



Indice di revisione	Motivo della revisione	Data
Ed.0 Rev.00	Emissione	25/11/2008
Ed.1 Rev.00	Revisione	15/09/2009
Ed.2 Rev.00	Revisione	23/02/2011
Ed.3 Rev.00	Revisione	06/03/2012
Ed.4 Rev.00	Revisione	22/05/2013
Ed.4 Rev.01	adeguamento al DM del 2/11/2015, pubblicato sulla GURI. del 28.12.2015, “ <i>Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti</i> ”, alle Raccomandazioni AISE-SIMTI: <i>l'uso appropriato dell'albumina nei pazienti con cirrosi epatica</i> . Ed. 2016 ed alle indicazioni dell'ATIII nei pazienti in trattamento extracorporeo in associazione con eparina.	12/07/2017
Ed. 5 Rev. 00	adeguamento del sistema di gestione per la qualità all'edizione 2015 della norma UNI EN ISO 9001.	13/10/2017

Redazione

Data

Dorina B. M. Cultrera

Gaetano Lombardo

Piera Samperi

Alessandra Lapiana

Luigi Coppola

Simona Tomaselli

Giuseppa Attanasio

Carolina Circognini

Maria Grazia Rapisarda

Giovanni Meli

Uros Markovic

Maria Rita Badagliacca

Maria Antonietta Cutuli

Gabriella Patanè

Marco Torrisi



Verifica

Data

Vincenzo Parrinello

Approvazione

Data

Antonio Lazzara

Sebastiano Costanzo

Laura Terranova

Vincenzo Parrinello

Dorina B. M. Cultrera

Rosamaria Rosso

Gaetano Lombardo

Andrea Di Cataldo

Angelo G. Giuffrida

Vito Pavone

Sabrina Rubino



Giuseppe Covato	
Alfio Castro	
Antonella Mariani	
Rita Vasta	
Angela Passafiume	
Ratifica	
Data	
Antonio Lazzara	

