



***Procedura per l'implementazione  
di un programma "patient blood  
management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

**INDICE:**

1. Premessa
2. Scopo e campo di applicazione
3. Descrizione delle attività e matrice di responsabilità correlate all'osservanza della procedura
4. Valutazione del quadro ematochimico del paziente
5. Procedura Operativa
6. Sicurezza della terapia marziale per via endovenosa
7. Linee Guida (LG CNS 05 27/10/2016)

Redatta da	Dott. Giuseppe Cerciello	Dirigente Medico
	Dott.ssa Viviana Lo Conte	Dirigente Farmacista
Verificata da	Dott.ssa Antonietta Vozza	Direttore UOC Ematologia
	Prof. Antonio Leonardi	Direttore UOC Farmacia
	Prof. Fabrizio Pane	Direttore UOC Trasfusionale
	Dott.ssa Carla Riganti	Dirigente Medico Delegato Presidente C.O.B.U.S. Direzione Sanitaria
Approvata da	Dott.ssa Emilia Anna Vozzella	Direttore Sanitario Aziendale
Deliberata da	Avv. Anna Iervolino	Direttore Generale
Data Deliberazione		



## ***Procedura per l'implementazione di un programma "patient blood management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

### **1. Premessa:**

L'autosufficienza di sangue e dei suoi prodotti costituisce, ai sensi dell'articolo 11 della legge n. 219/2005, un interesse sovraregionale e sovraziendale, finalizzato a garantire a tutti i cittadini la costante e pronta disponibilità quantitativa e qualitativa dei prodotti e delle prestazioni trasfusionali necessari per l'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza. Contemporaneamente è continua l'attenzione sul buon uso del sangue, la necessità di contenerne il fabbisogno, ridurre in modo significativo l'utilizzo di emocomponenti e di medicinali plasmaderivati, prevenire le trasfusioni evitabili e ridurre i costi ed i rischi ad esse correlati. A questo scopo sono stati emanati il Decreto del Ministro della Salute 2 novembre 2015, recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", e le "Linee guida per il programma di patient blood management". I documenti che rappresentano le fonti per la redazione delle suddette linee guida sono in Europa il documento della Commissione Europea denominato: "Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU – A Practical Implementation Guide for Hospitals"; ed in Italia "Raccomandazioni per l'implementazione del programma di patient blood management – applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto".

### **2. Scopo e campo di applicazione:**

Il presente documento intende recepire ed adottare nella pratica clinica della AOU Federico II il programma nazionale di *Patient Blood Management*. Il Patient Blood Management ha un rationale economico-finanziario che nasce dalla crescente consapevolezza della consistente dimensione dei costi diretti e indiretti della terapia trasfusionale; esso rappresenta, infatti, una strategia rivelatasi costo-efficace, utile sia ai pazienti sia ai diversi modelli sanitari deputati a garantire a essi i livelli essenziali, sostenibili, di assistenza. I tre fondamenti del PBM sono:

- 1) ottimizzare l'ERITROPOIESI del paziente
- 2) ridurre al minimo le perdite di sangue
- 3) sfruttare e ottimizzare la riserva fisiologica dell'anemia del singolo paziente

### **3. Descrizione delle attività e matrice di responsabilità correlate all'osservanza della procedura**

Il Patient Blood Management è un approccio multiprofessionale e multidisciplinare per l'ottimale gestione dell'anemia, dell'emostasi (anche chirurgica), per il contenimento del fabbisogno trasfusionale omologo nel perioperatorio, per l'impiego appropriato degli emocomponenti e, ove applicabile, dei medicinali plasmaderivati, finalizzato anche alla preparazione del paziente candidato



## ***Procedura per l'implementazione di un programma "patient blood management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

a trattamenti chirurgici programmati. Pertanto, il programma di gestione pre-operatoria della risorsa "sangue del paziente" deve garantire un percorso diagnostico-terapeutico strutturato basato almeno su tre specialisti: chirurgo, anestesista e medico specialista in medicina trasfusionale; ove necessario, il percorso deve essere integrato con la collaborazione di altre figure mediche quali l'esperto di emostasi e trombosi, l'ematologo clinico, il cardiologo, o altro specialista con competenze adeguate a identificare e trattare, in modalità multidisciplinare e multimodale, le patologie di base del paziente candidato a chirurgia elettiva.

L'obiettivo di questa procedura è quello di ottimizzare l'assetto emopoietico preoperatorio dei pazienti anemici da sottoporre ad intervento chirurgico elettivo e ad alto rischio di trasfusione perioperatoria in modo da programmare una adeguata strategia trasfusionale.

E' stato dimostrato che l'Hb e l'Ht preoperatorio possono essere impiegati come predittori prognostici per specifiche categorie di pazienti tra cui quelli sottoposti a intervento di bypass aortocoronarico ed a chirurgia ortopedica. Infatti l'anemia preoperatoria, come la trasfusione di sangue allogeneico, è associata ad un aumento della morbilità e della mortalità del paziente nel periodo perioperatorio.

Lo sviluppo di un protocollo multidisciplinare condiviso tra anestesisti, chirurghi e trasfusionisti che preveda la precoce identificazione preoperatoria del paziente anemico insieme all'impiego di strategie terapeutiche finalizzate ad ottimizzare l'assetto emopoietico del paziente consentirà di ricorrere alla più appropriata strategia trasfusionale evitando così tutti i rischi legati ad una potenziale trasfusione e nello stesso tempo contribuendo ad ottimizzare la gestione delle scorte di sangue.

### **4. Valutazione del quadro ematochimico del paziente**

Ad una distanza ottimale di almeno 14 - 28 giorni prima dell'intervento chirurgico il paziente dovrà essere sottoposto alle seguenti indagini :

- a) Emocromo e reticolociti
- b) Valutazione del bilancio marziale: sideremia, ferritina, transferrina ed indice di saturazione della transferrina;
- c) Indici di flogosi: VES, PCR, fibrinogeno
- d) Profilo coagulativo: PT, PTT, INR
- e) Valutazione clearance della creatinina.

L'algoritmo di valutazione proposto da questo studio prevede anche la valorizzazione diagnostica degli indici di Wintrobe (MCV, MCH, MCHC) per l'orientamento differenziativo dell'anemia nelle diverse possibilità:

- a) Anemia normocronica normocitica (anemia da flogosi cronica, anemia da insufficienza renale cronica)
- b) Anemia ipocromica microcitica (anemia ferro carenziale)
- c) Anemia normocromica macrocitica (anemia da deficit di acido folico e vit.B12, anemia diseritropoietica).



***Procedura per l'implementazione  
di un programma "patient blood  
management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

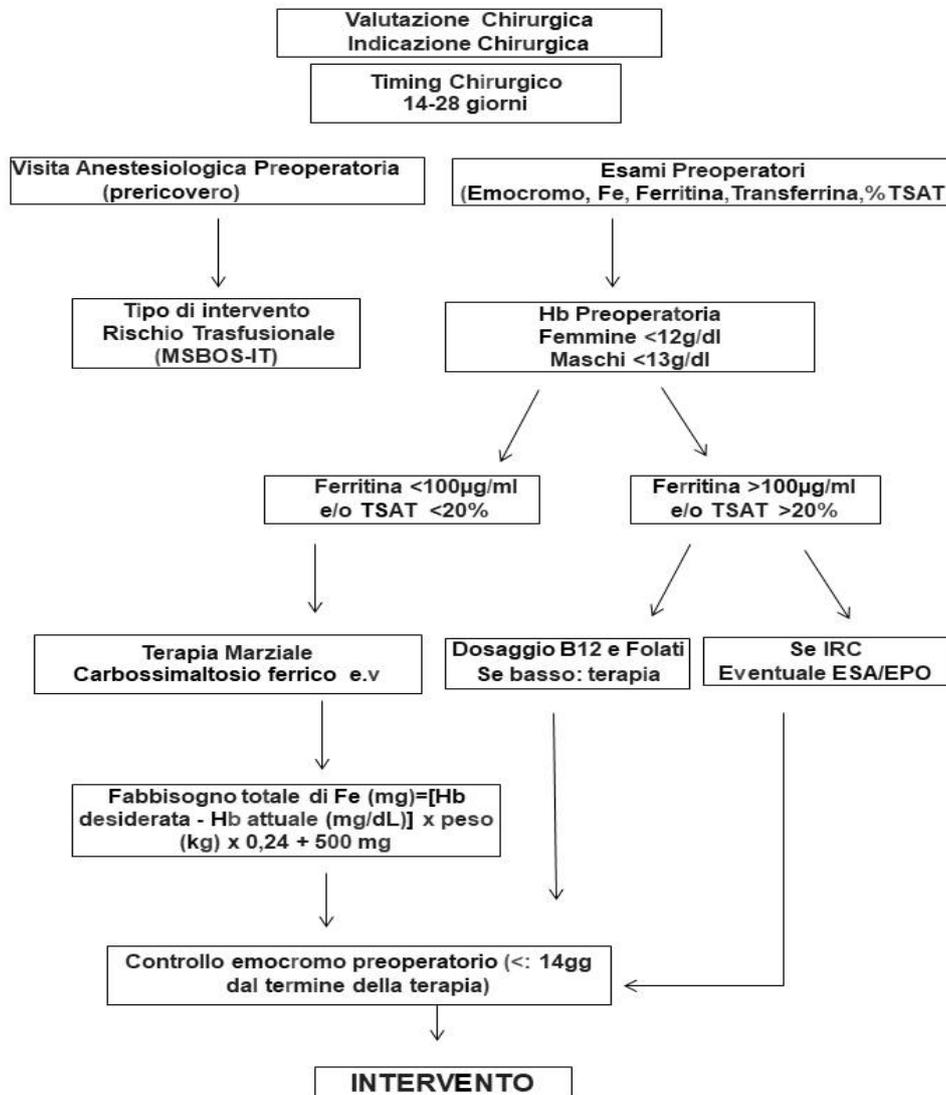
*E' inoltre necessario tener presente che la valutazione ematologica deve essere condotta non solo sui pazienti che presentino una anemia conclamata ma anche su quelli che presentino valori di emoglobina ed ematocrito sub-ottimali in particolare sui pazienti che sono candidati ad interventi che comportano perdite ematiche rilevanti per i quali sono raccomandabili concentrazioni di emoglobina superiori a 13g/dl per le donne e 13.5-14g/dl per gli uomini.*

## Procedura per l'implementazione di un programma "patient blood management"

U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli

### 5. Procedura Operativa

La valutazione ematologica deve essere condotta non solo sui pazienti che presentino una anemia conclamata ma anche su quelli che presentino valori di emoglobina ed ematocrito sub-ottimali, in particolare sui pazienti che sono candidati ad interventi che comportano perdite ematiche rilevanti per i quali sono **raccomandabili concentrazioni di emoglobina superiori a 13g/dl per le donne e 13.5-14g/dl per gli uomini**





## ***Procedura per l'implementazione di un programma "patient blood management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

### **Sicurezza della terapia marziale per via endovenosa**

Recentemente, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha pubblicato le "Nuove raccomandazioni per gestire il rischio di reazioni allergiche con medicinali contenenti ferro per via endovenosa". Il Comitato di EMA per i Medicinali per Uso Umano (CMUU - *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) ha emanato le seguenti raccomandazioni per gli operatori sanitari, con l'obiettivo di migliorare la sicurezza dei pazienti.

- A)** Il ferro per via endovenosa deve essere somministrato solo quando sono immediatamente disponibili sia "personale addestrato a valutare e gestire le reazioni anafilattiche ed anafilattoidi" sia "strutture di rianimazione".
- B)** La dose test non è più raccomandata.
- C)** Se si verifica una reazione da ipersensibilità, "gli operatori sanitari devono interrompere immediatamente la somministrazione di ferro e adottare adeguate misure terapeutiche".
- D)** "I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di reazioni da ipersensibilità durante e almeno 30 minuti dopo ogni infusione di ferro per via endovenosa".
- E)** Il ferro per via endovenosa è controindicato nei pazienti con ipersensibilità a uno specifico principio attivo, a eccipienti o ad altri prodotti per via parenterale contenenti ferro.
- F)** Il rischio di ipersensibilità è maggiore "nei pazienti con precedenti noti di allergie o di patologie del sistema immunitario o infiammatorie e nei pazienti con una storia di asma grave, eczema o altre allergie atopiche".
- G)** "I prodotti a base di ferro per via endovenosa non devono essere usati durante la gravidanza se non strettamente necessari" e "il loro impiego dovrebbe essere limitato al secondo o terzo trimestre di gravidanza, purché i benefici del trattamento superino chiaramente i potenziali gravi rischi per il feto come anossia e distress". Si suggerisce di evitare il trattamento con ferro per via endovenosa nei pazienti con infezioni acute. Si suggerisce di evitare la somministrazione di ferro per via endovenosa nei pazienti con concentrazioni di ferritina > 300-500 ng/mL e con saturazione della transferrina > 50%.



## ***Procedura per l'implementazione di un programma "patient blood management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

### **6. Linee Guida (LG CNS 05 27/10/2016)**

#### **7.1 Raccomandazioni da adottare nel periodo pre-operatorio, intra-operatorio e post-operatorio**

1. I pazienti con coagulopatie e/o piastrinopatie congenite o acquisite, o anamnesi positiva per emorragia, o in trattamento con anticoagulanti e/o antiaggreganti piastrinici, sono gestiti in tutte le fasi in collaborazione con un esperto di emostasi e trombosi.
2. In tutti i pazienti adulti, candidati a terapia trasfusionale con concentrati eritrocitari (omologhi o autologhi), ospedalizzati ed emodinamicamente stabili, inclusi quelli critici, quelli con precedenti patologie cardiovascolari e quelli candidati ad interventi di chirurgia ortopedica o cardiaca, è raccomandata l'adozione di una soglia trasfusionale restrittiva, stabilita in collaborazione con un esperto di medicina trasfusionale.
3. La soglia trasfusionale da adottare per la terapia con concentrati eritrocitari (omologhi o autologhi) in altre categorie di pazienti è stabilita in collaborazione con un esperto di medicina trasfusionale.
4. Nei pazienti ospedalizzati e clinicamente stabili, in caso di necessità di trasfusione di concentrati eritrocitari (omologhi o autologhi), è trasfusa una sola unità alla volta; la scelta relativa ad un'ulteriore trasfusione deve essere supportata da una attenta rivalutazione clinica del paziente.
5. Nei pazienti con piastrinopenia o disfunzione piastrinica acquisita o in presenza di coagulazione intravascolare disseminata acuta sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore elettiva per i quali esiste un elevato rischio emorragico o il rischio di sanguinamento in sedi critiche, si suggerisce di prendere in considerazione la trasfusione profilattica di concentrati piastrinici. La definizione della soglia trasfusionale e delle tempistiche e modalità della terapia trasfusionale sono stabilite in collaborazione con un esperto di medicina trasfusionale.
6. Le indicazioni ad un programma di autotrasfusione mediante predeposito sono conformi alla normativa vigente.
7. Il volume e la frequenza dei prelievi per campioni ematici destinati alla diagnostica di laboratorio sono contenuti al fine di prevenire l'anemia iatrogena.

#### **7.2 Raccomandazioni da adottare nel periodo pre-operatorio**

8. La preparazione del paziente candidato ad interventi di chirurgia maggiore elettiva non oncologica, a rischio di consistente sanguinamento peri-operatorio, prevede un'accurata valutazione clinico-laboratoristica preoperatoria. La predetta valutazione è finalizzata ad un'attenta anamnesi clinica personale e familiare, alla rilevazione di un'eventuale anemia (allo scopo di contenere il fabbisogno trasfusionale eritrocitario omologo, che può essere associato ad un aumento del rischio di outcome negativo), ad ottimizzare l'eritropoiesi, a identificare e gestire il rischio emorragico, all'eventuale ottimizzazione della riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia (anche mediante



## ***Procedura per l'implementazione di un programma "patient blood management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

l'esecuzione di uno studio della riserva funzionale cardio-respiratoria, ove necessaria) e all'identificazione di fattori di rischio. Essa è di norma eseguita almeno 30 giorni prima della data programmata dell'intervento, in modo da consentire i necessari approfondimenti diagnostici e/o la pianificazione di adeguate misure terapeutiche.

9. Si raccomanda che tutti i pazienti adulti candidati a interventi di chirurgia maggiore elettiva per i quali sia stato impostato un programma multidisciplinare di interventi coordinati che preveda l'adozione delle tecniche farmacologiche o non farmacologiche finalizzate a ottimizzare l'eritropoiesi, a contenere le perdite ematiche o a ottimizzare la tolleranza all'anemia, prima di rilasciare il consenso a uno o più dei suddetti trattamenti, ricevano un'informazione esaustiva sulla loro situazione clinica e sulle strategie di contenimento del fabbisogno trasfusionale omologo incluse nel programma di patient blood management locale, anche mediante l'uso di materiale illustrativo redatto ad hoc dalla struttura ospedaliera.

10. L'anemia è definita secondo le concentrazioni soglia di (Hb) indicate dall'OMS.

11. La concentrazione target dell'emoglobina (Hb) prima degli interventi di chirurgia maggiore in elezione rientra nel range di normalità secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Per gli interventi di chirurgia minore la concentrazione ottimale di Hb preoperatoria viene stabilita dai chirurghi e/o dagli anestesisti in relazione al tipo di intervento programmato.

12. Qualora mediante la valutazione preoperatoria sia rilevata una condizione di anemia, i successivi test diagnostici di laboratorio sono orientati all'identificazione di carenze marziali o altre carenze nutrizionali (acido folico e/o vitamina B12), insufficienza renale cronica e/o patologie infiammatorie croniche.

13. Poiché la concentrazione di Hb preoperatoria è il principale fattore di rischio indipendente per ricevere supporto trasfusionale con concentrati eritrocitari, tutte le carenze di ferro, vitamina B12 e folati, una volta rilevate, sono trattate con ematinici.

14. Successivamente alla diagnosi di carenza marziale, quando la somministrazione di ferro per via orale non sia efficace o scarsamente tollerata oppure l'intervento di chirurgia maggiore elettiva sia programmato meno di quattro settimane dopo la predetta diagnosi, si suggerisce la somministrazione di ferro per via endovenosa.

**Si suggerisce di calcolare la dose di ferro per via endovenosa necessaria per ricostituire le scorte marziali con la formula di Ganzoni 19,56: "fabbisogno totale di ferro (mg) = [Hb desiderata – Hb attuale (mg/dL)] x peso (kg) x 0,24 + 500 mg (deposito di ferro per scorte)". Il programma terapeutico da adottare varia in base alla formulazione di ferro impiegata. Si suggerisce di somministrare 200 mg di ferro elementare per via endovenosa per ogni 500 mL di perdita ematica .**

15. Nei pazienti che, dopo accurata valutazione e appropriata selezione, necessitano di trattamento con fattore stimolante l'eritropoiesi, per evitare la "carenza funzionale" di ferro si suggerisce l'impiego di terapia marziale per via endovenosa.



## ***Procedura per l'implementazione di un programma "patient blood management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

16. Ove indicata la somministrazione di ferro per via endovenosa, si suggerisce l'utilizzo di formulazioni che permettano un ripristino delle scorte mediante dosaggi singoli elevati.

### **7.3 Raccomandazioni da adottare nel periodo intra-operatorio**

17. Per la correzione dell'ipovolemia secondaria a emorragia, quale alternativa farmacologica per migliorare il trasporto di ossigeno, si raccomanda l'impiego delle soluzioni di cristalloidi e dei collodi non proteici come trattamento di prima scelta, utilizzando l'albumina al 5% come seconda scelta, quando le soluzioni di cristalloidi e i collodi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidi non proteici siano controindicati.

18. Allo scopo di contenere in modo efficace il sanguinamento intra-operatorio durante le procedure di chirurgia elettiva, si suggerisce l'utilizzo di combinazioni (ove ritenute appropriate per l'effetto sinergico sulla riduzione della perdita ematica anche in base all'esperienza dell'equipe chirurgica) di tecniche e strumentazione chirurgica finalizzate a contenere il traumatismo di tessuti e vasi e a favorire l'emostasi locale, anche mediante la somministrazione locale di farmaci ad azione vasocostrittiva.

19. Al fine di guidare la fluidoterapia, si raccomanda di preferire sistemi di monitoraggio emodinamico continuo o semi-continuo basati su metodiche di valutazione del flusso piuttosto che delle pressioni.

20. Si suggerisce di adottare protocolli di somministrazione dei fluidi intra-operatori basati sui principi della ottimizzazione emodinamica.

21. Nei pazienti adulti sottoposti ad interventi in cui si preveda una consistente perdita ematica e che non presentino fattori di rischio per ipercoagulabilità all'anamnesi preoperatoria, si suggerisce di considerare l'impiego di acido tranexamico.

22. Nei pazienti sottoposti ad interventi in cui si prevedano perdite ematiche di almeno 1000 mL o comunque  $\geq$  al 20% della volemia, si raccomanda l'adozione di strategie multimodali che includano il ricorso integrato a tecniche di risparmio del sangue (recupero intra-operatorio, tecniche farmacologiche, chirurgiche e anestesologiche).

23. Si raccomanda l'impiego di strumenti point-of-care (POC) per la misurazione non invasiva e in continuo dell'Hb e dell'ematocrito.

24. Si suggerisce l'impiego di strumenti POC per il monitoraggio globale dell'emostasi allo scopo di guidare la terapia sostitutiva dei fattori della coagulazione e di contenere il supporto trasfusionale con emocomponenti negli interventi di cardiocirurgia e in tutti gli interventi ad elevato potenziale emorragico o in presenza di sanguinamento.

25. In presenza di sanguinamento massivo in atto in corso di chirurgia maggiore elettiva e in associazione alla correzione della causa scatenante, in corso di trasfusione massiva, si suggerisce di



## ***Procedura per l'implementazione di un programma "patient blood management"***

**U.O.C. di Farmacia  
A.O.U. Federico II  
Napoli**

trattare l'ipofibrinogenemia grave ( $< 1$  g/L) e persistente nonostante la terapia con plasma fresco congelato, con concentrato di fibrinogeno (\*) (o, se non disponibile, con crioprecipitato).

**26.** In presenza di sanguinamento massivo in atto in corso di chirurgia maggiore elettiva e in associazione alla correzione della causa scatenante, in corso di trasfusione massiva, si suggerisce di considerare il trattamento con fibrinogeno (\*) (o, se non disponibile, con crioprecipitato) anche per prevenirne la riduzione sotto 1 g/L, soglia critica per l'emostasi.

**27.** Si suggerisce di privilegiare la somministrazione di fibrinogeno (\*) (o, se non disponibile, di crioprecipitato) rispetto a quella di plasma fresco congelato in presenza di controindicazione al sovraccarico di volume.

### **7.4 Raccomandazioni da adottare nel periodo post-operatorio**

**28.** Si suggerisce l'impiego di strumenti POC per la misurazione non invasiva e in continuo dell'Hb e dell'ematocrito.

**29.** Nei pazienti che necessitino di terapia marziale si raccomanda che essa sia effettuata per via endovenosa utilizzando, ove possibile, formulazioni che permettano un ripristino delle scorte mediante dosaggi singoli elevati.

**30.** L'impiego del recupero post-operatorio è raccomandato solo nel caso in cui si prevedano perdite ematiche  $\geq$  al 10% della volemia del paziente nonostante l'adozione di strategie multimodali, che includano il ricorso integrato ad altre tecniche di risparmio del sangue (farmacologiche, chirurgiche e anestesiolgiche).

**31.** Ove si utilizzi il recupero post-operatorio, si suggerisce di privilegiare sistemi che consentano il lavaggio del sangue.

**32.** In caso di utilizzo di sistemi "non wash" si suggerisce di determinare la concentrazione dell'Hb libera prima di reinfondere il sangue "non lavato", allo scopo di verificare che il grado di emolisi sia inferiore allo 0,8% della massa dei globuli rossi contenuti nel prodotto trasfuso al paziente.

(\*) Il concentrato di fibrinogeno non è attualmente registrato in Italia per questo uso.