

Linee guida per l'uso appropriato delle trasfusioni di sangue

Antonino Cartabellotta^{1*}, Anna Lina Patti², Franco Berti³

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, UOC Medicina Interna 2, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, ³Medico, Direttore UOC Medicina Interna 2, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini

Le emotrasfusioni sono molto frequenti nella pratica clinica, ma non sono esenti da rischi. Oltre al notevole sottoutilizzo delle alternative¹, audit effettuati nel Regno Unito mostrano un tasso di inappropriata nell'uso degli emocomponenti $\geq 20\%$ ², esponendo i pazienti a rischi evitabili (ricevere il sangue sbagliato, complicanze quali sovraccarico circolatorio e insufficienza polmonare acuta associata alle trasfusioni) e sprecando una risorsa scarsa e costosa.

Questo articolo riassume le più recenti raccomandazioni del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) sulle trasfusioni di sangue³. Le raccomandazioni del NICE si basano su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili e su una esplicita valutazione del rapporto costo-efficacia. Quando sono disponibili solo minime evidenze, le raccomandazioni sono basate sull'esperienza e l'opinione del Gruppo di sviluppo della Linea Guida (*Guideline Development Group – GDG*) su ciò che costituisce una buona pratica. I livelli di evidenza per le singole raccomandazioni sono evidenziati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Alternative alle trasfusioni per i pazienti sottoposti a intervento chirurgico

1.1. Eritropoietina

- Infondere eritropoietina solo se:
 - il paziente è anemico con caratteristiche cliniche che richiedono una trasfusione, rifiutata per motivi religiosi o per altre ragioni, *oppure*
 - non è disponibile sangue compatibile perché il paziente presenta anticorpi anti-eritrociti
- Non infondere eritropoietina solo per ridurre la necessità di trasfusioni di sangue nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati e su studi di costo-efficacia]

1.2. Ferro per via orale o endovenosa

- Nei pazienti con anemia da carenza marziale, prescrivere ferro per os prima e dopo l'intervento chirurgico. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati, su studi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Considerare il ferro per via endovenosa prima o dopo l'intervento chirurgico per i pazienti:
 - con carenza marziale che non tollerano o non as-

sorbono il ferro per os o che non sono in grado di garantire l'aderenza terapeutica al trattamento per via orale⁴, *oppure*

- con diagnosi di carenza marziale funzionale, *oppure*
- con diagnosi di anemia da carenza marziale e tempo di attesa per l'intervento chirurgico troppo breve per rendere efficace il trattamento per via orale

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati, su studi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG].

- Per i pazienti con anemia e malattia renale cronica, fare riferimento alla specifica linea guida NICE⁵.

1.3. Recupero di sangue e acido tranexamico

- Somministrare acido tranexamico ai pazienti adulti che devono essere sottoposti a intervento chirurgico, per i quali si prevede una perdita di sangue moderata (>500 ml). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da trial controllati randomizzati e su un'analisi originale di costo-efficacia]*
- Considerare l'acido tranexamico per i bambini che devono essere sottoposti a intervento chirurgico, per i quali si prevede una perdita di sangue moderata (>10% del volume di sangue). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da trial controllati randomizzati]*
- Non usare di routine il recupero del sangue senza l'acido tranexamico. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati e su un'analisi originale di costo-efficacia]*
- Considerare il recupero di sangue intraoperatorio con acido tranexamico per i pazienti che si prevede perdano un ingente volume di sangue (es. cardiocirurgia, chirur-

Citazione. Cartabellotta A, Patti AL, Berti F. Linee guida per le trasfusioni di sangue. *Evidence* 2016;8(10): e1000155.

Publicato 31 ottobre 2016

Copyright. © 2016 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

gia vascolare complessa, procedure ostetriche maggiori, ricostruzione pelvica, in chirurgia della scoliosi). [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da trial controllati randomizzati, su un'analisi originale di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Globuli rossi

- Utilizzare soglie trasfusionali restrittive nei pazienti che necessitano di trasfusioni di emazie e non hanno emorragie gravi o sindrome coronarica acuta, e per quelli che necessitano di trasfusioni periodiche per anemia cronica. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati e su studi di costo-efficacia]
- Considerare una soglia trasfusionale di 7 gr/dl e un target di concentrazione di emoglobina dopo la trasfusione di 7-9 gr/dl. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati]
- Per i pazienti con sindrome coronarica acuta, considerare una soglia trasfusionale di 8 gr/dl e un target di concentrazione di emoglobina dopo la trasfusione di 8-10 gr/dl. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati]
- Per i pazienti con anemia cronica che necessita di periodiche trasfusioni di sangue, definire soglie e target individuali di concentrazione emoglobinica. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- In assenza di emorragia attiva, considerare di trasfondere singole unità di globuli rossi negli adulti o volumi equivalenti calcolati sul peso corporeo nei bambini e negli adulti con basso peso corporeo. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Dopo la trasfusione di una singola unità di emazie (o volumi equivalenti, calcolati sul peso corporeo, per bambini o adulti con basso peso corporeo), eseguire una rivalutazione clinica, controllare i livelli di emoglobina e trasfondere ulteriormente solo se necessario. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3. Piastrine

3.1. Pazienti trombocitopenici con emorragia attiva

- Trasfondere piastrine nei pazienti con una conta piastrinica $<30 \times 10^3/\mu\text{l}$ ed emorragia clinicamente rilevante, di grado 2 secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): es. epistassi prolungata, vasta emorragia cutanea, ematemesi o melena. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Utilizzare soglie superiori di conta piastrinica (massimo $100 \times 10^3/\mu\text{l}$) per i pazienti con trombocitopenia e una delle seguenti condizioni:
 - grave emorragia, gradi 3 e 4 secondo l'OMS: es. emorragia che richiede trasfusione di emazie
 - emorragia in sedi critiche: es. sistema nervoso centrale, occhi

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3.2. Pazienti trombocitopenici senza emorragia attiva che devono essere sottoposti a procedure invasive o intervento chirurgico

- Effettuare trasfusioni profilattiche di piastrine sino a raggiungere la soglia $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ nei pazienti senza emorragia attiva che devono essere sottoposti a procedure invasive o ad intervento chirurgico. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati sull'esperienza e l'opinione del GDG]
 - Considerare una soglia più elevata (es. $50-75 \times 10^3/\mu\text{l}$) per i pazienti con un alto rischio di sanguinamento che devono essere sottoposti a procedure invasive o ad intervento chirurgico dopo aver preso in considerazione:
 - la procedura specifica cui il paziente deve essere sottoposto
 - la causa della trombocitopenia
 - l'eventuale calo della conta piastrinica
 - eventuali anomalie dell'emostasi concomitanti
- [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Considerare trasfusioni profilattiche di piastrine fino a raggiungere la soglia $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ in pazienti sottoposti a chirurgia in sedi critiche (es. sistema nervoso centrale, compresa la camera posteriore degli occhi). [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3.3. Pazienti trombocitopenici senza emorragia attiva che non devono essere sottoposti a procedure invasive o intervento chirurgico

- Eseguire trasfusioni profilattiche di piastrine nei pazienti con conta piastrinica $<10 \times 10^3/\mu\text{l}$ senza emorragia attiva che non devono essere sottoposti a procedure invasive o interventi chirurgici, a meno che non esista un trattamento alternativo per la loro condizione clinica o a meno che non abbiano controindicazioni alla trasfusione di piastrine, quali: insufficienza midollare cronica, trombocitopenia autoimmune o indotta da eparina, porpora trombotica trombocitopenica. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a molto bassa da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3.4. Controindicazioni alle trasfusioni profilattiche di piastrine

- Non eseguire di routine trasfusioni profilattiche di piastrine nei pazienti con una delle seguenti condizioni:
 - insufficienza midollare cronica
 - trombocitopenia autoimmune

- trombocitopenia indotta da eparina
- porpora trombotica trombocitopenica

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Non eseguire trasfusioni profilattiche di piastrine nei pazienti sottoposti a procedure a basso rischio di sanguinamento: es. catetere venoso centrale, puntato midollare, biopsia ossea. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

3.5. Dosaggio

- Non trasfondere di routine più di una singola dose di piastrine.
- Considerare di trasfondere più di una singola dose di piastrine solo nei pazienti con grave trombocitopenia con emorragia in sede critica, come il sistema nervoso centrale (inclusi gli occhi).
- Dopo ogni trasfusione piastrinica rivalutare le condizioni cliniche del paziente, controllare la conta piastrinica e trasfondere ulteriormente solo se necessario. *[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

4. Plasma fresco congelato

- Considerare una trasfusione di plasma fresco congelato nei pazienti con sanguinamento clinicamente significativo senza gravi emorragie, solo se i risultati dei test di coagulazione sono anormali (es. INR >1.5). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da trial controllati randomizzati e da studi osservazionali e sull'opinione ed esperienza del GDG]*
- Non eseguire trasfusioni di plasma fresco congelato per correggere anomalie della coagulazione in pazienti che:
 - non hanno emorragia in atto (a meno che non debbano essere sottoposti a procedure invasive o interventi chirurgici e hanno un rischio di sanguinamento clinicamente significativo)
 - devono neutralizzare l'effetto anticoagulante di un antagonista della vitamina K

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare trasfusioni profilattiche di plasma fresco congelato per i pazienti con coagulazione anormale sottoposti a procedure invasive o interventi chirurgici con un rischio di sanguinamento clinicamente rilevante. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Rivalutare le condizioni cliniche del paziente e ripetere i test di coagulazione dopo la trasfusione di plasma fresco congelato per garantire che stia ricevendo una dose adeguata e somministrare ulteriori unità solo se necessario. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

5. Crioprecipitato

- Considerare le trasfusioni di crioprecipitato nei pazienti senza gravi emorragie in atto che hanno un sanguinamento clinicamente significativo e concentrazione di fibrinogeno <150 mg/dl. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da uno studio osservazionale e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Non eseguire trasfusioni di crioprecipitato per correggere la concentrazione di fibrinogeno in pazienti senza emorragie in atto non sottoposti a procedure invasive o interventi chirurgici con rischio di sanguinamento clinicamente rilevante. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Considerare le trasfusioni profilattiche di crioprecipitato per i pazienti con una concentrazione di fibrinogeno <100 mg/dl sottoposti a procedure invasive o interventi chirurgici con rischio di sanguinamento clinicamente rilevante. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Nelle trasfusioni di crioprecipitato utilizzare la dose di 2 unità per gli adulti (per i bambini utilizzare 5-10 ml/kg fino ad un massimo di 2 unità). *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Rivalutare le condizioni cliniche del paziente, ripetere il dosaggio del fibrinogeno e somministrare ulteriori dosi di crioprecipitato solo se necessario. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

6. Complesso protrombinico concentrato

- Somministrare immediatamente complesso protrombinico concentrato per neutralizzare in emergenza l'effetto anticoagulante del warfarin in pazienti con una delle seguenti condizioni cliniche:
 - sanguinamento grave, oppure
 - trauma cranico con sospetta emorragia intracerebrale

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Per neutralizzare l'effetto anticoagulante nei pazienti con stroke ed emorragia intracerebrale primaria, fare riferimento alla specifica linea guida NICE⁶.
- Considerare una trasfusione immediata di complesso protrombinico concentrato per neutralizzare l'effetto anticoagulante del warfarin in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in emergenza, in relazione al livello di anticoagulazione e al rischio di sanguinamento. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Monitorare l'INR per confermare che l'effetto anticoagulante del warfarin sia stato adeguatamente neutralizzato e, in caso negativo, considerare un'ulteriore somministrazione di complesso protrombinico concentrato. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

7. Emotrasfusioni nei pazienti con emorragia digestiva superiore acuta

- Fare riferimento alla specifica linee guida NICE⁷.

8. Sicurezza del paziente

8.1. Monitoraggio delle reazioni trasfusionali acute

- Monitorare le condizioni del paziente e i segni vitali prima, durante e dopo l'emotrasfusione per rilevare eventuali reazioni trasfusionali acute che possono richiedere diagnosi e trattamento immediati. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- I pazienti che stanno ricevendo o hanno ricevuto una trasfusione di sangue devono rimanere sotto osservazione in un setting idoneo con professionisti esperti nel monitoraggio e nella gestione delle reazioni trasfusionali acute. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

8.2. Sistemi elettronici per l'identificazione dei pazienti

- Considerare l'utilizzo di un sistema di identificazione elettronica dei pazienti per migliorare sicurezza ed efficienza dell'intero processo trasfusionale. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali sull'analisi dei costi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

9. Informazioni per i pazienti

- Fornire informazioni verbali e scritte ai pazienti che potrebbero ricevere o che hanno ricevuto una trasfusione, ed eventualmente ai loro familiari o caregiver per spiegare:

- motivazioni della trasfusione
- rischi e benefici della trasfusione
- modalità della trasfusione
- eventuali necessità trasfusionali della persona
- eventuali opzioni alternative che possono ridurre la necessità di una trasfusione
- che non sono più idonei a donare il sangue
- che è opportuno che facciano le domande che ritengono necessarie

[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Documentare il colloquio nella cartella clinica del paziente. *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Fornire ai pazienti e ai loro medici di famiglia copia della lettera di dimissione o altra comunicazione scritta che spieghi:

- i dettagli di eventuali trasfusioni ricevute
- le motivazioni per cui sono stati trasfusi
- eventuali eventi avversi
- che non sono più idonei a donare il sangue.

[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da studi qualitativi e sull'esperienza e parere del GDG]

10. Potenziali ostacoli all'implementazione

Tre raccomandazioni che potrebbero avere un grande impatto sulla pratica sono:

- l'uso dell'acido tranexamico nei pazienti operati in cui si preveda un'emorragia di entità moderata;
- l'implementazione di sistemi elettronici di identificazione del paziente per migliorare sicurezza ed efficienza dell'intero processo trasfusionale;
- il consenso informato del paziente, al fine di assicurare adeguate informazioni in merito alla trasfusione e alle eventuali opzioni alternative⁸.

L'implementazione di sistemi elettronici di identificazione del paziente, seppur costosa, permetterà di risparmiare il tempo del personale infermieristico e di quello di laboratorio e di ridurre gli sprechi di unità di emazie. È verosimile che l'implementazione di altre raccomandazioni permetta di ridurre l'uso inappropriato di emocomponenti e i relativi costi. Le organizzazioni sanitarie dovrebbero individuare gli ostacoli locali all'implementazione e sviluppare strategie efficaci per superarli⁹.

11. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha identificato alcune aree di priorità per la ricerca futura:

- Nei pazienti con malattie cardiovascolari croniche, qual è l'efficacia e la costo-efficacia di soglie e target restrittivi per le trasfusioni di globuli rossi rispetto a soglie meno restrittive?
- Qual è l'efficacia e la costo-efficacia dei sistemi informatizzati di supporto alle decisioni cliniche, rispetto alla pratica corrente, per ridurre le emotrasfusioni inappropriate, la quantità totale di emotrasfusioni e la mortalità?
- Nei pazienti che devono essere sottoposti a intervento cardiocirurgico con un alto rischio di emorragia post-operatoria, il recupero intraoperatorio di sangue e la sua reinfusione è efficace e costo-efficace rispetto alla pratica corrente?
- Nei pazienti con anomalie della coagulazione sottoposti a procedure invasive o interventi chirurgici, qual è la dose di plasma fresco congelato più efficace per prevenire eventi emorragici?

BIBLIOGRAFIA

1. Murphy MF, Gerrard R, Babra P, et al. 2013 national patient blood management survey. NHS Blood and Transplant, 2014. Disponibile a: <http://hospital.blood.co.uk/media/27840/generic-pbmsurvey-2013-report.pdf>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2016.
2. NHS Blood and Transplant. National comparative audit of blood transfusion. 2013. Disponibile a: <http://hospital.blood.co.uk/audits/national-comparative-audit>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2016.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Blood transfusion. November 2015. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/NG24. Ultimo accesso: 31 ottobre 2016.

4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. January 2009. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg76. Ultimo accesso: 31 ottobre 2016.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: managing anaemia. June 2015. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng8. Ultimo accesso: 31 ottobre 2016.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. July 2008. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg68. Ultimo accesso: 31 ottobre 2016.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. August 2016. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg141. Ultimo accesso: 31 ottobre 2016.
8. NHS Blood and Transplant. Patient information leaflet: will I need a blood transfusion?
9. Goodnough LT, Murphy MF. Do liberal blood transfusions cause more harm than good? *BMJ* 2014;349:g6897.