AOU Sassari Direzione Sanitaria Aziendale S.C. Qualità, Accreditamento, Gestione Rischio	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la gestione del sangue secondo i principi del PBM	S.C. Servizio Immunotrasfusionale

PDTA
GESTIONE DEL SANGUE SECONDO I PRINCIPI DEL PBM

Data stesura prima versione	Data stesura revisione	N° revisione	Pagine revisionate
21/11/2022			

1. INDICE

1.INDICE 2
2.ACRONIMI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATI 3
3. COMMITTENTE 3
4. STAFF DI COORDINAMENTO 4
5. GRUPPO DI LAVORO 4
6. DESTINATARI 5
7. PREMESSA 8
8. ANALISI DEI BISOGNI 9
9. SCOPO E OBIETTIVI 9
10. LETTERATURA DI RIFERIMENTO 12
11.METODOLOGIA UTILIZZATA PER ELABORARE IL PDTA 15
12. DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA 15
13. EPIDEMIOLOGIA 15
14. OFFERTA AZIENDALE IN AMBITO PROVINCIALE 16
15. UTENZA DEL PDTA 16
15.1 Criteri di ingresso nel PDTA 17
15.2 Criteri di uscita dal PDTA 21
16. DIAGRAMMA DI FLUSSO 21
17. MATRICE DELLE RESPONSABILITÁ 23
18. INDICATORI 24
19. CONSENSO INFORMATO 24
20. LE ANEMIE 25
21. I FARMACI 27
22. IN AOU DI SASSARI 32
23. ANEMIA IN GRAVIDANZA 39
24. DIAGRAMMA DI FLUSSO DEL PERCORSO PBM DELLA GESTANTE 44
25. STANDARD CLINICI PER IL PBM E LA GESTIONE DI COAGULAZIONE ED EMOSTASI NEL PERIOPERATORIO 45
26.PREDONAZIONE AUTOLOGA 50

27.VALUTAZIONE ONCOEMATOLOGICA 51
28. IL RISCHIO NEL PBM 52
29. MODALITÁ ESECUTIVENEL PBM 52
30. GESTIONE DELLA FASE PREOPERATORIA 53
31. GESTIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO TROMBOTICO 54
32. GESTIONE DELLA FASE PERIOPERATORIA 63
33. GESTIONE DELLA FASE POSTOPERATORIA 64

2. ACRONIMI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATI

CM	Componente monoclonale
CID	Coagulazione intravascolare disseminate
EPO	Eritropoietina
e.v.	Endovena
GR	Globuli rossi
Hb	Emoglobina
Ht	Ematocrito
INR	International normalized ratio
MEOWS	Modified Early Obstetric Warning Score
O_2	Ossigeno
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PPH	Emorragia post-partum
PT	Tempo di protrombina
sPO_2	Saturazione di ossigeno
IBD	Infiammatory Bowel Disease
ESRD	End Stage Renal Disease
ESA	Agenti stimolanti l'Eritropoiesi
AVK	Antagonisti della vitamina K
DOAC	Anticoagulanti Orali Diretti
PCC	Concentrati di complesso protrombinico

3. COMMITTENTE

Direzione Generale dell'AOU di Sassari

4. STAFF DI COORDINAMENTO

Dott. Roberto Foddanu	Responsabile S.C. Qualità, Accreditamento, Gestione Rischio
Dott.ssa Antonietta Spano	DB S.C. Qualità, Accreditamento, Gestione Rischio

5. GRUPPO DI LAVORO

Dott. Pietro Manca COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO	DIR S.C. Servizio Immunotrasfusionale	pietro.manca@aouss.it
Dott. Andrea Balata	S.C. Cardioanestesia	andrea.balata@aouss.it
Dott.ssa Piera Vargiu	S.C. Cardioanestesia	piera.vargiu@ aouss.it
Dott. Luca Schiaffino	S.C. Anestesia e Rianimazione 1	luca.schiaffino@aouss.it
Prof.ssa Daniela Pasero	S.C. Anestesia e Rianimazione 1	dpasero@uniss.it
Prof. P. Paolo Terragni	S.C. Anestesia e Rianimazione 1	pierpaolo.terragni@aouss.it
Dott.ssa Gabriella Carmelita	DIR S.C. Farmacia Ospedaliera	gabriella.carmelita@aouss.it
Dott.ssa Luciana Mameli	DIR SS Malattie della Coagulazione	lucia.mameli@aouss.it
Prof. Claudio Fozza	DIR Ematologia e Trapianti di M.O.	cfozza@uniss.it

Dott. Francesco Pisanu	S.C. Clinica Ortopedica	francesco.pisanu@aouss.it
Dott.ssa Valentina Rico	S.C. Cardiochirurgia	valentina.rico@aouss.it
Dott.ssa Paola Maria Grazia Sanna	S.C. Servizio Immunotrasfusionale	paola.sanna@aouss.it
Prof.ssa Claudia Trignano	SSD Medicina Legale	claudia.trignano@aouss.it
Dott. Marco Petrillo	S.C. Ostetricia e Ginecologia	marco.petrillo@aouss.it

6. I DESTINATARI

Reparti/Servizi interessati	NOMINATIVI	INDIRIZZI MAIL
S.C. SIMT	Dott. P. Manca	pietro.manca@aouss.it
S.C. CARDIOCHIRURGIA	Dott. M. Portoghese	michele.portoghese@aouss.it
S.C. NEUROCHIRURGIA	Dott. R. Boccaletti	riccardo.boccaletti@aouss.it
S.C. PNEUMOLOGIA CLINICA E INTERVENTISTICA	Prof. P. Pirina	pietro.pirina@aouss.it
S.C. CARDIOLOGIA CLINICA E INTERVENTISTICA	Dott. G. Casu	gavino.casu@aouss.it
S.C. CARDIOANESTESIA	Dott. A. Balata	andrea.balata@aouss.it

S.C. CHIRURGIA GENERALE E D'URGENZA	Dott. C. Rettaroli	carlo.rettaroli@aouss.it
S.C. CLINICA CHIRURGICA	Prof. A. Porcu	alberto.porcu@aouss.it
SSD PATOLOGIA CHIRURGICA	Dott. F. Scognamillo	fabrizio.scognamillo@aouss.it
CHIRURGIA VASCOLARE	Dott. G. Fadda	gianfranco.fadda@aouss.it
CHIRURGIA PLASTICA	Dott.ssa M. A. Posadinu	maria.posadinu@aouss.it
S.C. CLINICA UROLOGICA	Prof. M. Madonia	massimo.madonia@aouss.it
S.C. CLINICA ORTOPEDICA	Prof. C. Doria	carlo.doria@aouss.it
S.C. OTORINOLARINGOIATRIA	Prof. F. Bussu	francesco.bussu@aouss.it
S.C. ANESTESIA e RIANIMAZIONE 1	Prof. P.P. Terragni	pierpaolo.terragni@aouss.it
S.C. ANESTESIA e RIANIMAZIONE 2	Dott.ssa Stefania Milia	stefania.milia@aouss.it
SSD MALATTIE DELLA COAGULAZIONE	Dott.ssa Luciana Mameli	lucia.mameli@aouss.it
S.C. OSTETRICIA e GINECOLOGIA	Prof. G.P. Capobianco	giampiero.capobianco@aouss.it

S.C. TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA	Dott. F. Cudoni	francesco.cudoni@aouss.it
S.C. MEDICINA D'ACCETTAZIONE E D'URGENZA	Dott. S. Sau	stefano.sau@aouss.it
S.C. GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA	Dott. L. Cugia	luigi.cugia@aouss.it
S.C. MEDICINA INTERNA	Dott. F. Bandiera	francesco.bandiera@aouss.it
S.C. CLINICA MEDICA	Prof. R. Manetti	roberto.manetti@aouss.it
SSD DAY HOSPITAL CENTRALIZZATO AREA MEDICA	Dott. G.P. Vidili	gianpaolo.vidili@aouss.it
SSD GERIATRIA	Dott.ssa P. Tilocca	patrizia.tilocca@aouss.it
SSD PATOLOGIA MEDICA	Prof. A. Delitala	alessandro.delitala@aouss.it
CUP AOU SS	Dott.ssa Rosa Ermini	rosa.ermini@aouss.it
FARMACIA OSPEDALIERA	Dott.ssa Gabriella Carmelita	gabriella.carmelita@aouss.it
MEDICI DI MEDICINA GENERALE E PEDIATRI DI LIBERA SCELTA	Ordine dei Medici	ordine@omceoss.org
MEDICI SPECIALISTI	Ordine dei Medici	ordine@omceoss.org

INFERMIERI DELLE STRUTTURE DEDICATE	Dipartimento Professioni Sanitarie Dott. P. Bulla	piero.bulla@aouss.it
DIREZIONE MEDICA DI PRESIDIO	Dott. B. Contu	presidio.ospedaliero@aouss.it
DIRETTORE SANITARIO AOU	Dott. L. Cugia	direzione.sanitaria@aouss.it
DIRETTORE GENERALE AOU	Dott. A. Spano	direttore.generale@aouss.it

7. PREMESSA

Il Patient Blood Management (PBM) è un approccio multiprofessionale, multimodale, basato sulle evidenze e incentrato sul paziente, focalizzato sugli esiti clinici piuttosto che sull'uso degli emoderivati, per la gestione ottimale dell'anemia e dell'emostasi chirurgica, per il contenimento del fabbisogno trasfusionale allogenico e per l'impiego appropriato degli emocomponenti e dei farmaci plasma derivati.

La standardizzazione del fabbisogno trasfusionale sul singolo intervento permette lo sviluppo di un algoritmo operativo che garantisce una globale appropriatezza trasfusionale con una correlata diminuzione dei rischi trasfusione-dipendenti.

Le raccomandazioni internazionali delineano il percorso applicativo del PBM secondo "tre pilastri fondamentali":

- Primo pilastro: correggere l'anemia preoperatoria
- Secondo pilastro: contenere le perdite ematiche perioperatorie
- Terzo pilastro: ottimizzare la tolleranza all'anemia.

Sotto il profilo operativo si identificano tre modalità:

- l'ottimizzazione del livello di emoglobina
- la riduzione delle perdite ematiche perioperatorie
- l'ottimizzazione delle riserve fisiologiche del/della paziente al fine di garantire la massima tollerabilità all'anemia e diminuire il ricorso alla trasfusione nel rispetto di indicazioni trasfusionali appropriate.

Ciascuno di questi tre punti cardine rappresenta la risposta strategica a quadri clinici potenzialmente responsabili di outcome avversi e del ricorso alla terapia trasfusionale allogenica, e cioè:

- anemia
- perdita ematica
- ipossia

I TRE PILASTRI DEL PBM

	PILASTRO 1	PILASTRO 2	PILASTRO 3
PERIODO	Ottimizzazione dell'eritropoiesi	Contenimento Delle perdite ematiche	Ottimizzazione della tolleranza all'anemia
Pre-operatorio	1. Rilevare l'anemia. 2. Identificare e trattare la patologia di base che causa l'anemia. 3. Rivalutare il paziente, se necessario. 4. Trattare le carenze marziali e le anemie sideropeniche, le anemie delle malattie croniche e le carenze funzionali di ferro (la cosiddetta "*iron-restricted erythropoiesis*"). 5. Trattare le carenze di altri ematinici.	1. Identificare e gestire il rischio emorragico. 2. Contenimento del sanguinamento iatrogeno. 3. Attenta pianificazione e preparazione della procedura.	1. Valutare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia e i fattori di rischio. 2. Confrontare la perdita di sangue stimata con quella tollerabile dal singolo paziente. 3. Realizzare programmi di *blood management* individualizzati che includano le tecniche di risparmio del sangue adeguate al singolo caso. 4. Adozione di soglie trasfusionali restrittive
Intra-operatorio	6. Adeguata programmazione dell'intervento chirurgico dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi.	4. Emostasi meticolosa e tecni-che chirurgiche. 5. Tecniche chirurgiche e anestesiologiche di risparmio del sangue. 7. Tecniche di autotrasfusione. 8. Tecniche farmacologiche e agenti emostatici.	5. Ottimizzare la gittata cardiaca. 6. Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione. 7. Adozione di soglie trasfusionali restrittive.
Post-operatorio	7. Stimolare l'eritropoiesi, se necessario. 8. Rilevare le interazioni farmacologiche che possono favorire e accentuare l'anemia post-operatoria.	9. Attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio. 10. Riscaldamento rapido /man-tenimento della normotermia (a meno che non esista una specifica indicazione per l'ipotermia). 11. Contenimento del sanguinamento iatrogeno. 12. Gestione dell'emostasi e dell'anticoagulazione. 13. Profilassi delle emorragie gastro-intestinali superiori. 14. Profilassi/trattamento delle infezioni.	8. Ottimizzare la tolleranza all'anemia. 9. Massimizzare l'apporto di ossigeno. 10. Minimizzare il consumo di ossigeno. 11. Adozione di soglie trasfusionali restrittive.

8. ANALISI DEI BISOGNI:

IMPATTO SULLA SALUTE DEL CITTADINO:

Nel periodo preoperatorio è importante non solo diagnosticare e trattare uno stato anemico ma intercettare gli stati carenziali e trattarli al fine di prevenire l'insorgenza dell'anemia, poiché uno stato carenziale o pluricarenziale è sempre l'anticamera dell'anemia e una sua correzione comporta un migliore outcome del paziente, sia esso internistico che chirurgico.

L'emorragia post-partum (PPH) rappresenta in Italia e in Sardegna la prima causa di morte materna diretta per cui l'adeguato trattamento dell'anemia in gravidanza è un pilastro fondamentale per la sua prevenzione e trattamento. In gravidanza le condizioni che rappresentano fattori di rischio per PPH devono essere prese in esame e valutate durante l'assistenza prenatale insieme alla donna, per indirizzarle a strutture sanitarie di livello appropriato per la gestione dell'eventuale emergenza.

9. SCOPO E OBIETTIVI DEL PDTA

Scopo del PDTA aziendale sul PBM è quello di predisporre e garantire a ogni paziente un *programma personalizzato* in funzione delle sue esigenze e caratteristiche, finalizzato all'utilizzo appropriato del supporto trasfusionale allogenico migliorando l'outcome del paziente stesso.

Obiettivi:

- Il miglioramento dell'outcome del paziente mediante la somministrazione delle terapie più indicate ed appropriate sulla base alla sua condizione clinica
- l'implementazione di pratiche di buon uso del sangue
- la riduzione del supporto trasfusionale allogenico
- il contenimento dei potenziali rischi ed eventi avversi legati al processo trasfusionale
- la prevenzione di criticità quali il rinvio di interventi chirurgici per mancanza di unità trasfusionali
- la prevenzione della carenza di unità di emocomponenti per pazienti affetti da anemie trasfusione dipendenti,
- la garanzia di scorte sufficienti per la gestione di urgenze/emergenze trasfusionali
- arrivare gradualmente all'autosufficienza in ambito aziendale
- Contribuire al raggiungimento dell'autosufficienza in ambito regionale e nazionale

Il concetto di PBM non è focalizzato su una specifica patologia o procedura, né tantomeno su una disciplina o su un settore circoscritto della Medicina, ma è mirato a gestire la risorsa sangue spostando il fulcro dell'attenzione dall'emocomponente al paziente, che in tal modo acquisisce un ruolo centrale e prioritario.

Per queste ragioni il PBM va oltre il concetto di appropriatezza di impiego degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati, in quanto si prefigge di prevenirne o ridurne in maniera rilevante

l'utilizzo, gestendo in tempo utile tutti i fattori di rischio modificabili in grado di promuovere o richiedere il ricorso alla trasfusione.

Il PDTA sul PBM coniuga l'obiettivo di migliorare gli outcome dei pazienti con quello, in ultima analisi, della riduzione dei costi, basandosi non sulla risorsa sangue allogenico ma su quelle del paziente stesso.

L'attuazione del PDTA nella nostra Azienda si inserisce nell'ambito della politica sanitaria nazionale e regionale finalizzata ad implementare il processo di Patient Blood Management anche nelle aziende sanitarie della Sardegna contribuendo ad una riduzione dei consumi di emazie e all'autosufficienza.

Il PDTA del PBM nell'AOU di Sassari porta a definire una puntuale governance assistenziale, attraverso la creazione di un percorso integrato che coinvolge l'equipe anestesiologica, chirurgica, ostetrica, trasfusionale e delle differenti specializzazioni chirurgiche ed internistiche al fine di determinare:

1. *un coordinamento assistenziale integrato in relazione alla tipologia dell'intervento ed alla modalità chirurgica prevista;*
2. *la definizione delle indicazioni e del timing adeguato per l'effettuazione della consulenza di medicina trasfusionale;*
3. *la definizione delle possibilità diagnostico-terapeutiche per l'applicazione ottimale degli strumenti di PBM.*

10. LETTERATURA DI RIFERIMENTO:

Letteratura Scientifica

- *Thomas J Graetz, MDGregory Nuttall, MDAryeh Shander, MD, FCCM, FCCP, FASA Perioperative blood management: Strategies to minimize transfusions. UpToDate Literature review current through: Sep 2022.*
- *Susan M. Goobie, MD, FRCPC PBM is a new standard of care to optimize blood health. International Anesthesia Research Society. Volume 135. Number 3. September 2022.*
- *AIFA. Nota 97, allegato 3. Disponibile da: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/4-Allegato-3_alla_Nota-97_17.06.2020.pdf*
- *Cinnella G*, Pavesi M°, De Gasperi A^, Ranucci M§, Mirabella L*. Standards clinici per il Patient Blood Management e per il management della coagulazione e dell'emostasi nel perioperatorio Position paper della SIARTI*
- *Perioperative Patient Blood Management Programme. Multidisciplinary recommendations from the Patient Blood Management Initiative Group. Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care 2017 Vol 24 No 2, 139-157*
- *Patient blood management equals patient safety Kai Zacharowski, MD, PhD, FRCA, Director and Chair, Donat R. Spahn, MD, FRCA, Director and Chair Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 30 – 2016 (159-169)*
- *Meybohm, Patrick; Richards, Toby; Isbister, James; Hofmann, Axel; Shander, Aryeh; Goodnough, Lawrence Tim; Muñoz, Manuel; Gombotz, Hans; Weber, Christian Friedrich; Choorapoikayil, Suma; Spahn, Donat R; Zacharowski, Ka.i Patient blood management bundles to facilitate implementation the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich ZORA URL: https://doi.org/10.5167/uzh-127780.*
- *Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018; 39:1330-1393*
- *A. Shander, H. Van Aken, M. J. Colomina, H. Gombotz A. Hofmann , R. Krauspe, S. Lasocki, T. Richards, R. Slappendel and D. R. Spahn Patient blood management in Europe British Journal of Anaesthesia 109 (1): 55–68 (2012) Advance Access publication 24 May 2012 . doi:10.1093/bja/aes139*
- *Benjamin Hohmuth, MD, MPH1, Sherri Ozawa, Maria Ashton, Richard L. Melseth. Patient-Centered Blood Management 2013 Society of Hospital Medicine DOI 10.1002/jhm.2116*

- *Alana Delaforce, Jed Duff, Judy Munday and Janet Hardy. Overcoming barriers to evidence-based patient blood management: a restricted review. Implementation Science (2020) 15:6 https://doi.org/10.1186/s13012-020-0965-4*
- *Michael F. Leahy, Axel Hofmann, Simon Towler, Kevin M. Trentino, Sally A. Burrows, Stuart G. Swain, Jeffrey Hamdorf, Trudi Gallagher, Audrey Koay, Gary C. Geelhoed, and Shannon L. Farmer. Improved outcomes and reduced costs associated with a healthsystem–wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. Volume 57, June 2017 TRANSFUSION*

Bibliografia relativa al capitolo Strategie Anestesiologiche in Cardiochirurgia

- *M. Ranucci, Hemostatic and thrombotic issues in cardiac surgery, Semin. Thromb.Hemost. 41 (2015) 84–90.*
- *M. Ranucci, E. Baryshnikova, D. Colella, Monitoring prohemostatic treatment in bleeding patients, Semin. Thromb. Hemost. 38 (2012) 282–291.*
- *Gross, B. Seifert, A. Hofmann, D.R. Spahn, Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome, Transfusion 55 (2015) 1075–1081.*
- *C. Dyke, S. Aronson,W. Dietrich, A. Hofmann, et al., Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 147 (2014) 1458–1463.*
- *Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg 2011; 91:944–82.*
- *Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. Eur J Anaesthesiol 2017; 34:332–95.*
- *Sabino Scolletta a,b,c, ⁎, Paolo Simioni d,e , Valter Campagnolo f , Michele Celiento g , Paolo Fontanari f , Alberto Guadagnucci h , Fabio Guarracino i , Dorela Haxhiademi h , Rita Paniccia j , Felicetta Simeone k , Marco Ranucci l, ⁎⁎, The Granducato Research Group: Carlo Bartolozzi m, Pietro Bertini o , Cecilia Bianchi p , Debora Castellani p , Claudia Cariello o , Paolo Del Sarto n , Luca Marchetti p , Daniele Marianello p , Cornel Marusceac n , Alessandra Pastorino p , Marco Solinas. Patient Blood Management in Cardiac Surgery: the "Granducato algorithm" International Journal of Cardiology 289 (2019) 37–42.*
- *Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, Pannikath PV, Ram H, Gelfenbeyn et al. Antifibrinolytic agents in cardiac and noncardiac surgery: a comprehensive overview and update. J Cardiothorac Vasc Anesth 2017; 31: 2183–2205.*

- *Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. Br J Surg 2013; 100: 1271–1279.*
- *Dai Z, Chu H, Wang S, Liang Y. The effect of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion on off-pump coronary artery bypass surgery: a systematic review and cumulative meta-analysis. J Clin Anesth 2018; 44: 23–31.*
- *M. Swaminathan, B.G. Phillips-Bute, P.J. Conlon, P.K. Smith, M.F. Newman, M. Stafford-Smith, The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery, Ann. Thorac. Surg. 76 (2003) 784–792.*
- *W.C. Fang, R.E. Helm, K.H. Krieger, et al., Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery, Circulation 96 (1997) 194–199.*
- *R.H. Habib, A. Zacharias, T.A. Schwann, C.J. Riordan, S.J. Durham, A. Shah, Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? J. Thorac. Cardiovasc.Surg. 125 (2003) 1438–1450.*
- *Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, Evans E, Guckian-Fisher M, McCrossan R et al. Association of anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. Anaesthesia 2018; 73: 1141–1150.*
- *Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2010; (4) CD001888.*
- *Meybohm P, Choorapoikayil S, Wessels A, Herrmann E, Zacharowski K, Spahn DR. Washed cell salvage in surgical patients: a review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4490.*
- *181 Vretzakis G,KleitsakiA,StamoulisK,BarekaM,GeorgopoulouS, KaranikolasM, et al. Intra-operative intravenous fluid restriction reduces perioperative red blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially In transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial.JCardiothoracSurg2010;5:7.*
- *Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. Transfusion 2008; 48:2152–8.*
- *Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D: The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. Anesth Analg. 2009, 109:320-30. 10.1213/ane.0b013e3181aa084c.*
- *Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al.: 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of*

Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014, 35:2541-619. 10.1093/eurheartj/ehu278.

- *Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al.: 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg. 2011, 91:944-82. 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.*

Bibliografia relativa al capitolo "Strategie per ridurre al minimo le perdite di sangue durante la chirurgia maggiore".

Zhang W, Li N, Chen S, Tan Y, Al-Aidaros M, Chen L. The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis. J Orthop Surg Res 2014; 9: 13.

Smith TO, Hing CB. Is a tourniquet beneficial in total knee replacement surgery? A meta-analysis and systematic review. Knee 2010; 17: 141–147.

Schnettler T, Papillon N, Rees H. Use of a tourniquet in total knee arthroplasty causes a paradoxical increase in total blood loss. J Bone Joint Surg Am 2017; 99: 1331–1336.

Palmer A, Chen A, Matsumoto T, Murphy M, Price A. Blood management in total knee arthroplasty: state-of-the-art review. J ISAKOS 2018; 3: 358–366.

Liu D, Graham D, Gillies K, Gillies RM. Effects of tourniquet use on quadriceps function and pain in total knee arthroplasty. Knee Surg Relat Res 2014; 26: 207–213.

Huang Z, Xie X, Li L, Huang Q, Ma J, Shen B et al. Intravenous and topical tranexamic acid alone are superior to tourniquet use for primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized controlled trial. J Bone Joint Surg Am 2017; 99: 2053–2061.

Choi WS, Samman N. Risks and benefits of deliberate hypotension in anaesthesia: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg 2008; 37: 687–703.

Albertin A, La Colla L, Gandolfi A, Colnaghi E, Mandelli D, Giola G et al. Greater peripheral blood flow but less bleeding with propofol versus sevoflurane during spine surgery: a possible physiologic model? Spine (Phila Pa 1976) 2008; 33: 2017–2022.

Boldt J, Weber A, Mailer K, Papsdorf M, Schuster P. Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allogeneic blood in patients undergoing radical prostatectomy. Br J Anaesth 1999;

170–174. 82 Boonmak P, Boonmak S, Laopaiboon M. Deliberate hypotension with propofol under anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery (FESS). Cochrane Database Syst Rev 2016; (10)CD006623.

Paul JE, Ling E, Lalonde C, Thabane L. Deliberate hypotension in orthopedic surgery reduces blood loss and transfusion requirements: a meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Anaesth 2007; 54: 799–810.

Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. Ann Surg 2003; 238: 663–673.

Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology 1993; 79: 435–443.

Richman JM, Rowlingson AJ, Maine DN, Courpas GE, Weller JF, Wu CL. Does neuraxial anesthesia reduce intraoperative blood loss? A meta-analysis. J Clin Anesth 2006; 18: 427–435.

Mauermann WJ, Shilling AM, Zuo Z. A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis. Anesth Analg 2006; 103: 1018–1025.

Macfarlane AJ, Prasad GA, Chan VW, Brull R. Does regional anesthesia improve outcome after total knee arthroplasty? Clin Orthop Relat Res 2009; 467: 2379–2402.

Smith LM, Cozowicz C, Uda Y, Memtsoudis SG, Barrington MJ. Neuraxial and combined neuraxial/general anesthesia compared to general anesthesia for major truncal and lower limb surgery: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2017; 125: 1931–1945.

Edgcombe H, Carter K, Yarrow S. Anaesthesia in the prone position. Br J Anaesth 2008; 100: 165–183.

Park CK. The effect of patient positioning on intraabdominal pressure and blood loss in spinal surgery. Anesth Analg 2000; 91: 552–557.

Ko MT, Chuang KC, Su CY. Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. Laryngoscope 2008; 118: 1687–1691.

Widman J, Isacson J. Lateral position reduces blood loss in hip replacement surgery: a prospective randomized study of 74 patients. Int Orthop 2001; 25: 226–227.

Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2008; 22: 645–657.

Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. Br J Anaesth 2000; 84: 615–628.

Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. Anesthesiology 2008; 108: 71–77.

Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet 1996; 347: 289–292.

Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. N Engl J Med 1996; 334: 1209–1216.

Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. JAMA 1997; 277: 1127–1134.

Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. Anesthesiology 1997; 87: 1318–1323.

Harper CM, Andrzejowski JC, Alexander R. NICE and warm. Br J Anaesth 2008; 101: 293–295.

Bisbe E, Moltó L. Pillar 2: minimising bleeding and blood loss. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013; 27: 99–110.

Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A et al.; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. N Engl J Med 2013; 369: 428–437.

Neuschwander A, Futier E, Jaber S, Pereira B, Eurin M, Marret E et al. The effects of intraoperative lung protective ventilation with positive end-expiratory pressure on blood loss during hepatic resection surgery: a secondary analysis of data from a published randomised control trial (IMPROVE). Eur J Anaesthesiol 2016; 33: 292–298.

National Blood Authorithy (NBA). Patient Blood Management Guidelines. www.blood.gov.au

Zhou X, Zhang C, Wang Y, Yu L, Yan M. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for minimizing allogenic blood transfusion: a meta-analysis. Anesth Analg 2015;121(6):1443-55

*L Barile, E Fominskiy, N Di Tomasso **Acute normovolemic hemodilution** reduces allogeneic red blood cell transfusion in **cardiac surgery**: a systematic review and meta-analysis of randomized trials – Anesth Analg, 2017*

Grant MC, Resar LMS, Frank SM.The efficacy and utility of acute Normovolemic Hemodilution. Anesth Analg 2015;121(6):1412-14

Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D. Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) Investigators. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. Crit Care 2011; 15: R108.

Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. Transfusion 2011; 51: 62–70.

Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. Br J Haematol 2011; 154: 311–324.

Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. Cochrane Database Syst Rev 2012; (3)CD005011.

Sorensen B, Fries D. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. Br J Surg 2012; 99(Suppl 1): 40–50.

Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Kingler A et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. Anesth Analg 2007; 105: 905–917.

Ucar HI, Oc M, Tok M, Dogan OF, Oc B, Aydin A et al. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. Heart Surg Forum 2007; 10: E392–E396.

Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2007; 5: 266–273.

Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K; British Committee for Standards in Haematology. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. Br J Haematol 2015; 170: 788–803.

Fabes J, Brunskill SJ, Curry N, Doree C, Stanworth SJ. Pro-coagulant haemostatic factors for the prevention and treatment of bleeding in people without haemophilia. Cochrane Database Syst Rev 2018; (12)CD010649.

Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. Crit Care Med 2011; 39: 2652–2658.

Curry NS, Davenport R, Pavord S, Mallett SV, Kitchen D, Klein AA et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2018; 182: 789–806.

Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2015; 19: 1–228, v–vi.

Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. Br J Anaesth 2017; 119: 411–421.

McNamara H, Kenyon C, Smith R, Mallaiah S, Barclay P. Four years' experience of a ROTEM®-guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. Anaesthesia 2019; 74: 984–991

Linee Guida

- *Linee Guida del Centro Nazionale Sangue per il Programma Patient Blood Managemenl (PBM), Ministero della Salute del 19.01 .2017*
- *Standard di Medicina Trasfusionale 3° Edizione SIMTI*
- *Stefania Vaglio, Domenico Prisco, Gianni Biancofiore, Daniela Rafanelli, Paola Antonioli, Michele Lisanti, Lorenzo Andreani, Leonardo Basso, Claudio Velati, Giuliano Grazzini, Giancarlo Maria Liumbruno. Raccomandazioni per l'implementazione del Programma di Patient Blood Management (PBM): applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto, Settembre 2017, Centro Nazionale Sangue.*
- *Progetto Choosing Wisely della Fondazione Americana di Medicina Interna (ABIM)*
- *Standards clinici per il Patient Blood Management e per il management della coagulazione e dell'emostasi nel perioperatorio – Position Paper SIAARTI- Guida FCSA*
- *Centro Nazionale Sangue. Linee guida per il programma di patient blood management. LG CNS 05. Rev. 0. 27.10.2016. Disponibile da: https://www.centronazionalesangue.it/wp-content/uploads/2021/01/Linee-Guida-per-il-Programma-di-Patient-Blood-Management.pdf*
- *WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Disponibile da: https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf*

- *SNLG. Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. LG 26. 2016. Aggiornamento 2020.*
- *Linee Guida per l'uso appropriato delle trasfusioni di sangue, Antonino Cartabellotta et al. Ottobre 2016, Volume 8*
- *"Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative*
- *Blood Transfusion and Adjuvant Therapies" adopted by the American Society of Anesthesiologists (ASA). 2014, Anesthesiology, V 122. No 2*
- *Delibera aziendale N. 353 DEL 24/07/2020: "Raccomandazioni per la trasfusione di concentrati eritrocitari".*

Normativa

- D.M. 2/11/2015 "Disposizioni relative a ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"
- D.M. 20/05/2015 "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2014"
- D.M. 29/10/2013 "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2013"
- D.M. 04/09/2012 "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2012"
- Conferenza Stato Regioni del 21.12.2017: Accordo concernente Revisione e aggiornamento della costituzione e del funzionamento del Comitato del Buon uso del sangue. Disponibile da: http://www.regioni.it/download/news/545403
- Ministero della Salute. Decreto 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. Disponibile da: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/12/28/15A09709/sg
- Determina RAS n. 939 Approvazione linee di indirizzo multidisciplinare per la gestione della risorsa sangue secondo i principi del Patient Blood Management (PBM),19 settembre 2022

La Delibera di Giunta della Regione Sardegna N. 52/27 del 23.12.2019 ***"Piano Regionale sangue, emocomponenti e farmaci plasmaderivati – Triennio 2019/2021"***, citando il Decreto Ministeriale del 2 novembre 2015 recante ***"Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"*** prevede che: *"al fine della prevenzione della trasfusione evitabile, sono*

definiti e implementati, sul territorio nazionale, programmi specifici (Patient Blood Management - PBM) ".

Nell'allegato alla delibera sopracitata, nel paragrafo ***"Autosufficienza regionale sangue ed emocomponenti"*** viene esplicitato che: *"Il PBM è una innovativa progettualità multiprofessionale, multidisciplinare e multimodale che coniuga diversi obiettivi riassumibili nel miglioramento degli outcome del paziente e la riduzione dei costi, basandosi non sulla risorsa del sangue allogenico ma su quella del paziente stesso.*

11. METODOLOGIA UTILIZZATA PER ELABORARE IL PDTA

Ottenuto il mandato direzionale, partendo dalla normativa e dall'evidenza scientifica aggiornata, sono state coinvolte strutture ed operatori interessati alla gestione del paziente con anemia, valutando le criticità del percorso da implementare ed individuando processi ed attività da sviluppare e migliorare a livello dell'AOU SS, avviando un ciclo dinamico di pianificazione, applicazione, monitoraggio e azioni correttive, in linea con l'approccio alla pianificazione, controllo e valutazione per il miglioramento continuo delle performance aziendali.

12. OFFERTA AZIENDALE IN AMBITO PROVINCIALE

STRUTTURE DEDICATE

Struttura	Responsabile	Staff	Procedure applicate	Ubicazione	Modalità di accesso	Orari/ Recapito Telefonico
Ambulatorio del Servizio Immunotrasfusionale	Dott. Pietro Carmelo Manca	5 DM con rotazione settimanale. 9 CPSI con rotazione mensile	POS Accesso del paziente	"Palazzo Rosa", via Monte Grappa 83, 2° piano. Ambulatori Terapie marziali e alternative: stanze 29 e 33	Paz. da Reparto: Richiesta del DM su Galileo. Paz. esterno: Richiesta del MMG per lo specialista	Lun.-Ven. h 8.30-14 079 2061574

13. UTENZA DEL PDTA

Tutti i pazienti candidati a procedure chirurgiche, procedure invasive, le gestanti e i pazienti internistici con diagnosi di anemia o di stato carenziale, sono arruolabili nel PDTA del PBM.

13.1 Criteri di ingresso nel PDTA:

Criteri di arruolamento:
- Grading dell'intervento
- Codice di priorità
- Rilevazione di fattori di rischio emorragico

Sulla base di una analisi retrospettiva del consumo annuale degli emocomponenti per singolo intervento e la correlazione con il numero di interventi effettuati in Azienda, è stato possibile ottenere la codifica MSBOS **(Maximum Surgical Blood Ordering Schedule)**, ovvero la quantità massima di unità di emazie leucodeplete prestorage previste per ogni intervento chirurgico che viene descritto nella tabella n.1 e che fa parte integrante delle raccomandazioni aziendali sull'utilizzo degli emocomponenti.

Si specifica che per il singolo paziente devono, inoltre, essere considerati parametri specifici quali il valore di Hb prima dell'intervento, la volemia, il peso o particolari condizioni patologiche o terapie in corso.

È particolarmente utile considerare la "Probabilità di trasfusione" calcolata per ogni tipologia di intervento chirurgico: questo indice, che andrà periodicamente aggiornato sulla base dell'attività chirurgica aziendale, è utile per valutare, negli interventi in elezione, la probabilità di effettuare trasfusioni nel periodo che va dalle 48 ore prima dell'intervento alle 72 ore dopo l'intervento chirurgico.

Inoltre è sicuramente importante predisporre un percorso del paziente anemico internistico al fine di ottimizzare il consumo di emocomponenti, proponendo ai pazienti affetti da anemia non trasfusione dipendente dei protocolli di buon uso del sangue e terapie alternative alla trasfusione.

Tabella n.1: MSBOS (modificato per adattamento alla realtà locale). Proposta di Richiesta Massima di Sangue per Tipo di Intervento (Maximum Surgical Blood Order Schedule)	
CHIRURGIA GENERALE	
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco; plastica della parete addominale;	**T&S**
Laparotomia esplorativa	**2**
Esofagectomia	**4**
Ernia iatale per via laparotomia; gastrostomia ed enterostomia; resezioni gastriche	**T&S**
Gastrectomia totale	**2**
Esofagogastrectomia	**4**

Resezioni epatiche minore	2
Resezione epatica maggiore	4
Epatectomia	4
Resezione del retto per via addomino-perineale	4
Resezione anteriore del retto con anastomosi ultra bassa	4
Resezione anteriore del retto alta	2
Resezioni ileali	2
Emicolectomia destra, emicolectomia sinistra, trasversectomia	2
Colectomia totale	3
Mastectomia semplice; tiroidectomia; paratiroidectomia; biopsia epatica;	T&S
Splenectomia semplice;	T&S
Splenectomia con comorbilità;	3
Surrenalectomia	3
Pancreasectomia	4
CHIRURGIA TORACICA	
Biopsia polmonare; mediastinoscopia; toracotomia esplorativa	T&S
Pneumonectomia;	3
Lobectomia;	2
Decorticazione pleurica minore	2
Decorticazione pleurica maggiore	4
Timectomia	2
CHIRURGIA CARDIO-VASCOLARE	
Amputazione gamba; simpaticectomia; tromboendoarterectomia (TEA) femorale; TEA carotidea;	T&S
By-pass aorto-femorale	4
By-pass aorto-iliaco	4
Aneurismectomia aorta addominale	4
Aneurismectomia aorta toracica	6
Aneurisma toraco-addominale	6
Safenectomia varicectomia	T&S
NEUROCHIRURGIA	
Ipofisectomia; laminectomia per ernia discale lombo-sacrale; stabilizzazioni vertebrali degenerative; derivazioni per idrocefalo	T&S
Asportazione meningioma	2
Asportazione tumori cerebrali primitivi/secondari	2
Ematoma subdurale cronico; cranioplastica; derivazioni ventricolari	T&S

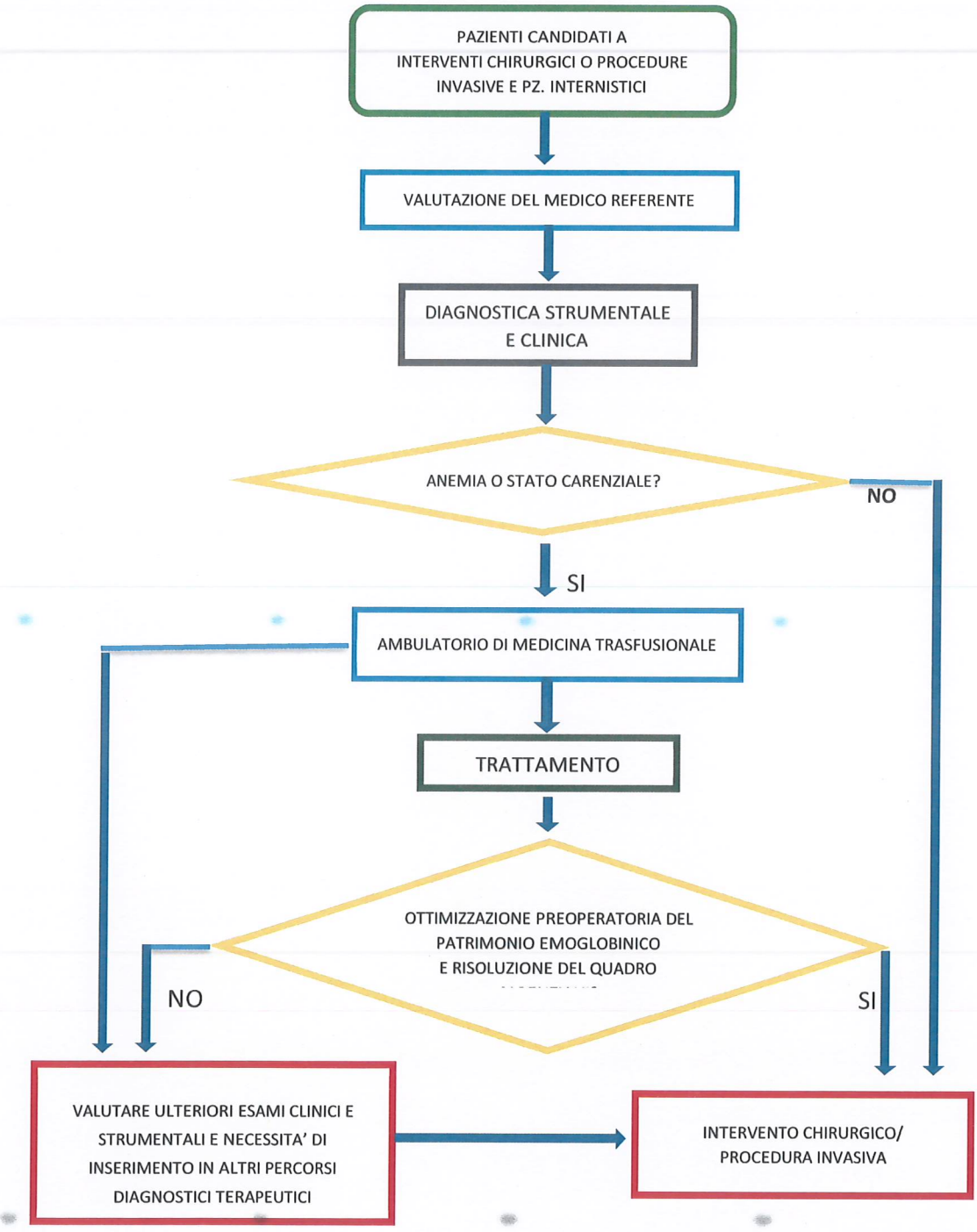
Esclusione di aneurisma del circolo cerebrale non rotto	T&S
Ematomi intracranici spontanei/traumatici	T&S
Stabililizzazioni vertebrali traumatiche	2
UROLOGIA	
Resezione transuretrale della prostata (TURP); resezione transuretrale della vescica (TUR)	T&S
Adenomectomia prostatica a cielo aperto	T&S
Prostatectomia radicale	2
Cistectomia	3
Nefrectomia radicale	2
Tumorectomia renale	2
Pielolitotrissia percutanea	1
Ureterolitotrissia	T&S
Nefroureterectomia	2
Giuntopieloplastica	T&S
RIRS (Litotrissia endoscopica in calcolo renale)	T&S
OSTETRICIA/GINECOLOGIA	
Taglio cesareo; isterectomia addominale/vaginale	T&S
Taglio cesareo per placenta praevia	3
Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale	4
Laparoscopia	2
Miomectomia laparoscopica	2
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2
CHIRURGIA ORTOPEDICA	
Osteotomia/biopsia ossea	T&S
Innesto osseo da cresta iliaca	2
Artrodesi di colonna (in funzione dei livelli strumentati)	2-4
Protesi totale d'anca, di ginocchio, di spalla, di gomito	2
Rimozione di mezzi di sintesi dell'anca, di chiodo femorale	T&S
Revisioni protesiche (anca, ginocchio, spalla)	2-4
Fratture collo femore	2
CARDIOCHIRURGIA	
by pass a cuore battente Hb> 12 g/dL	3
by pass a cuore battente Hb< 12 g/dL	4
Interventi in CEC Hb > 12 g/dl	4
Interventi in CEC Hb< 12 g/dL	5
Dissecazione aortica	5

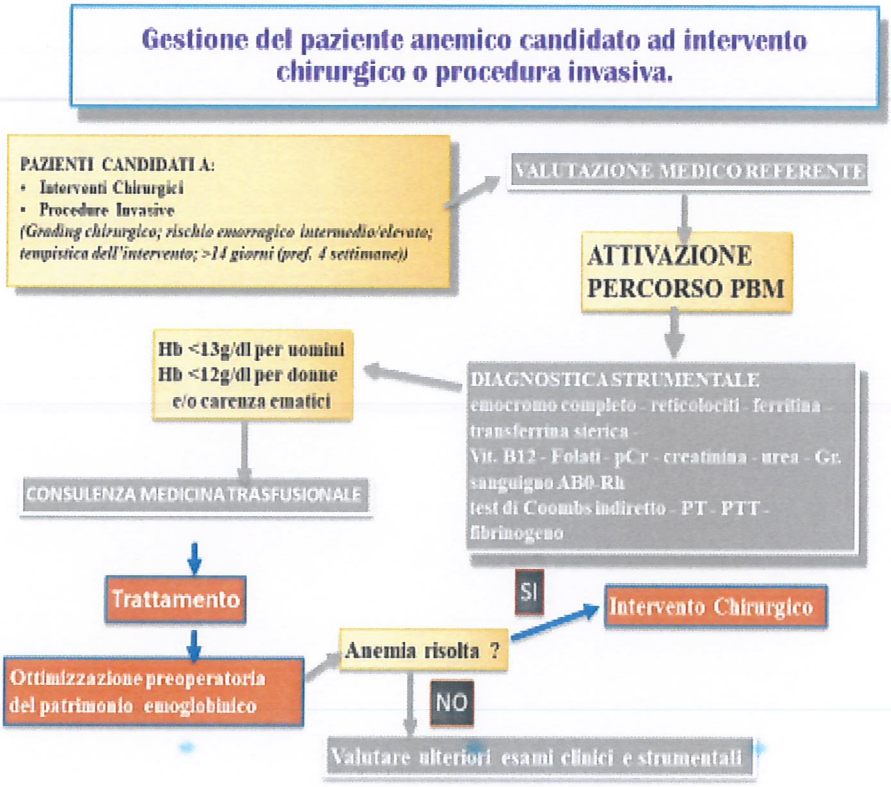
TAVI e TEVAR Hb >12 g/dl	**2**
TAVI e TEVAR Hb <12 g/dl	**3**
OTORINOLARIGOIATRIA	
Lembo Ricostruttivo	**3**
Laringectomia	**T&S**
Svuotamento Laterocervicale	**T&S**

13.2 Criteri di Uscita dal Pdta: (Dimissione del Paziente)

Una volta risolta l'anemia il paziente tornerà dal MMG o dallo Specialista con il report della consulenza effettuata presso l'ambulatorio di Medicina Trasfusionale in cui saranno riportati i controlli da effettuare per possibili chiarimenti diagnostici sulle cause dell'anemia ed eventuali controlli di follow up per il controllo della stessa.

14. DIAGRAMMA DI FLUSSO DEL PDTA *vedi anche ALL. 1*




Gestione del paziente anemico candidato ad intervento chirurgico o procedura invasiva.
PAZIENTI CANDIDATI A:
• Interventi Chirurgici
• Procedure Invasive
(Grading chirurgico; rischio emorragico intermedio/elevato; tempistica dell'intervento; >14 giorni (pref. 4 settimane))
VALUTAZIONE MEDICO REFERENTE
ATTIVAZIONE PERCORSO PBM
DIAGNOSTICA STRUMENTALE
emocromo completo - reticolociti - ferritina - transferrina sierica - Vit. B12 - Folati - pCr - creatinina - urea - Gr. sanguigno AB0-Rh test di Coombs indiretto - PT - PTT - fibrinogeno
Hb <13g/dl per uomini
Hb <12g/dl per donne
e/o carenza ematici
CONSULENZA MEDICINA TRASFUSIONALE
Trattamento
Ottimizzazione preoperatoria del patrimonio emoglobinico
Anemia risolta ?
SI
Intervento Chirurgico
NO
Valutare ulteriori esami clinici e strumentali

17. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ DEL PERCORSO ASSISTENZIALE

MATRICE DELLE RESPONSABILITA'			
Legenda: Responsabile (R); Coinvolto (C); Informato (i) NC (Non Coinvolto)			
Descrizione dell'attività	**Operatore**		
GESTIONE DEL/DELLA PAZIENTE	**Medico Referente** (che prende in carico il/la paziente)	**Anestesista**	**Medico Trasfusionista**
Arruolamento e Valutazione clinica e laboratoristica	R	C	I
Valutazione pre-chirurgica	C	R	C
Trattamento fase pre-chirurgica	I	I	R
Trattamento fase intra-chirurgica	C	R	I
Trattamento fase post-chirurgica intensiva	C	R	C
Trattamento fase Post-chirurgica Degenza Ordinaria	R	I	C
Dimissioni paziente	R	NC	C
Fase post-dimissione	I	NC	R

R= Responsabile C=Coinvolto I=Informato

Le figure professionali coinvolte sono: Medico Referente (Chirurgo, Ginecologo, Internista, Anestesista, Medico Trasfusionista, Ematologo, Medico dei Centri Emostasi e Trombosi e Farmacista.

La Direzione Sanitaria, come da Accordo Conferenza Stato Regioni n° 251 del 21 dicembre 2017, si rende garante dell'attivazione, dell'implementazione e del monitoraggio del PBM.

La responsabilità dell'applicazione del protocollo è ascritta al Medico che prende in carico il/la paziente, all'Anestesista e allo Specialista in Medicina Trasfusionale responsabile dell'Ambulatorio "PBM", i quali, ove si configuri la necessità, si avvalgono della consulenza di altri Specialisti.

18. INDICATORI

Indicatore	Significato	Standard	Responsabile raccolta dati
N° paz. inviati a consulenza PBM/interv. chirurg. elettivi candidati al percorso PBM	Appropriatezza della fase preoperatoria del PBM	≥60%	Preospedalizzazione chirurgica
N° consulenze efficaci/N° interventi chirurgici elettivi candidati al percorso di PBM	Congruità nella fase diagnostica secondo algoritmo preoperatorio PBM	≥70%	S.C. SIMT
N° terapie infusionali marziali effettuate/N° terapie infusionali marziali richieste	Efficienza nella programmazione delle risorse farmacologiche	≥60%	S.C. Farmacia

19. CONSENSO INFORMATO.

Nell'ambulatorio Trasfusionale sono in uso:

- Modulo consenso informato alla terapia marziale e alla terapia con Acido Folico (Allegato 1 al PDTA)
- Modulo consenso informato alle terapie alternative alla trasfusione di emocomponenti (Allegato 2 al PDTA)

20. DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

L'anemia è una condizione morbosa caratterizzata dalla riduzione del patrimonio emoglobinico dell'organismo o, più semplicemente, della concentrazione dell'emoglobina nel sangue circolante, ed è certamente una delle condizioni morbose più diffuse nel mondo, sia nei paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo.
Sulla base dei riferimenti OMS, valori di Hb <13 g/dL nel sesso maschile, <12 g/dL nel sesso femminile configurano un quadro di anemia.
In gravidanza, valori di HGB < 11 g/dL nel primo trimestre, <10,5 g/dL nel secondo e terzo trimestre e <10 mg/dL nel post-partum, sono indubbiamente condizioni non favorevoli per un iter assistenziale adeguato.

21. EPIDEMIOLOGIA

In Italia il 23% della popolazione, circa 13.500.000 persone, sono anemiche, la frequenza aumenta con l'aumentare dell'età, ed è importante non accontentarsi della sola diagnosi, ma è importante andare a ricercare le cause.
La diagnosi differenziale non è sempre facile e richiede talvolta specifico know-how e sofisticati metodi diagnostici.

22. LE ANEMIE: INCIDENZA IN ITALIA

POPOLAZIONE TOTALE (compresi uomini e anziani): 58.140.000

TOTALE ANEMICI: 23% DELLA POPOLAZIONE GENERALE ~13.500.000

23. CLASSIFICAZIONE

Le anemie si distinguono in quattro gruppi, in base al meccanismo patogenetico principale

Tab. 2 Classificazione patogenetica delle anemie *Modificata da Tura S.*

I GRUPPO riduzione dell'eritroblastogenesi	**Ridotta eritroblastogenesi (aplasia)** **Eritroblastopenia congenita** **Eritroblastopenia aquisita** **Anemia da insufficienza renale**

II GRUPPO riduzione della formazione di eritrociti	**Ridotta eritrogenesi (eritropoiesi inefficace)** **Carenza di vitamina B12 o folati (anemie megaloblastiche)** **Anemie diseritropoietiche congenite** **Anemia saturnina**
III GRUPPO riduzione della sintesi di emoglobina	**Ridotta sintesi di emoglobina** **Talassemie** **Carenza di ferro** **Anemia associata a flogosi** **Carenza di vitamina B6** **Carenza proteica grave**
IV GRUPPO riduzione della sopravvivenza eritrocitaria	**Ridotta sopravvivenza degli eritrociti (emolisi)** **Alterazioni strutturali o metaboliche dell'eritrocita** **Emolisi immune Emolisi meccanica**

Le forme più frequenti sono quelle ferrocarenziali e/o quelle pluricarenziali nelle quali la carenza marziale si associa a quella di folati e vitamina B12, sono anemie che rispondono bene alla somministrazione del fattore mancante e dove, nella maggior parte dei casi, non vi è indicazione alla terapia trasfusionale.

Le anemie da insufficienza renale, spesso anch'esse associate alla sideropenia, rispondono bene alla terapia con eritropoietina, all'integrazione marziale, spesso parenterale, a quella con folati e vitamina 12, in caso di forme pluricarenziali.

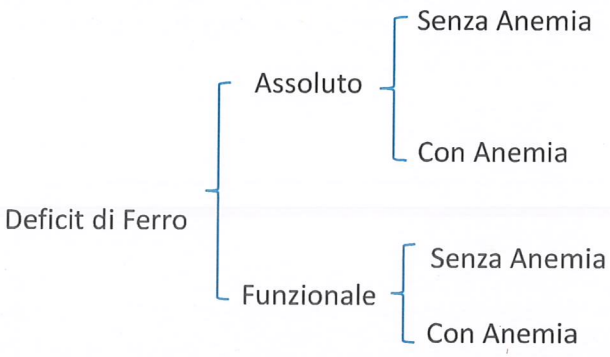
Altre anemie che richiedono adeguato inquadramento diagnostico ed immunoematologico sono le anemie immunoemolitiche appartenenti al IV gruppo.

In queste forme l'impiego di corticosteroidi costituisce il trattamento iniziale e, in caso di mancata risposta, possono essere presi in considerazione altri farmaci immunosoppressori di seconda e terza linea, quali: Rituximab, Azatioprima, Ciclofosfamide, e/o Ciclosporina e Micofenolato.

La trasfusione di emocomponenti è una pratica salvavita e va riservata solo ai casi nei quali la severità dell'anemia mette a rischio la vita del paziente e quindi rappresenta l'ultima ratio terapeutica per queste forme.

ANEMIA CARENZIALE

Le forme più frequenti son dunque quelle ferrocarenziali, il deficit di Ferro è una condizione clinica nella quale il Ferro disponibile è insufficiente a soddisfare le necessità dell'organismo; può associarsi o meno ad anemia.



La carenza marziale può associarsi a quella di folati e vitamina B12 nelle forme pluricarenziali.

Meno frequente è la carenza isolata di Vitamina B12, le cui cause più comuni sono: dieta vegetariana o vegana, autoanticorpi anti Fattore Intrinseco e anti cellule parietali gastriche (ANEMIA PERNICIOSA), gastrectomia parziale o totale con gastrite atrofica del moncone, distruzione della mucosa gastrica da ingestione di materiali corrosivi, infestazioni da botriocefalo, diverticolosi del tenue e ansa cieca.

Ancora più rara è la carenza isolata di folati che può essere secondaria a dieta inadeguata, emolisi cronica, malattie dell'intestino tenue, alcolismo, utilizzo di farmaci quali: Difenilidantoina, Barbiturici, Metotrexate, Pirimetamina, Pentamidina.

In queste forma isolate di carenza, oltre la terapia della condizione clinica di base della malattia, la supplementazione parenterale con l'elemento mancate è risolutiva del quadro anemico.

Tab.3 DIVERSI STADI DELLA CARENZA MARZIALE



Ferritina (µg/l)	N	↓	↓	↓
Sideremia(µg/l)	N	N	↓	↓
Transferrina (µg/l)	N	N	↑	↑
Saturazione Transferrina (%)	>20	>20	<15	<10
Eritrociti	N	N	N	Ipo Micro

Tab.4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL' ANEMIA SIDEROPENICA

Test	Carenza di ferro	Anemia sideropenica	Anemia da malattia cronica	Intervallo di riferimento
Ferro - mmol/L	Basso	Basso	Basso	10-30
Saturazione transferrina - %	> 16	< 16	Bassa-normale	>16 - <45
Ferritina - mg/L	< 30	< 10	> 100	M:40-300 F:20-200
Emoglobina - g/dl	Normale	Bassa	Bassa	M: > 13 F: > 12
Volume corpuscolare medio - fl	Normale	< 80	Basso-normale	80-95
Emoglobina corpuscolare media-pg	Normale	< 27	Bassa-normale	27-34

21. I FARMACI

TERAPIA MARZIALE:
è la terapia per l'anemia da carenza di ferro

SCOPO:

- normalizzazione del livello di emoglobina e del volume eritrocitario;
- ripristino delle riserve di ferro nei depositi.

CLASSIFICAZIONE ATC:
B: SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI
B03: FARMACI ANTIANEMICI
B03A: PREPARATI A BASE DI FERRO
B03AA: FERRO BIVALENTE, PREPARATI ORALI
B03AB: FERRO TRIVALENTE, PREPARATI ORALI
B03AC: FERRO, PREPARATI PARENTERALI
B03AD: FERRO IN ASSOCIAZIONE CON ACIDO FOLICO
B03AE: FERRO IN ALTRE ASSOCIAZIONI

I LINEA: OS

- Ferroso solfato
- Ferroso gluconato
- Ferromaltoso
- Ferriprotinato
- Ferro sucrosomiale

- Terapia preferita per la carenza di ferro non complicata;
- Migliore rapporto costo/efficacia rispetto alla somministrazione parenterale;
- Il Ferro allo stato bivalente (ferroso) viene assorbito meglio rispetto allo ione trivalente;
- Autosomministrata al domicilio;
- È facilmente accessibile e può essere prescritta dal medico di medicina generale;

II LINEA: EV

- Carbossimaltosio ferrico
- Ferrisaccarato
- Derisomaltosio ferrico (non presente nel Prontuario regionale)
- Ferrogluconato sodico

Tutte le formulazioni consentono una rapida correzione del deficit totale di ferro in una o due infusioni nella maggior parte dei pazienti, mentre mostrano bassi tassi di reazioni di ipersensibilità.

Profilo di sicurezza: Rispetto al ferro orale, il tasso di reazioni gastrointestinali è significativamente inferiore. I farmaci più recenti (Fe - Carbossimaltosio, Fe- Derisomaltosio) hanno un profilo di sicurezza migliore.

Il principale effetto collaterale del ferro per via endovenosa sono le reazioni all'infusione.

USI: in pazienti con noto malassorbimento gastrointestinale, IBD, grave perdita di sangue in corso, insufficienza renale cronica ed ESRD da moderata a grave, in coloro che non hanno precedentemente tollerato trattamenti con ferro orale o di necessità di ripristino in tempi rapidi dei valori di Hb o delle scorte di ferro.

Tab.5 PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE SARDEGNA

B03 Farmaci antianemici

B03A	**Preparati a base di ferro**				
B03AA	**Ferro bivalente, preparati orali**				
B03AA03	Ferroso gluconato	Os	A	♋	
B03AA07	Ferroso solfato	Os	A		
B03AB	**Ferro trivalente, preparati orali**				
B03AB	Ferrigluconato sodico	Os	A		
		Ev	H		
B03AB49	Ferromaltoso	Os	A		
B03AC	**Ferro, preparati parenterali**				
B03AC	Carbossimaltosio ferrico	Ev	H		Esclusivamente nei pazienti: con insufficienza renale avanzata in terapia conservativa (stadio da 3B a 5), nei nefropatici in dialisi peritoneale e nei trapiantati di rene con precedente resistenza all'efficacia della malattia marziale per os. -RMP- con scompenso cardiaco, con funzione sistolica ridotta, classe NYHA II o III, la diagnosi di carenza di ferro dev'essere definita come livelli di ferritina sierica <100ng/ml o compresa tra 100 e 300ng/ml se la percentuale di transferrina <20%. - pazienti sintomatici affetti da scompenso cardiaco, con funzione sistolica ridotta, classe NYHA II o III, e concomitante carenza di ferro, la diagnosi di carenza di ferro dev'essere definita da livelli di ferritina sierica <100 mcg/L, e da livelli di ferritina tra 100-299 mcg/L e saturazione della transferrina <20%; - pazienti affetti da anemia sideropenica affetti da ipersensibilità/allergia a terapia marziale per os; - pazienti affetti da anemia sideropenica con intolleranza gastrointestinale a terapia marziale per os; - pazienti affetti da anemia sideropenica con ridotto assorbimento di ferro somministrato per os (sindromi da malassorbimento come la malattia celiaca, gastrite atrofica, infezione da helicobacter pylori, acloridria, sindrome dell'intestino corto); - anemia sideropenica in paziente in refrattario alla somministrazione di ferro per os.

22. IN AOU SS

Le tipologie di ferro per uso parenterale di nostro utilizzo e gli algoritmi terapeutici previsti da scheda tecnica sono di seguito riporati nella Tab. 6

Tab.6

Preparati per uso *ev* a base di ferro - Confronto esemplificativo tra posologie, come da scheda tecnica dei farmaci

Principio attivo	Farmaco	Posologia esempio per una persona di 70 kg con Hb < 10 g/dl; fabbisogno di circa 1.500 mg di ferro trivalente
Ferrigluconato sodico	Ferlixit® 1 fl 5ml; 62,5 mg	Dose massima al giorno: 125 mg (2 fl) **(Totale: 12 sedute di somministrazione)**
Carbossimaltosio ferrico	Ferinject® 1 flac 10ml; 50mg/ml Ferinject® 5 flac 2ml; 50mg/ml	In assenza di condizioni particolari (vedi RCP): dose singola massima 1.000 mg (2 flac da 10ml) dose massima cumulativa a settimana: 1.000 mg **(Totale: 2 sedute)**
Ferrisaccarato	Venofer® 5 fl 5ml; 20mg/ml	Dose massima a settimana: 600 mg (200 mg = 2 fl, per 3 volte a settimana) **(Totale: 8 sedute)**

NB: Prodotti a base di Fe-*ev* non in commercio in Italia sono ferro destrano, ferro (III) isomaltoside ferrico ossido saccarato.

Tab.7

Preparati parenterali a base di ferro
Confronto posologie e costi

Principio attivo	Farmaco	Posologia In un uomo di 70Kg con Hb=9 g/dL, dose cumulativa: 1.500mg	Costo
Ferrigluconato sodico	Ferlixit ® os iv 62,5mg 5ml	Dose singola massima: 125 mg al giorno **(Totale: 12 sedute)**	24 fiale da 62,5mg = 21 €
Carbossimaltosio ferrico	Ferinject ® inf 1fl 10ml 50mg/ml Ferinject ® inf 5fl 2ml 50mg/ml	Dose singola massima 1.000 mg al giorno, non più di una volta alla settimana **(Totale: 1-2 sedute)**	3 fiale da 500 mg = 128 €
Ferrisaccarato	Venofer ® ev 5f 5ml 20mg/ml	Dose singola massima 200mg (2 fl) 3 volte a settimana **(Totale: 8 sedute)**	15 fiale da 100mg = 198 €

Ferro (III) isomaltoside1000	Monoferric®inf 1f 5ml	In monosomministrazione	100 mg/ml 1fl da 5 ml = 346,58

Tab. 8 REGIME DI RIMBORSABILITÁ

Carbossimaltosio ferrico - Ferinject®	Ferrigluconato sodico - Ferlixit®
Regime di rimborsabilità[2]: Classe H; **dispensabile a carico SSN solo in ospedale;** **non disponibile in farmacia al pubblico;**	Regime di rimborsabilità: Classe H; **dispensabile a carico SSN solo in ospedale;** **disponibile in farmacia al pubblico a carico del cittadino;**
Regime di fornitura[3]: **OSP – uso ospedaliero, vietata la vendita al pubblico**	Regime di fornitura: **RR - ricetta ripetibile non più di 10 volte in 6 mesi**
Condizione generale di fornitura da apporre sul confezionamento: **Uso riservato agli ospedali, alle cliniche e alle case di cura. Vietata la vendita al pubblico.**	Condizione generale di fornitura da apporre sul confezionamento: **Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.**

Anemie ferroprive: l'uso del prodotto per via parenterale è limitato ai pazienti nei quali il trattamento per via orale non risulti efficace.

NB: Il Monoferric non è presente nel Prontuario regionale

Trattamento della carenza di ferro, quando i preparati a base di ferro per via orale sono inefficaci o non possono essere usati. La diagnosi della carenza di ferro deve essere effettuata sulla base dei test di laboratorio.

EMATINICI

La terapia con acido folico e vit. B12, rappresenta la terapia elettiva delle anemie macrocitiche carenziali e che necessitano di supporto aggiuntivo; sono le meno rilevabili nell'ambito chirurgico, con una netta prevalenza nei pazienti di sesso maschile. Questo tipo di integrazione può anche essere utilizzabile nelle anemie ferro-carenziali o a patogenesi mista, per un migliore recupero eritropoietico e della capacita ossiforetica ematica.

ERITROPOIETINA

In diversi casi può essere indicato ricorrere alla terapia con **Eritropoietina** che prevede i seguenti algoritmi terapeutici:

d) Eritropoietina 300 UI/Kg/settimana in due somministrazioni sottocute e ferro bivalente per os o ev al dosaggio di 200 mg/die, dal momento dell'arruolamento al programma di predonazione autologa del paziente candidato a chirurgia elettiva maggiore (MSBOS ≥ 2);

e) Eritropoietina 600 UI/Kg una volta a settimana per tre settimane prima dell'intervento ed il giorno dell'intervento, per i pazienti adulti candidati ad intervento di chirurgia ortopedica maggiore con una dose suppletiva di ferro al dosaggio di 200 mg al giorno dal momento dell'arruolamento del paziente al programma di predeposito autologo;

f) Eritropoietina al dosaggio di 300 UI/KG sottocute nei 10 giorni precedenti l'intervento, il giorno dell'intervento e nei quattro giorni successivi l'atto operatorio con l'indicazione a sospendere la terapia per valori elevati di emoglobina (Hb>14 g/dl) con una dose suppletiva di ferro al dosaggio di 200 mg/die dal momento dell'arruolamento del paziente al programma di predeposito autologo.

L'ultima **nota AIFA, del maggio 2021** cita:

- *I medicinali contenenti ferro da somministrare per via IV possono determinare gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, talvolta ad esito fatale;*
- *I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere somministrati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale;*
- *Il rischio di ipersensibilità è maggiore nei soggetti con allergie note (incluse le allergie ai farmaci) e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi il ferro per via IV deve essere usato solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio;*
- *Per minimizzare i rischi, i medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati secondo la posologia e la modalità di somministrazione descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ogni singolo medicinale;*
- *I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali sintomi/segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione IV di tali farmaci;*
- *I medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati solo quando siano immediatamente disponibili sia personale qualificato in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, sia apparecchiature di rianimazione.*

L'EMA ha comunque concluso che il profilo beneficio / rischio per i prodotti a base di ferro per via endovenosa rimaneva positivo ma, allo scopo di minimizzare il rischio di tali reazioni che si verificano con frequenza rara, sono state introdotte alcune restrizioni, avvertenze, modifiche alle informazioni di prodotto, ulteriori attività di farmacovigilanza e altre misure di minimizzazione del rischio, inclusa una comunicazione agli Operatori Sanitari (2013).

Invito alla segnalazione

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli operatori sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

La segnalazione di sospetti effetti indesiderati/reazioni avverse può essere fatta compilando la "Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci" pubblicata sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse e inviandola o al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale che si sospetti abbia causato la reazione avversa, o direttamente on-line sul sito www.vigifarmaco.it.

Incremento nell'uso del Ferinject in AOU di Sassari

anno:	2019	2020	2021	2022 (5 mesi)
Flaconi:	33	423	1170	726

Nella valutazione del maggior costo della terapia si deve considerare che il trattamento con carbossimaltosio ferrico ha ridotto notevolmente l'esigenza di ricorrere a trasfusioni.

REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

RICHIESTA MOTIVATA E PERSONALIZZATA CARBOSSIMALTOSIO FERRICO

FERINJECT

Reparto richiedente:	Codice C.d.C.:
Nome e Cognome paziente:	Data di Nascita:
Patologia:	

Indicazioni Terapeutiche: Ferinject è indicato per il trattamento della carenza di ferro, quando i preparati a base di ferro per via orale sono inefficaci o non possono essere usati.

Nota Limitativa Prontuario Terapeutico Regionale

☐ Paziente con insufficienza renale avanzata in terapia conservativa (stadio da 3B a 5), nei nefropatici in dialisi peritoneale e nei trapiantati di rene con precedente resistenza all'efficacia della malattia marziale per os.

☐ Paziente con scompenso cardiaco, con funzione sistolica ridotta, classe NYHA II o III, la diagnosi di carenza di ferro dev'essere definita come livelli di ferritina sierica <100ng/ml o compresa tra 100 e 300ng/ml se la percentuale di transferrina <20%.

Dosaggio richiesto: _____

- Peso corporeo (Kg): _____
- Ferritina Sierica (ng/ml): _____
- % Transferrina: _____
- Livello di Emoglobina (g/dl): _____

Data **Il Medico richiedente**
(Timbro e Firma)

Parte riservata al Servizio di Farmacia

Consegnati n°____ fl Carbossimaltosio Ferrico 500mg/ml Data della consegna: __/__/____

Firma del farmacista _____

Annotazioni.....

Scansionato con CamScanner

Dati relativi al decremento di unità di sangue fornite dal SIMT di Sassari alle Strutture dell'Azienda in seguito all'applicazione dei principi del PBM:

Tab.8

REPARTO / ANNO	2018	2019	2020	2021	2022
CLINICA CHIRURGICA	528	595	462	514	300
PATOLOGIA CHIRURGICA	169	176	78	108	88
CHIRURGIA PLASTICA	2	8	7	7	14
CH. GINECOLOGICA/OSTETRICA	215	248	185	168	141
CH VASCOLARE	145	152	86	60	74
CL ORTOPEDICA	258	281	170	198	157
CL UROLOGICA	233	227	171	209	206
CL MAXILLO FACIALE	55	60	16	32	26
CARDIOANESTESIA	364	383	230	350	373
CARDIOCHIRURGIA	334	385	240	258	124
CHIR GENERALE	199	264	194	146	112
NEUROCHIRURGIA	58	99	128	72	95
ORTOPEDIA	1027	874	755	746	566
POLICLINICO	51	0	69	79	29
CL OTORINO	24	15	25	23	30
CH URGENZA	213	52	11	11	8
PRONTO SOCCORSO	830	737	814	1011	914
MEDICINA D'URGENZA	238	203	176	221	213
MEDICINA INTERNA	1415	1303	1015	821	621
ONCOLOGIA	171	107	108	60	35
LUNGODEGENZA	167	134	92	111	34
EMATOLOGIA	2217	2236	1966	1962	1445
PNEUMOLOGIA	98	97	87	147	132
MALATTIE INFETTIVE	125	138	92	39	38
CLINICA MEDICA	276	253	194	324	147
CLINICA PEDIATRICA	3020	2971	2905	2841	2170
PATOLOGIA MEDICA	294	309	212	214	275
NEUROLOGIA	13	42	33	33	31
DH AREA MEDICA	0	0	0	0	9
RIANIMAZIONE	721	758	364	719	467

RIANIMAZIONE CLINICHE	367	482	361	226	140
NEFROLOGIA/EMODIALISI	356	394	230	360	277
GERIATRIA	266	349	209	337	232
CENTRO USTIONI	34	31	39	100	67
CARDIOLOGIA/UTIC	168	163	96	142	100
CENTRO TRASF	3561	3520	3310	3394	2709
ESTERNI	215	125	254	162	72
PNEUMOCOVID	0	0	13	2	41
TERAPIA INTENSIVA COVID	0	0	0	103	140
MAL INFETT COVID+INTENSIVA COVID	0	0	23	75	129

Dati relativi al decremento delle richieste trasfusionali da parte delle Strutture dell'AOU di Sassari al SIMT in seguito all'applicazione dei principi del PBM:

Tab.9

REPARTO ANNO	2018	2019	2020	2021	2022
CLINICA CHIRURGICA	1616	1671	1263	1244	794
PATOLOGIA CHIRURGICA	716	794	433	406	335
CHIRURGIA PLASTICA	12	62	26	20	23
CH. GINECOLOGICA/OSTETRICA	1854	2538	2104	1839	1369
CH VASCOLARE	453	445	231	219	267
CL ORTOPEDICA	600	775	532	542	488
CL UROLOGICA	720	734	575	534	467
CL MAXILLO FACIALE	178	167	48	57	43
CARDIOANESTESIA	512	521	327	490	511
CARDIOCHIRURGIA	1320	1449	867	933	608
CHIR GENERALE	764	1088	751	709	463
NEUROCHIRURGIA	664	649	527	478	417
ORTOPEDIA	1860	1709	1502	1360	1067
POLICLINICO	929	2	283	431	205
CL OTORINO	86	121	100	91	38
CH URGENZA	286	305	48	22	4
PRONTO SOCCORSO	1380	1379	1323	1534	2016
MEDICINA D'URGENZA	974	219	209	306	318
MEDICINA INTERNA	1529	1370	1244	994	807

ONCOLOGIA	185	117	138	219	35
LUNGODEGENZA	180	163	109	137	51
EMATOLOGIA	2505	2568	2275	2711	1648
PNEUMOLOGIA	122	105	120	203	166
MALATTIE INFETTIVE	136	158	156	66	46
CLINICA MEDICA	273	289	239	468	218
CLINICA PEDIATRICA	3801	3498	3248	3109	3317
PATOLOGIA MEDICA	339	330	226	304	327
NEUROLOGIA	14	49	39	36	36
DH AREA MEDICA	0	0	0	2	17
RIANIMAZIONE	1103	1220	711	1074	568
RIANIMAZIONE CLINICHE	471	581	530	291	178
NEFROLOGIA/EMODIALISI	407	488	282	418	326
GERIATRIA	292	348	241	397	263
CENTRO USTIONI	115	147	95	151	169
CARDIOLOGIA/UTIC	551	585	266	497	470
CENTRO TRASF	4215	4096	3769	3839	2972
ESTERNI	224	148	275	177	79
PNEUMOCOVID	0	0	20	4	55
TERAPIA INTENSIVA COVID	0	0	0	167	175
MAL INFETT COVID+INTENSIVA COVID	0	0	44	113	192

Tab.10 Corrispondente aumento delle consulenze trasfusionali:

VOLUMI ATTIVITA'			
Periodo	**Prestazioni Ambulatoriali** fonte: CUP WEB	**Prestazioni Interne** fonte: Galileo	**Note**
	Visita Ematologica	**Consulenza Ematologica**	Primo accesso + accesso successivo
2018	0	*	*non abilitato
2019	462	*	*non abilitato
2020	1209	142*	*dal 12/09/2020
2021	2683	800	
2022	3018*	1008*	*sino al 18/10/2022

23. ANEMIA IN GRAVIDANZA: INCIDENZA IN ITALIA

ANNO 2006	BAMBINI IN ETA' PRESCOLARE	DONNE IN GRAVIDANZA	DONNE IN ETA' FERTILE
ANEMICI	291.000	80.000	1.868.000
TOTALE	2.658.000	515.000	13.479.000

PREVALENZA EUROPA 22,9%					
BAMBINI IN ETA' PRESCOLARE	DONNE IN GRAV.	DONNE IN ETA' FERTILE	RAGAZZI IN ETA' SCOLARE	UOMINI	ANZIANI
26,5%	8,3%	28%	9,3%	14,1%	8%

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA: *LINEE GUIDA IN ITALIA*

Raccomandazione

- La supplementazione con ferro non deve essere offerta di routine a tutte le donne in gravidanza, dal momento che non porta benefici di salute per la madre e il feto e può avere effetti collaterali indesiderati.

Secondo la raccomandazione AIFA i medicinali contenenti ferro per via ev non devono essere usati durante la gravidanza, se non è assolutamente necessario. Secondo l'EMA può verificarsi bradicardia fetale, ma è di solito transitoria e conseguenza di ipersensibilità della madre. L'Agenzia consiglia quindi il monitoraggio del feto prima e subito dopo la somministrazione del ferro.

Raccomandazioni

- I professionisti devono offrire alle donne in gravidanza lo screening dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente, al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane per disporre di un tempo adeguato per il trattamento, se necessario, e a 33-37 settimane.
- Devono essere indagati i casi di livelli di emoglobina inferiori al normale per l'epoca di gravidanza (<11 g/100 mL nel primo trimestre e <10,5 g/100 mL da 28 settimane); in questi casi, se indicata, deve essere prescritta la terapia opportuna, fornendo alle donne informazioni sui possibili effetti collaterali.

→ *Queste raccomandazioni attribuiscono valore al riconoscimento e al trattamento dell'anemia in gravidanza rispetto alla supplementazione profilattica di ferro.*

DIAGNOSI ED INQUADRAMENTO DELLA ANEMIA FERROCARENZIALE IN GRAVIDANZA

In gravidanza alcune condizioni possono esporre la donna a rischio emorragico, quali anomalie di inserzione placentare, gravidanze plurime, patologie della gravidanza quali pre-eclampsia, pregresso taglio cesareo.
In gravidanza le raccomandazioni nazionali e internazionali prevedono per tutte le donne la valutazione della concentrazione di emoglobina al primo controllo, al secondo e al terzo trimestre.

- Valutazione dei reticolociti in numero % e assoluto e degli *indici reticolocitari*, indicatori di eritropoiesi (diagnostica differenziale delle anemie, utili nel monitoraggio terapeutico)
- CHr = contenuto di emoglobina reticolocitaria: fornisce una "istantanea" del livello di ferro biodisponibile.
- *Misurazione entro 8 ore dal prelievo.*
- CHr non valutabile in caso di talassemia.

1. Necessaria sorveglianza pre-concezionale, alla diagnosi di gravidanza e dopo la 28wks
2. Valutare assetto marziale nelle pazienti e supplementazione per os.
3. Riservare Ferro ev a casi con anemizzazione moderata-severa
4. Approccio multidisciplinare

Anemia nel post-partum

Approccio multidisciplinare SALVAVITA in stretta coordinazione con il Servizio Trasfusionale e i Rianimatori.

Emorragia del Post-Partum
Classificazione EPP

Anemia nel Post-Partum

- EPP **minore** in caso di perdita ematica stimata tra 500 e 1.000 ml;
- EPP **maggiore** in caso di perdita ematica stimata >1.000 ml.

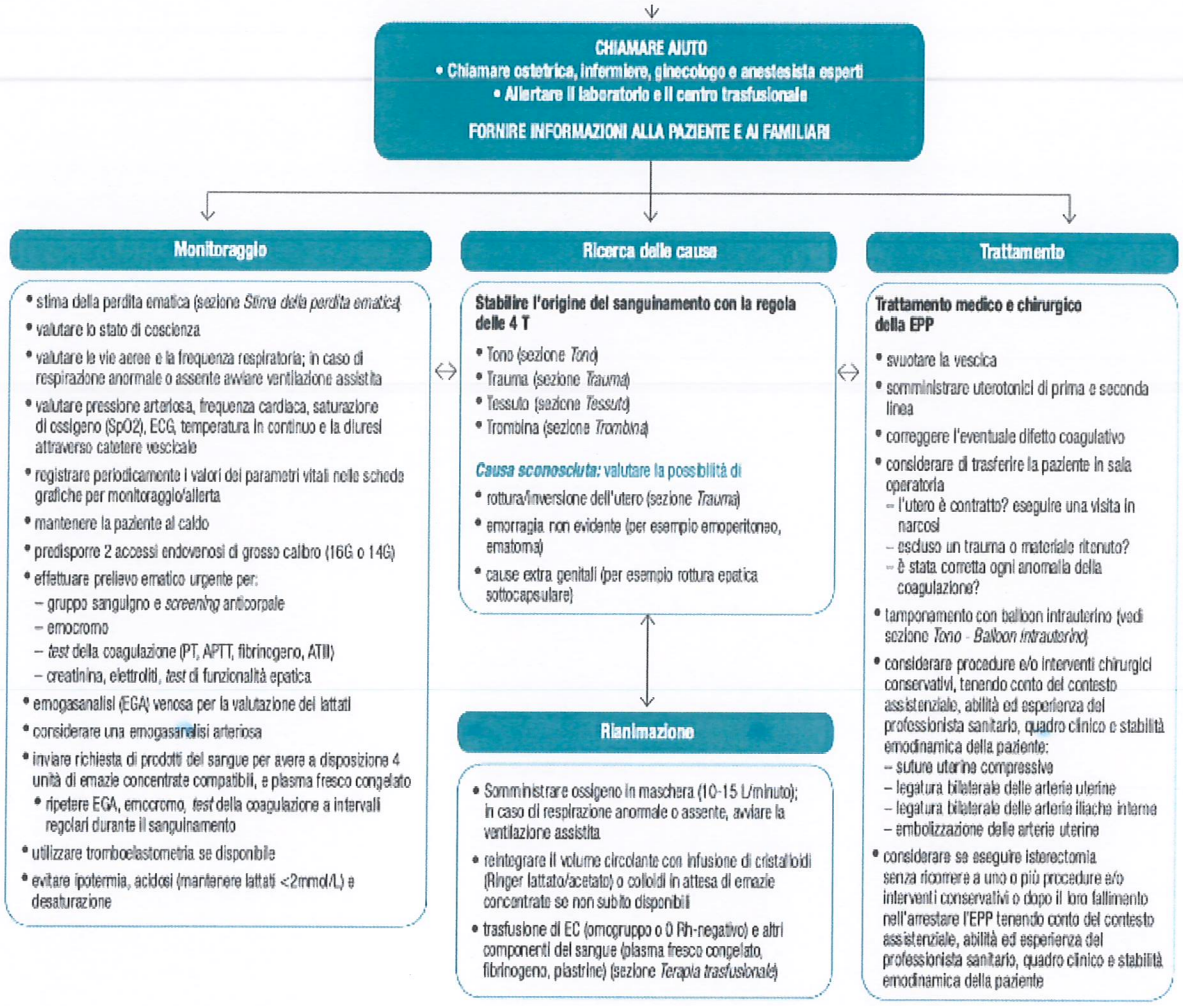
L'EPP maggiore a sua volta è distinta in due condizioni di diversa gravità che comportano un'allerta e una prognosi diversificate:

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

Tab.11

Perdita ematica	*Pressione sistolica*	*Segni e sintomi*	*Grado dello shock*
500-1.000 ml (10-15%)	Normale	Palpitazioni, tremori, tachicardia	Compensato
1.000-1.500 ml (15-25%)	Leggero decremento (80-100 mmHg)	Debolezza, sudorazione, tachicardia	Lieve
1.500-2.000 ml (25-35%)	Forte decremento (70-80 mmHg)	Agitazione, pallore, oliguria	Moderato
2.000-3.000 ml (35-45%)	Profondo decremento (50-70 mmHg)	Collasso, fame d'aria, anuria	Grave

Emorragia del Post-Partum



Gestione del periodo pre-parto

Le condizioni che rappresentano fattori di rischio per PPH devono essere prese in esame e valutate durante l'assistenza prenatale insieme alla donna, per indirizzarle a strutture sanitarie di livello appropriato per la gestione dell'eventuale emergenza.
Di seguito sono riportati i fattori di rischio per PPH per i quali disponiamo di *Odds Ratio* (OR) significativi in letteratura: (vedi in allegato Determina RAS n. 939_Approvazione linee di indirizzo multidisciplinare per la gestione della risorsa sangue secondo i principi del Patient Blood Management (PBM), 19 settembre 2022, All.4):

fattori di rischio identificabili durante la gravidanza:

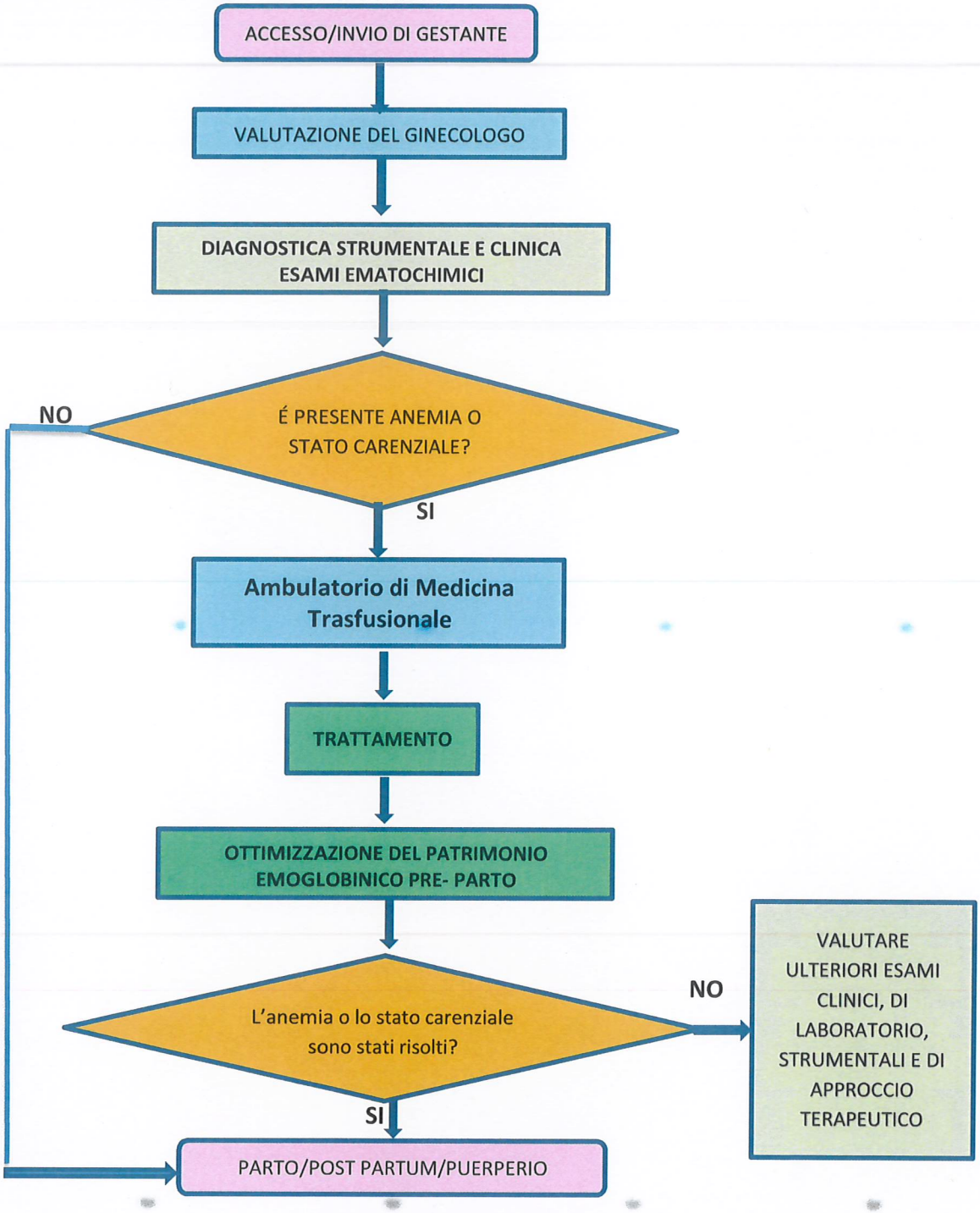
- ✓ una precedente PPH,
- ✓ la gravidanza multipla,
- ✓ la preeclampsia,
- ✓ il sospetto di un peso alla nascita >4.000 g,
- ✓ placenta previa,
- ✓ sospetta placentazione anomala invasiva;

fattori di rischio identificabili durante il travaglio e il parto:

- ✓ mancata progressione del secondo stadio del travaglio,
- ✓ prolungamento del terzo stadio del travaglio,
- ✓ placenta ritenuta,
- ✓ placentazione anomala invasiva,
- ✓ episiotomia e lacerazioni perineali.

Un'attenta valutazione anamnestica per identificare le donne a maggior rischio di sanguinamento eccessivo deve sempre essere effettuata quando una donna si presenta in travaglio di parto.

24. FLOW CHART DEL PERCORSO PBM DELLA GESTANTE:



ANEMIE NELLA PAZIENTE GINECOLOGICA

- 70% di donne che presentano almeno un episodio di metrorragia severa
- Incidenza leiomiomi fino al 30% della popolazione femminile
- Neoplasie maligne uterine responsabili di sanguinamenti anomali

1. Approccio eziologico secondo PALM-COEIN classification
2. Focus oncologico in post-menopausa
3. Ruolo riconosciuto da WHO della supplementazione marziale negli approcci conservativi

STRATEGIE PER RIDURRE AL MINIMO LE PERDITE DI SANGUE DURANTE LA CHIRURGIA MAGGIORE

Strategie per la riduzione della perdita di sangue intraoperatoria

ORGANIZZATIVA	CHIRURGICA	ANESTESIOLOGICA	EMOSTATICA
Storia pre-operatoria Stratificazione del rischio Gestione della terapia anticoagulante	Tourniquet Antifibrinolitici Recupero sangue dai drenaggi Tecniche Chirurgiche Diatermia(mono-bipolare) Agenti topici	Ipotensione controllata Anestesia neuroassiale Posizione del paziente Normotermia Ventilazione adeguata	Desmopressina Fattori procoagulanti Tromboelastografia e Tromboelastogramma

STRATEGIE CHIRURGICHE

TOURNIQUET

I Tourniquets sono presidi ampiamente utilizzati durante la chirurgia degli arti, sebbene questi riducano la perdita ematica intraoperatoria, numerose meta-analisi suggeriscono che non vi sia alcuna differenza nella perdita complessiva di sangue, anzi, il rilascio di mediatori dell'infiammazione dopo ischemia potrebbe aumentare la perdita ematica. Attualmente, la decisione di utilizzare il laccio emostatico potrebbe essere dettata da fattori diversi dalla gestione delle perdite, come ad esempio la visibilità del campo operatorio[i]. L'uso del laccio emostatico presenta, inoltre, degli svantaggi come l'aumento del dolore post-operatorio, la possibile compromissione della funzione del quadricipite e un aumento del rischio di eventi trombotici.

STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE

Ipotensione permissiva

L'ipotensione permissiva consiste nella riduzione iatrogena della pressione arteriosa media intraoperatoria (valori di MAP compresi tra 60-65 mmHg) contenendo così l'afflusso di sangue al campo operatorio, con lo scopo di ridurre la perdita ematica e migliorare la visibilità nel campo chirurgico. Questa metodica deve essere eseguita in modo corretto per evitare il danno da ipoperfusione d'organo, che può manifestarsi con un risveglio ritardato, un danno cerebrale permanente, un danno miocardico o renale, fino all'exitus; questa tecnica, pertanto, dovrebbe essere evitata nei pazienti con malattia coronarica, ipotensione scarsamente controllata o patologia cerebrovascolare.

L'ipotensione controllata può essere ottenuta attraverso la riduzione della gittata cardiaca, della pressione arteriosa o mediante la combinazione di questi due fattori. Le tecniche finalizzate a tale scopo possono includere uno specifico posizionamento del paziente, l'esecuzione di un'anestesia neuroassiale, l'uso di specifici farmaci come gli anestetici endovenosi (Propofol), gli oppioidi (Remifentanil), i vasodilatatori ad azione diretta (Nitroglicerina), i beta-bloccanti selettivi (Esmololo), gli α-bloccanti selettivi (Dexmedetomidina), gli α- e beta-bloccanti combinati (Labetalolo) e gli anestetici volatili (Sevoflurano).

Varie revisioni sistematiche e RCT hanno dimostrato che l'ipotensione permissiva riduce la perdita di sangue nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica, maxillo-facciale, spinale e a interventi di prostatectomia; si è visto, tuttavia, una riduzione del fabbisogno trasfusionale solo nella chirurgia ortopedica. Si deve però considerare che gli studi fino ad ora eseguiti sono di piccole dimensioni e di bassa qualità.

In conclusione l'ipotensione permissiva deve essere eseguita su pazienti selezionati, e necessita di un attento monitoraggio intraoperatorio al fine di garantire un'adeguata perfusione d'organo.

Anestesia neurassiale

Le tecniche anestesiologiche svolgono un ruolo importante nel ridurre al minimo la perdita ematica intraoperatoria, l'anestesia neuroassiale (anestesia subaracnoidea/epidurale) ad esempio, determinando un blocco delle fibre nervose simpatiche prepangliari, causa un'ipotensione arteriosa e una riduzione della pressione venosa periferica, ciò comporta un minore afflusso di sangue nel sito chirurgico.

Il blocco delle fibre nervose del simpatico determina un'attenuazione della risposta allo stress chirurgico, che a sua volta è associato alla stabilizzazione dei fattori della coagulazione e alla riduzione della fibrinolisi.

Le prime meta-analisi di RCT, condotte in varie specialità chirurgiche, hanno dimostrato come l'uso dell'anestesia neuroassiale sia associato ad una significativa riduzione della perdita ematica intraoperatoria e del fabbisogno trasfusionale; diversamente, meta-analisi più recenti non hanno dimostrato alcuna differenza della entità della perdita di sangue e della necessità di trasfusioni allogeniche; questi risultati contrastanti potrebbero trovare una spiegazione nell'utilizzo di pratiche trasfusionali sempre più restrittive e nell'incrementato uso strategie di contenimento delle perdite.

Posizionamento del paziente

Il corretto posizionamento del paziente è una procedura semplice ma efficace nel ridurre la perdita di sangue intraoperatoria; esso diviene particolarmente importante nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in posizione prona (chirurgia lombare), in questi casi, infatti, un errato posizionamento del paziente può portare alla compressione della vena cava inferiore con conseguente riduzione del ritorno venoso e aumento della pressione idrostatica, ciò, favorendo un iperafflusso ematico al plesso venoso epidurale, potrebbe causare un sanguinamento nel sito chirurgico.

Una modifica della pressione intra-addominale può essere associata ad un aumento della perdita ematica.

Quando il paziente è in posizione supina può essere leggermente inclinato a sinistra per evitare la compressione della vena cava inferiore; è stato anche dimostrato che la posizione di anti-trendelenburg e le posizioni laterali riducono la perdita di sangue nei pazienti sottoposti rispettivamente a chirurgia endoscopica del seno nasale e artroplastica dell'anca.

Il sito dell'intervento chirurgico, quando possibile, dovrebbe essere elevato sopra il livello dell'atrio destro per facilitare il drenaggio venoso e ridurre le pressioni venose.

Evitare l'ipotermia

L'ipotermia intraoperatoria è definita come una temperatura corporea interna inferiore a 36°C, essa può essere causata da molteplici fattori come le basse temperature della sala operatoria, la perspiratio, la somministrazione per via endovenosa di fluidi freddi, l'uso degli anestetici inalatori,

la ridotta attività metabolica e la perdita della regolazione termica da parte del paziente dovuta all'anestesia. I soggetti più a rischio di sviluppare l'ipotermia intra-operatoria sono i pazienti anziani, quelli con un ASA elevato, quelli sottoposti ad anestesia generale associata a loco-regionale, quelli sottoposti a chirurgia maggiore e/o prolungata.
Sono noti gli effetti avversi dell'ipotermia sulla funzionalità piastrinica e sulla cascata della coagulazione, anche l'ipotermia lieve è stata associata ad un aumento del 16% della perdita ematica e un aumento del 22% del rischio di necessità di trasfusione di sangue allogenico.
L'ipotermia può, inoltre, incrementare il rischio di infezione della ferita, dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari e dei casi di recupero prolungato; di conseguenza, il NICE ha pubblicato una guida sulla prevenzione e la gestione dell'ipotermia nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Le strategie utilizzate per evitare il raffreddamento intraoperatorio includono il monitoraggio regolare (ogni 30 minuti) della temperatura corporea del paziente, l'impostazione di una temperatura di sala operatoria non inferiore a 21°C, l'utilizzo di dispositivi di riscaldamento ad aria forzata attiva e la somministrazione per via endovenosa di liquidi caldi attraverso l'utilizzo di uno specifico riscaldatore di fluidi.

Strategie di ventilazione
La ventilazione a pressione positiva impostata con una minima pressione positiva di fine espirazione (PEEP) e dei bassi volumi correnti può, promuovendo il ritorno venoso, determinare una riduzione della perdita di sangue; tuttavia, questo dato non è supportato da numerose evidenze e deve essere comunque confrontato con i benefici ottenuti impostando valori più alti di PEEP, come un adeguato reclutamento alveolare.
Una recente analisi ha valutato pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore (intervento chirurgico di resezione epatica), confrontando gli effetti ottenuti con un valore di PEEP tra 6 e 8 cmH2O rispetto a PEEP zero, gli autori hanno dimostrato che l'utilizzo della PEEP rispetto alla ZEEP, non è associato ad un aumento del sanguinamento.

Emodiluizione normovolemica acuta
L'emodiluizione normovolemica acuta (ENA) è una tecnica che sembrerebbe essere efficace nel ridurre il fabbisogno di trasfusioni allogeniche. Questo tipo di trattamento è rivolto principalmente a pazienti adulti con valori relativamente alti di emoglobina basale (Hb>12 g/dL; Hct>39%) e consiste in un prelievo ematico da eseguire subito dopo l'induzione dell'anestesia, il volume sottratto al paziente viene rimpiazzato durante l'intervento dall'infusione di colloidi e/o cristalloidi, mentre il sangue prelevato viene conservato e reinfuso al paziente alla fine dell'intervento chirurgico. Con questa metodica il sangue perso durante la procedura chirurgica, essendo diluito, presenta su unità di volume un minore quantitativo di eritrociti e fattori della coagulazione, pertanto in caso di emorragia si riduce l'entità della perdita della componente corpuscolata; l'ENA, inoltre, rispetto al deposito di sangue autologo, ha il vantaggio di poter essere

utilizzata anche in corso di chirurgia non d'elezione e di ridurre il "danno da deposito" degli eritrociti.
Malgrado una recente meta-analisi abbia offerto risultati confortanti sull'efficacia di tale metodica nel ridurre il fabbisogno di trasfusioni allogeniche, le numerose pubblicazioni presenti in letteratura non hanno confermato un'effettiva efficacia dell'ENA, probabilmente perché molti degli studi pubblicati in cardiochirurgia non sono riusciti a definire delle linee guida solide e perché non è ben chiaro se queste linee guida siano state effettivamente applicate durante l'intervento cardiochirurgico.
Sono ancora in corso degli studi pilota per poter definire l'utilità di questo tipo di tecnica negli interventi di cardiochirurgia, rimangono, inoltre, numerosi dubbi su quali tipologie d'intervento possano realmente trarre vantaggio dall'esecuzione dell'ENA in termini di contenimento del fabbisogno trasfusionale.

STRATEGIE EMOSTATICHE

Fattori procoagulanti

C'è un crescente interesse per l'uso mirato dei fattori emostatici procoagulanti, dovuto principalmente alla ridotta efficacia e ai possibili eventi avversi legati alla somministrazione del plasma fresco congelato. Questi fattori procoagulanti possono essere derivati dal plasma come concentrati o sviluppati come specifici fattori ricombinanti; i loro potenziali vantaggi sono una disponibilità più rapida in emergenza ed una migliore efficacia, essendo una fonte concentrata di fattori. I concentrati possono contenere più fattori, ad esempio, i concentrati del complesso protrombinico contengono il fattore II, IX, X e VII; la principale indicazione alla somministrazione del complesso protrombinico è rappresentata dai pazienti in terapia anticoagulante (warfarin) con sanguinamento significativo o che richiedono un intervento chirurgico d'urgenza. Alcuni di questi agenti emostatici aumentano l'incidenza degli eventi protrombotici, come è stato mostrato chiaramente da numerosi studi clinici condotti sul fattore VIIa ricombinante.
Sono disponibili anche singoli fattori procoagulanti, in particolare il concentrato di fibrinogeno. La deplezione del Fibrinogeno, secondaria ad emodiluizione e/o consumo, si verifica prima che insorga la carenza degli altri fattori della coagulazione in corso di emorragia; l'ipofibrinogenemia rappresenta, pertanto, un fattore di rischio per emorragia in chirurgia ortopedica, cardiochirurgica e nei traumi. Nell'emorragia ostetrica, un livello di fibrinogeno nel sangue inferiore a 2 g/l ha un valore predittivo del 100% sulla progressione dell'emorragia da moderata a grave. Il concentrato di fibrinogeno è ampiamente utilizzato in Europa, mentre le linee guida britanniche raccomandano l'uso del crioprecipitato come fonte di fibrinogeno.
Nonostante l'uso dei fattori procoagulanti abbia mostrato dei buoni risultati, gli studi sulla sicurezza ed efficacia terapeutica di tali fattori sono ancora carenti, una recente review non ha portato a nessuna conclusione a causa della scarsità di dati; tuttavia sono in corso numerosi studi

mirati a definire meglio la sicurezza, l'efficacia e il vantaggioso rapporto costo-beneficio dei fattori procoagulanti.

Test di emostasi

I test emostatici viscoelastici sono sempre più utilizzati nella gestione del sanguinamento grave, i due test più comuni sono la Tromboelastografia (TEG) e il Tromboelastogramma (ROTEM). Il principale vantaggio di questi test è il tempo di risposta rapido e la completezza del risultato, essi, infatti, forniscono in pochi minuti una valutazione di tutte le fasi della formazione del coagulo; diversamente i test di laboratorio standard come il tempo di protrombina possono avere un tempo di elaborazione fino a 77 minuti, il che non è utile in una situazione d'emergenza. L'individuazione dei difetti di formazione del coagulo consente, inoltre, di impostare una terapia mirata, ad esempio, un prolungamento del tempo di reazione del coagulo (tempo R) nella TEG è indicativo di una deplezione globale dei fattori della coagulazione e/o di una recente terapia con warfarin.
È presente una revisione dettagliata della qualità e accuratezza di queste macchine. Le attuali linee guida NICE raccomandano l'uso di questi test solo in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca ed epatica, dove esistono solidi dati sull'efficacia del loro uso. Le più recenti linee guida della British Society di Ematologia suggeriscono che tali tecniche (TEG/ROTEM) possano avere un ruolo importante nella gestione del trauma e dell'emorragia ostetrica.

25. STANDARDS CLINICI PER IL PATIENT BLOOD MANAGEMENT E PER IL MANAGEMENT DELLA COAGULAZIONE E DELL'EMOSTASI NEL PERIOPERATORIO (LG SIAARTI)

La gestione dell'anemia è uno degli aspetti fondamentali per la realizzazione di un programma di PBM.

Periodo preoperatorio

- Ottimizzazione preoperatoria del contenuto di emoglobina
- Diagnosi dell'anemia.
- Trattamento appropriato dell'anemia.
- Diagnosi e trattamento appropriato di coagulopatie primarie o secondarie.
- Screening del rischio emorragico e trombotico.
- Gestione terapia anticoagulante e antiaggregante.
- Identificazione di condizioni che possono influenzare le capacità di tolleranza all'anemia.

Periodo intraoperatorio

- Monitoraggio dell'anemia

- Tecniche di "blood conservation"
- Emorecupero
- Tecniche chirurgiche
- Tecniche Anestesiologiche di risparmio di sangue
- Anestesia Loco-regionale
- Ipotensione controllata
- Mantenimento della normovolemia
- Mantenimento della normotermia
- Monitoraggio finalizzato e attendibile dell'emostasi (Test Point of Care)
- Utilizzo di antifibrinolitici nella profilassi delle emorragie
- Monitoraggio finalizzato all'ottimizzazione emodinamica, della perfusione d'organo, della ventilazione e dell'ossigenazione

Periodo Postoperatorio

- Monitoraggio dell'anemia
- Monitoraggio finalizzato all'ottimizzazione emodinamica, della perfusione d'organo, della ventilazione e dell'ossigenazione
- Monitoraggio delle perdite
- Criteri trasfusionali adeguati (restrictive vs liberal) per la somministrazione di emocomponenti e concentrati

a. Gestione del periodo pre-operatorio (valutazione pre-chirurgica, pre-procedura invasiva o pre-parto)

La valutazione pre-operatoria consente di inquadrare il/la paziente individuandone le condizioni cliniche in grado di rappresentare fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze peri-operatorie. Tra queste, in particolare, le patologie cardiovascolari e respiratorie condizionano maggiormente le capacità di riserva funzionale e riducono il margine di tollerabilità agli stati anemici peri-operatori.

IL RUOLO DELL' AMBULATORIO TRASFUSIONALE NEL PERIODO PREOPERATORIO

Tutti i pazienti candidati ad intervento chirurgico elettivo dove si prevede un supporto trasfusionale di almeno due unità, sulla base dei dati retrospettivi contestuali e delle perdite emorragiche perioperatorie per tipologia d'intervento (vedi Tabella MSBOS a pag.18), e i pazienti che presentino uno stato anemico o carenziale preoperatorio, devono effettuare una consulenza preoperatoria di medicina trasfusionale che ha l'obiettivo di:

a) Valutare il paziente sulla base delle sue caratteristiche anamnestiche cliniche farmacologiche ed immunoematologiche.

b) Diagnosticare stati di anemia e stati carenziali ed individuare un piano terapeutico di supporto per ripristinare una condizione ematologica ottimale preoperatoria, sulla base delle recenti linee guida WHO.
c) Predisporre un piano per la definizione delle cause di anemia.
d) Individuare diatesi emorragiche e/o trombofiliche sulla base della tabella di score di rischio trombotico ed emorragico, sui dati anamnestici per le interazioni farmacologiche di antiaggreganti ed anticoagulanti convenzionali e di ultima generazione.
e) Definire il timing e i criteri di sospensione e ripristino delle terapie con farmaci anticoagulanti e antiaggreganti
f) Individuare stati di alloimmunizzazione pregressi e valutare la necessità di previsione di un programma di predeposito autologo, in sinergia con altre metodiche alternative previste per il periodo perioperatorio (emodiluizione, recupero sangue ect).
g) Valutare indicazioni pre-deposito di sangue autologo nelle situazioni esplicitate dal DM del 2 novembre 2015: nel caso il paziente presentasse un evidenza laboratoristica comprovante uno stato di alloimmunizzazione multipla o fenotipo gruppo ematico raro e rientrasse nelle indicazioni del recente Decreto Ministeriale (2/11/2015) è opportuno avviarlo ad un programma di predeposito autologo, da effettuarsi a cura del personale del SIMT; in questo caso è opportuno prevedere l'esecuzione dei marcatori virali HBsAG, HCV, HIV, come da normativa vigente
h) identificazione di condizioni che possono influenzare le capacità di tolleranza all'anemia.

Quando opportuno deve essere garantito l'utilizzo delle suddette terapie nel periodo peri-operatorio e post-operatorio.

LA CONSULENZA DI MEDICINA TRASFUSIONALE

La consulenza di medicina trasfusionale preoperatoria comporterà l'apertura di una cartella di Medicina Trasfusionale e, se necessario, la programmazione di una terapia di supporto (ferro per os o ev, ematinici ed eritropoietina).

Il timing ottimale per la consulenza preoperatoria di medicina trasfusionale è 30-28 gg prima dell'intervento elettivo e viene svolta dal personale medico ed infermieristico, dopo la definizione della tipologia di intervento chirurgico da parte del chirurgo di competenza, e dopo la prima valutazione degli anestesisti per identificare il grado di rischio perioperatorio secondo la tabella ASA.

L'attivazione della consulenza preoperatoria avviene con la seguente modalità:

a) effettuazione di una Richiesta di consulenza di Medicina Trasfusionale, tramite il programma GALILEO, compilata dal medico curante del paziente e riportante una breve anamnesi;
b) sarà cura del personale del Servizio Immunotrasfusionale definire un appuntamento entro 24-48 ore dall'arrivo della richiesta e comunicare al servizio richiedente la data e l'ora della visita in modo che il reparto possa contattare il paziente al suo recapito telefonico.
c) verrà effettuata la valutazione diretta del paziente con la relativa cartella clinica secondo il calendario stabilito e condiviso tra la Struttura che ha in carico il paziente ed il SIMT.

Il personale medico ed infermieristico del SIMT avrà cura di interfacciarsi con il personale del reparto chirurgico di afferenza per l'ottimizzazione del programma di PBM e per eventuali comunicazioni;

Al termine del programma di terapia il Medico di Medicina Trasfusionale comunicherà attraverso apposita consulenza, da erogare sul programma GALILEO, le proprie valutazioni relative al paziente, l'eventuale indicazione all'intervento chirurgico e/o la necessità di esecuzione di controlli laboratoristici o strumentali suppletivi e pone indicazione all'esecuzione di altre consulenze specialistiche per una migliore definizione del quadro clinico del paziente.

GESTIONE DELL'ANEMIA PREOPERATORIA

Dal 2019 a tutt'oggi presso l'Ambulatorio di Medicina Trasfusionale del Servizio Immunotrasfusionale vengono applicati pacchetti assistenziali complessi in regime di day service sia per la fase diagnostica (PAC diagnostici) delle anemie che per la fase terapeutica (PAC terapeutici) che hanno consentito la definizione diagnostica delle anemie e degli stati carenziali nei pazienti internistici e in quelli candidati ad intervento chirurgico elettivo e la successiva fase terapeutica.

In particolare è stato utilizzato un algoritmo diagnostico unito alle competenze specialistiche ematologiche del medico trasfusionista per effettuare terapie mirate a restituire al paziente chirurgico una ottimale eritropoiesi basale (Hb >12g% nelle donne e >13 gr % negli uomini).

Una condizione di basso ematocrito e di bassa emoglobina sono sicuramente punti di partenza non favorevoli per un iter assistenziale adeguato; il contenuto di emoglobina è infatti influenzato oltre che da fattori acquisiti come dieta, fumo, etilismo anche da condizioni patologiche che compromettono la capacità rigenerativa dell'eritropoiesi come tumori, insufficienza renale cronica, diabete, stati infettivi e condizioni di flogosi cronica. La consulenza di medicina trasfusionale consente di definire:

a) Diagnosi e terapie di stati anemici e carenziali nel paziente internistico e nel preoperatorio per il paziente chirurgico

b) Utilizzo di terapie coadiuvanti ematiniche ed agenti stimolanti l'eritropoiesi;
c) Utilizzo di consigli nutrizionali adiuvanti la terapia ematinica;
d) Costruzione di un percorso di predonazione autologa farmaco-assistito nei casi previsti dal D.M. del 02/11/2015.

La definizione diagnostica permette l'elaborazione dei piani terapeutici individualizzati (PAI) per l'ottimizzazione delle condizioni eritropoietiche dei pazienti.
Per tale motivo nei pazienti non rispondenti adeguatamente alla terapia orale, in caso di intolleranza alla terapia orale o di necessità di ripristino in tempi rapidi dei valori di Hb o delle scorte di ferro. prevediamo l'uso parenterale di ferro.
Tutte le terapie previste prima dell'intervento dovranno essere concordate con i pazienti e con il reparto di appartenenza e dovrà essere acquisito il modulo di consenso informato per la terapia parentale con il ferro parenterale (in allegato i Consensi informati).
I piani terapeutici con il Ferrocarbossimaltosio dovranno inoltre essere condivisi con la Farmacia Aziendale che riceverà l'apposito modulo di richiesta personalizzato (vedi modulo a pag. 36).
Nel caso di pazienti con diagnosi prevalente di anemia da flogosi cronica (ACD) possono essere utilizzati gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (Eritropoietina).

26. PREDONAZIONE AUTOLOGA

In accordo con il DM 2/11/2015 l'autotrasfusione mediante predeposito è utilizzata nei casi riconosciuti dalla letteratura scientifica in particolare:

- Pazienti con fenotipo eritrocitario raro o con alloimmunizzazioni complesse;
- Donatore di cellule staminali emopoietiche midollari;
- Paziente pediatrico candidato ad intervento di scoliosi vertebrale.

Non vi è comunque indicazione al ricorso ad un programma di predeposito 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 r/dL.
Il medico del Servizio Trasfusionale verifica l'applicabilità di un programma di preposito, caso per caso sulla base di tale criterio e ne documenta l'esito.
Il medico che ha in carico il paziente richiede una consulenza trasfusionale sul programma GALILEO e il medico trasfusionista esegue la valutazione, al fine di stabilire l'idoneità all'autodonazione, vidimare gli accertamenti eseguiti, instaurare un'eventuale terapia di supporto con eritropoietina, ferro, acido folico o altro, valutare gli accessi venosi e stabilire il timing e la modalità autotrasfusionale più adeguata, quindi registra la consulenza e sul programma invia il risultato al reparto richiedente.

La comunicazione dell'avvenuta predonazione autologa ai reparti chirurgici avverrà attraverso la compilazione del report di relazione autotrasfusionale che riporteranno anche il CDM e la relativa scadenza dell'unità.
Si raccomanda di non richiedere unità di emazie omologhe per i pazienti che hanno eseguito predepositi di sangue autologo, eventuali integrazioni trasfusionali con unità di emazie omologhe potranno essere richieste solo dopo un eventuale utilizzo di emazie autologhe.

27. VALUTAZIONE ONCOEMATOLOGICA

I pazienti che riporteranno alterazioni ematologiche significative dell'esame emocromocitometrico saranno valutati dall'ematologo dell'UOC di Ematologia per le seguenti condizioni:

- iperleucocitosi con presenza di forme immature
- linfocitosi assoluta (L>5000/mmc)
- monocitosi assoluta (M>2000/mmc)
- ipereosinofilia (E>2000/mmc)
- neutropenia (N<1000/mmc)
- anemia non carenziale e non legata a patologie oncoematologiche
- piastrinosi (PIts >500000/mmc)

Qualora all'elettroforesi sieroproteica si abbia un riscontro occasionale di componente monoclonale (CM) di modesta entità (<1 g/dL) o di ipogammaglobulinemia in assenza di sintomi clinici, non è necessaria la visita ematologica. Questa sarà riservata a pazienti con CM significativa e/o associata a sintomi clinici. In caso di riscontro di CM, sarà programmata una visita specialistica ematologica dopo l'intervento chirurgico.
Inoltre i pazienti con riscontro di:

- alterazioni PT PTT fibrinogeno
- piastrinopenia (PIt <100000/mmc)
- storia emorragica
- storia di trombosi o embolia

quindi una coagulopatia nota, devono essere indirizzati al centro di Emostasi e Trombosi per la valutazione del rischio emorragico e/o trombotico e l'elaborazione dell'eventuale programma terapeutico perioperatorio. Quest'ultimo deve pervenire in tempo utile alla farmacia aziendale affinché possa essere garantita la disponibilità del farmaco richiesto in prossimità del ricovero.

28. IL RISCHIO NEL PBM

La strategia del PBM è un presidio volto a garantire la sicurezza delle cure nei confronti dei pazienti con anemia, stati carenziali o perdite ematiche, introducendo misure normative, fornendo risorse concrete e promuovendo il cambiamento culturale circa il contenimento del rischio trasfusionale.
Vi sono ulteriori considerazioni che riguardano i costi, poiché l'applicazione dei programmi del

PBM è economicamente vantaggiosa, dato che oltre al risparmio legato al sistema dell'approvvigionamento, conservazione e utilizzo del sangue umano, si risparmierebbe sui contenziosi medico-legali.

La strategia del PBM è volta al miglioramento della qualità delle cure e alla sicurezza del paziente ed è pertanto da considerare il suo valore all'interno del clinical risk management quale strumento idoneo a contenere al massimo sia le trasfusioni inappropriate sia quelle comunque evitabili. Infatti, è dimostrato che eseguire meno trasfusioni determina la proporzionale riduzione degli eventi avversi diretti e indiretti.

Il PBM quindi, rappresenta un processo che, tenuto sotto controllo e standardizzato, può abbassare la percentuale di rischio dello stabilirsi di quadri clinici potenzialmente responsabili di outcome avversi (anemia, perdita ematica, ipossia) e contemporaneamente diminuisce i rischi connessi al ricorso alla terapia trasfusionale allogenica.

I rischi del PBM possono essere associati a:

- somministrazione di ferro per via endovenosa
- uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi
- terapia sostitutiva con concentrato di fibrinogeno.

A tale proposito la Nota AIFA del 26 maggio 2021: "***Richiesta di diffusione di una comunicazione di sicurezza-Medicinali contenenti ferro per via endovenosa – Chiarimenti sulle raccomandazioni per la gestione dei casi di ipersensibilità"***, ribadisce quanto già affermato nella precedente Nota del 2013, nella quale evidenzia il rischio di reazioni di ipersensibilità in seguito a somministrazione per via ev di medicinali contenenti ferro e a tal proposito raccomanda la somministrazione in sicurezza di tali medicinali, con la disponibilità di apparecchiature di rianimazione e la presenza di operatori formati sia per il riconoscimento di una reazione da grave ipersensibilità sia per l'esecuzione di manovre di rianimazione cardiorespiratoria.

Inoltre chiede di ***prevedere un protocollo operativo che declini, in funzione della struttura scelta per la somministrazione, le specifiche caratteristiche a garanzia del tempestivo intervento di personale addestrato per la rianimazione***.

A questo proposito il SIMT ha prodotto l'istruzione operativa "Reazioni avverse da infusione di Ferro".

Tutti i medici che prescrivono questi medicinali devono informare i pazienti del rischio di ipersensibilità grave e della conseguente necessità di eseguire la somministrazione osservando le opportune norme di prudenza.

Sarebbe comunque inopportuno evitare o ritardare l'attuazione di un programma PBM per paura dei rischi associati a specifiche strategie PBM.

29. MODALITÁ ESECUTIVE DEL PBM

Il percorso del PBM inizia dalla **fase preoperatoria** con

- la richiesta di consulenza di medicina trasfusionale preoperatoria
- la gestione del rischio emorragico trombotico

continua con la **fase perioperatoria**, con l'applicazione di

- metodiche anestesiologiche del PBM e la valutazione anestesiologica preoperatoria
- l'applicazione chirurgica delle metodologie del PBM
- la gestione tecnico infermieristica del PBM

termina con la **fase postoperatoria**:

- la gestione interdisciplinare del postoperatorio

30. GESTIONE DELLA FASE PREOPERATORIA vedi All.2

Richiesta di Consulenza Trasfusionale Preoperatoria

L'attivazione della consulenza trasfusionale può avvenire con due modalità:

- invio dell'apposito modulo compilato dal medico curante del paziente, per cui il personale dell'ambulatorio, entro 24-48 h dall'arrivo della richiesta, fisserà un appuntamento e avviserà il reparto che contatterà telefonicamente il paziente.
- richiesta di consulenza tramite sistema gestionale Galileo dopo valutazione diretta del paziente e della cartella clinica secondo un calendario condiviso di appuntamenti tra la preospedalizzazione chirurgica e l'ambulatorio trasfusionale.

Consulenza Trasfusionale Preoperatoria

Tutti i pazienti candidati ad intervento chirurgico elettivo con previsione di utilizzo di almeno due unità, devono effettuare una consulenza preoperatoria con il medico di medicina trasfusionale, con l'obiettivo di:

- Valutare il paziente chirurgico sulla base delle sue caratteristiche anamnestiche, cliniche, farmacologiche ed immunoematologiche.
- Diagnosticare stati di anemia preoperatoria ed individuare un piano terapeutico di supporto volto al ripristino di una ottimale concentrazione emoglobinica preoperatoria.
- Individuare diatesi emorragiche e/o trombofiliche.
- Individuare stati di alloimmunizzazione pregressi.

La consulenza preoperatoria va eseguita 28-30 gg prima dell'intervento elettivo e viene effettuata presso l'ambulatorio trasfusionale del SIMT, dopo la definizione del tipo di intervento da parte del chirurgo e dopo la prima valutazione anestesiologica di rischio perioperatorio.
Ai pazienti verranno prescritti i seguenti esami da eseguire non oltre 30 gg prima della consulenza

- Emocromo con formula
- Conta reticolocitaria
- Bilancio marziale (Ferritina, Transferrina, Indice di saturazione della Transferrina)
- Proteina C reattiva
- Creatinina, Azotemia
- AST, ALT
- Folati
- Vit. B12
- PT, PTT, Fibrinogeno
- Elettroforesi sieroproteica
- Gruppo sanguigno,
- Test di Coombs Indiretto
- Test di Coombs Diretto
- ECG con valutazione cardiologica

Verrà aperta una cartella di Medicina Trasfusionale, programmata una terapia di supporto e un apporto nutrizionale secondo un piano terapeutico specifico.

Il risultato della consulenza verrà riportato nel sistema gestionale Galileo e inviato al reparto.

Strategie Anestesiologiche per il PBM in Cardiochirurgia

La cardiochirurgia è associata a perdita di sangue perioperatoria e un alto rischio di trasfusione di sangue allogenico. Il Patient Blood Management (PBM) in cardiochirurgia contribuisce al mantenimento dell'emostasi e minimizzazione del sanguinamento. Esso comprende un'interazione tra il Cardiochirurgo, il Cardioanestesista e il Tecnico perfusionista. L'impatto del bypass cardiopolmonare (CPB) distingue questa disciplina da altre specialità chirurgiche, oltre che per l'invasività delle procedure stesse, anche per la necessità di anticoagulanti ad alte dosi. Diversi fattori sono stati individuati essere associati con un aumento del rischio di sanguinamento quali l'età avanzata, la doppia terapia antiaggregante preoperatoria (DAPT), scarsa funzionalità piastrinica, anemia preoperatoria, ridotta superficie corporea, genere femminile, la chirurgia non isolata, la chirurgia CABG e il reintervento. Le principali alterazioni del sistema coagulativo durante chirurgia cardiaca sono legata a fenomeni di emodiluizione e consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia e/o disfunzione piastrinica e iperfibrinolisi. Ne deriva un aumentato rischio di complicanze emorragiche e trombotiche con conseguente peggioramento dell'outcome in termini

di morbidità e mortalità. Da qui la necessità di un approccio multidisciplinare finalizzato alla gestione dell'emostasi nel periodo perioperatorio con conseguente minor necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue allogenico. In uno sforzo congiunto, l'Associazione Europea della Chirurgia Cardiotoracica (EACTS) e l'Associazione Europea di Anestesia Cardiotoracica (EACTA) hanno collaborato alla realizzazione di linee guida attraverso raccomandazioni basate sull'evidenza(EBM) per il PBM nella Chirurgia Cardiaca dell'adulto. La recente revisione delle linee guida viene sintetizzata nell'Algoritmo "Granducato "per la gestione del PBM in Chirurgia Cardiaca.

31. GESTIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO TROMBOTICO

Gestione Peri-Operatoria dei DOAC

La corretta gestione della fase peri-operatoria prevede la valutazione del rischio emorragico trombotico del paziente e del rischio relativo alla procedura chirurgica prevista.

In un paziente in terapia con anticoagulanti orali, sia antagonisti della vitamina K (AVK) che diretti (DOAC), la gestione ottimale è fondamentale per evitare eventi tromboembolici e limitare il rischio di sanguinamento correlato all'intervento.

Condizione imprescindibile è che un paziente in terapia anticoagulante orale arrivi all'intervento con un'adeguata funzione emostatica. In altre parole è fondamentale che il paziente non abbia attività anticoagulante del farmaco in circolo al momento dell'intervento. Per gli AVK il target di INR con cui un paziente deve arrivare all'intervento è ≤ 1.4. Per i DOAC è più difficile stabilire un target, dal momento che non sono ancora diffusi in tutti gli ospedali gli esami di laboratorio specifici e dai dati di letteratura che abbiamo a disposizione si suggerisce di non effettuare test coagulativi, in particolare nelle situazioni di elezione.

La corretta valutazione del rischio emorragico e trombotico riveste una importanza fondamentale per la gestione ottimale della terapia anticoagulante in pazienti che vengono sottoposti a interventi chirurgici e/o manovre invasive. In particolare, nei pazienti che assumono nuovi anticoagulanti orali (DOAC), il periodo peri-procedurale rappresenta una condizione ad incrementato emorragico (che può, in taluni casi, necessitare la sospensione della terapia anticoagulante) ma anche ad elevato rischio trombotico (associato, appunto, alla eventuale sospensione della anticoagulazione stessa).

Nell'affrontare la problematica del peri-operatorio l'obiettivo del presente documento è quello di analizzare le indicazioni relative alla gestione, da un punto di vista della terapia anticoagulante, delle seguenti fasi:

- sospensione del farmaco anticoagulante (quando e come)
- bridging therapy (quando e come)
- fase dell'intervento fino alle 48-72 ore successive

• ripresa del farmaco anticoagulante (quando e come)

Le recenti line guida della EHRA 2021 forniscono interessanti raccomandazioni relativamente alla gestione peri-procedurale dei pazienti in terapia con i DOAC.

Innanzitutto è necessario stabilire il livello di urgenza della manovra (elezione, urgenza differibile, emergenza) e, quindi, considerare i seguenti fattori:

• il rischio emorragico del paziente (Tabella 12) e della procedura (Tabella 13);

• il rischio trombotico associato alla (eventuale) sospensione del farmaco;

• il tipo, la posologia e l'ora di assunzione dell'ultima dose del farmaco;

• l'emivita del DOAC (che è notevolmente più breve rispetto al warfarin) (Tabella 13);

• la funzionalità renale del paziente (Tabella 13);

• l'inizio dell'effetto anticoagulante del DOAC (che di solito si raggiunge entro due ore circa dalla assunzione, nel caso ovviamente di normale assorbimento intestinale);

• la possibilità di "reverse" della anticoagulazione, in caso di interventi o procedure da eseguire in emergenza.

Sospensione del farmaco anticoagulante (quando e come) negli interventi di elezione:

Premessa fondamentale per gli interventi in elezione è la pianificazione della data di intervento.

Il timing ottimale di sospensione dei farmaci AVK è 5 giorni prima dell'intervento. Il timing di sospensione degli AVK non è dipendente dalla tipologia del paziente, dalla sua comorbidità e/o dal tipo di intervento.

Per quanto riguarda i DOAC invece, il timing di sospensione è funzione di due condizioni:

• funzionalità renale, in altre parole dalla clearance della creatinina (ClCr), stimata con formula di Cockroft-Gault, dal momento che l'emivita dei DOAC aumenta proporzionalmente alla riduzione della ClCr

• rischio emorragico dell'intervento.

Tabella 12. Condizioni a rischio di sanguinamento paziente - dipendenti

- ClCr<50 ml/min
- Diatesi emorragica/Coagulopatia nota
- Epatopatia con precedenti emorragie
- Piastrinopenia (PLTs<75000)
- Politrauma
- Precedenti emorragie
- Terapia con farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento (antiaggreganti, FANS, STEROIDI, FARMACI INTERFERENTI SU gl-P o CYTP3A4 con aumento della concentrazione dei DOACs).

La Tabella 13 evidenzia le indicazioni per la sospensione dei DOAC in funzione della ClCr e della tipologia di intervento.

Tabella 13. Suggerimenti per l'ottimale sospensione pre-operatoria in elezione dei DOACs.

CLEARANCE DELLA CREATININA	Intervento a basso rischio di sanguinamento (<2% di rischio entro 48 h)	Intervento ad alto rischio di sanguinamento (2-4% di rischio entro 48 h)
DABIGATRAN		
≥80 ml/min	24 ore prima	48 ore prima
80 -50 ml/min	36 ore prima	72 ore prima
50 -30 ml/min	48 ore prima	96 ore prima
<30 ml/min	Controindicazione all'impiego	
APIXABAN, EDOXABAN, RIVAROXABAN		
≥80 ml/min	24 ore prima	48 ore prima
80 -50 ml/min	24 ore prima	48 ore prima

50 -30 ml/min	24 ore prima	48 ore prima
30-15 ml/min	36 ore prima	48 ore prima
<15 ml/min	Controindicazione all'impiego	

CHIRURGIA/PROCEDURE IN ELEZIONE

In questi casi si raccomanda la valutazione del rischio emorragico della procedura chirurgica programmata (Tab.13)

Se la procedura è a basso rischio emorragico, la somministrazione del DOAC può essere continuata senza interruzione; è raccomandabile eseguire la manovra invasiva al momento della minima concentrazione plasmatica del farmaco (per esempio ≥ 12 ore o 24 ore dall'ultima somministrazione, in relazione al differente tipo di DOAC impiegato) evitando, al contrario, di compierla quando la concentrazione plasmatica del DOAC è al picco. Nei pazienti nei quali è indicata la interruzione, la terapia con i DOAC deve essere sospesa almeno 24 ore prima della procedura; tale periodo di sospensione preoperatoria del farmaco deve essere anticipato fino a 72-96 ore prima, in caso di interventi ad elevato rischio emorragico (ad esempio interventi NCH) e/o oppure in caso di fattori di rischio emorragico personali del paziente (ad esempio una concomitante insufficienza renale). Questa condotta è applicabile per le procedure in elezione; al contrario, se è necessario un intervento in urgenza, la somministrazione del DOAC deve ovviamente essere sospesa e, se possibile, la chirurgia va posticipata fino alla scomparsa dell'effetto anticoagulante del farmaco. In questo scenario clinico, un tempo di protrombina (PT) utilizzando un test sensibile per rivaroxaban (per Rivaroxaban) o un assay cromogenico per il dosaggio dell'attività anti-Xa (per Rivaroxaban e Apixaban) o un tempo di tromboplastina parziale attivata sensibile (aPTT) o un tempo di trombina diluito (dTT, Hemoclot) (per Dabigatran) dovrebbe essere impiegato per misurare l'attività anticoagulante nel plasma. Valori persistentemente elevati dei parametri coagulativi sono suggestivi per alte concentrazioni plasmatiche del DOAC e l'intervento dovrebbe essere rimandato, se possibile. Se la procedura non può essere posticipata, il clinico dovrebbe considerare l'incremento del rischio emorragico e l'effettiva urgenza dell'intervento. Dopo l'intervento, il DOAC a piene dosi terapeutiche dovrebbe essere ripreso una volta ripristinata una adeguata emostasi e, comunque, non appena possibile (48-72 ore dopo il termine dell'intervento); inoltre, in accordo al rischio trombotico ed emorragico e al tipo di procedura, può essere suggeribile ripartire inizialmente nell'immediato post-operatorio con un dosaggio ridotto di DOAC (per esempio 10 mg/die per Rivaroxaban, metà del dosaggio giornaliero per Dabigatran e Apixaban), anche se questo suggerimento non è supportato da evidenze solide.

In considerazione del rapido inizio dell'effetto anticoagulante dei DOAC, non è indicato raccomandare un bridging con eparina dopo la chirurgia. Quando la terapia orale non può essere somministrata immediatamente dopo l'intervento, i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un breve periodo di terapia eparinica e, quindi, riprendere il DOAC non appena possibile.

CHIRURGIA: PROCEDURE IN EMERGENZA

Se l'intervento o la procedura (per esempio una angioplastica coronarica in emergenza o una procedura endoscopica diagnostica) sono a basso rischio emorragico, la somministrazione del DOAC dovrebbe essere continuata. In caso di chirurgia di emergenza eseguita per un evento non emorragico (e in presenza di un rischio emorragico non basso), deve essere fatto ogni tentativo per posticipare l'intervento di almeno 12 ore (meglio addirittura di 24 ore). Dopo aver eseguito i test di laboratorio relativi alla presenza e alla quantificazione della attività anticoagulante, si può procedere all'intervento in caso di esami normali; se, al contrario, viene rilevata una attività anticoagulante residua, l'utilizzo di concentrati di complesso protrombinico (PCC), antidoto specifico, dovrebbe essere considerato quando la procedura non può essere rimandata e il rischio emorragico è elevato. Nel caso, infine, di pazienti con emorragia maggiore in corso che necessitino di un intervento chirurgico e/o una manovra invasiva per arrestare il sanguinamento, è indicato il reverse urgente dei DOAC con PCC - Antidoto specifico (Tabelle n 14-15).

Tabella n.14

Table 12 Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

Minor risk interventions (i.e. infrequent bleeding and with low clinical impact)
Dental extractions (1–3 teeth), paradontal surgery, implant positioning, subgingival scalling/cleaning
Cataract or glaucoma intervention
Endoscopy without biopsy or resection
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions, skin biopsy)
Pacemaker or ICD implantation (except complex procedures)
Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures)
Routine elective coronary/peripheral artery intervention (except complex procedures)
Intramuscular injection (e.g. vaccination)
Low-risk interventions (i.e. infrequent bleeding or with non-severe clinical impact)
Complex dental procedures
Endoscopy with simple biopsy
Small orthopaedic surgery (foot, hand, arthroscopy, . . .)
High-risk interventions (i.e. frequent bleeding and/or with important clinical impact)
Cardiac surgery
Peripheral arterial revascularization surgery (e.g. aortic aneurysm repair, vascular bypass)
Complex invasive cardiological interventions, including lead extraction, (epicardial) VT ablation, chronic total occlusion PCI etc.
Neurosurgery
Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
Complex endoscopy (e.g. multiple/large polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)
Abdominal surgery (incl. liver biopsy)
Thoracic surgery
Major urologic surgery/biopsy (incl. kidney)
Extracorporeal shockwave lithotripsy
Major orthopaedic surgery

Tabella n.15

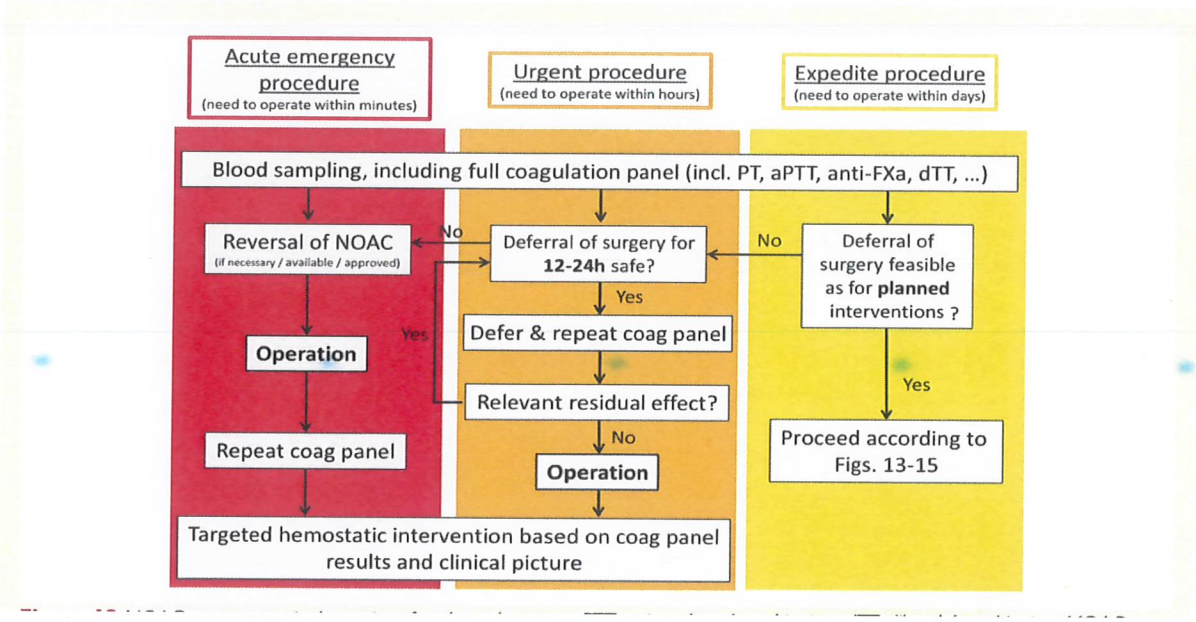
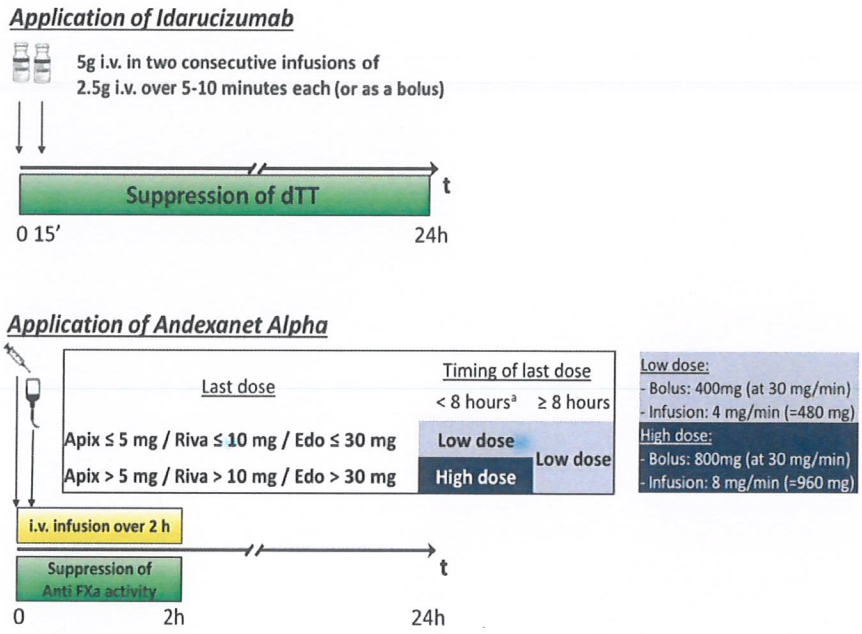

Acute emergency procedure
(need to operate within minutes)
Urgent procedure
(need to operate within hours)
Expedite procedure
(need to operate within days)
Blood sampling, including full coagulation panel (incl. PT, aPTT, anti-FXa, dTT, ...)
Reversal of NOAC
(if necessary / available / approved)
No
Deferral of surgery for 12-24h safe?
No
Deferral of surgery feasible as for planned interventions ?
Yes
Defer & repeat coag panel
Yes
Operation
Yes
Relevant residual effect?
Yes
Repeat coag panel
No
Operation
Proceed according to Figs. 13-15
Targeted hemostatic intervention based on coag panel results and clinical picture

Tabella n.16



Gestione della terapia antiaggregante

a) ASA: nessuna sospensione in caso di chirurgia d'emergenza o in caso di chirurgia d'urgenza o elettiva con normale o basso rischio emorragico; sospensione 5 giorni prima in caso di alto rischio di sanguinamento o rifiuto alle trasfusioni

b) Inibitori P2Y12: Ticagrelor 3 giorni prima, Clopidogrel 5 giorni prima, Prasugrel e Ticlopidina 7 giorni prima

c) test di funzionalità piastrinica

32. GESTIONE DELLA FASE PERIOPERATORIA: VALUTAZIONE ANESTESIOLOGICA (vedi All.3)

In base al tipo di chirurgia è opportuno predisporre un'ottimizzazione delle condizioni cliniche del/della paziente, del contenuto di emoglobina e utilizzare tecniche chirurgiche e anestesiologiche che riducano il rischio di sanguinamento peri-operatorio.

Strategie intraoperatorie: gestione dell'emostasi e riduzione delle perdite ematiche

a) Acido tranexamico: fino ad una dose massima di 30 mg/kg

b) Anticoagulazione con eparina sodica, dose stabilita in base ai valori ACT (in CPB, ACT > 450 sec.; off-CPB, ACT > 280 secondi)

c) Considerare la trasfusione di emazie concentrate durante CPB se HCT < 21%

d) Se Hct < 18% trasfondere emazie concentrate e) Utilizzo dell'emorecupero ed ultrafiltrazione (CRRT)

f) Mantenimento della normovolemia secondo principi GFDT

[g) Tecniche chirurgiche o di perfusione speciali (off-pump CABG), circuiti di circolazione extracorporea minimamente invasivi (MiECC), cardiochirurgia mini-invasiva.

h) riduzione dell'emodiluizione e miglioramento dei sistemi CPB per evitare trasfusioni massive e sanguinamento perioperatorio.

I) Normotermia (> 36°C) e normalizzazione del pH (7,35-7,45)

SISTEMI di RECUPERO del SANGUE INTRAOPERATORIO

La metodica consiste nel recupero del sangue dal campo operatorio e nella processazione attraverso un sistema di filtrazione -separazione di coaguli ed aggregati di fibrina dalle emazie. Le emazie, previo lavaggio con soluzione fisiologica, vengono concentrate in sacche ad ematocrito tra

65 e 70%. Esistono diversi apparecchi atti al recupero del sangue proveniente dal campo operatorio. I più semplici e meno costosi permettono soltanto la filtrazione, i più complessi anche il lavaggio e la centrifugazione del sangue aspirato con depurazione automatica del sovranatante. Il recupero cellulare è diventato uno standard di cura in cardiochirurgia. Rispetto alle banche RBC, il sangue recuperato ha livelli normali di 2, 3-DPG, nessuno spostamento a sinistra nella curva di saturazione emoglobina-ossigeno. Una meta-analisi, ha evidenziato che il recupero cellulare riduce il tasso di esposizione a trasfusione di sangue allogenico pur non avendo effetti sul numero di pazienti trasfusi con FFP o piastrine [28]. Le linee guida della Società europea di cardiologia (ESC)/EACTS sostengono gli interventi di rivascolarizzazione miocardica utilizzando il recupero cellulare [29]. Il recupero dei globuli rossi è fortemente raccomandato anche dalla Society of Thoracic Surgeons (STS) e dalla Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCA) come un livello di evidenza elevato. (Classe I, Livello di evidenza A) [30]. Vedi a riguardo la procedura operativa aziendale sull'emorecupero intraoperatorio (RIO).

33. GESTIONE DELLA FASE POSTOPERATORIA (vedi all. 4)

Nell'ambito del postoperatorio l'equipe clinica-anestesiologica e chirurgica provvede a:

- Richiedere una consulenza trasfusionale con rilievi anamnestici e valutazione delle interferenze farmacologiche nel paziente, e della eventuale necessità di esami e terapie suppletivi. Prima della dimissione del paziente, il DM di Medicina Trasfusionale dovrà, mediante consulenza su Galileo, programmare eventuali appuntamenti per completamento dei cicli terapeutici e/o eventuali follow-up del paziente e/o la sua uscita dal PDTA.
- Razionalizzare i prelievi ematici per prevenire il processo di anemizzazione iatrogenica;
- Adottare un programma terapeutico specifico di trattamento dell'anemia post¬operatoria;
- Applicare un sistema di monitoraggio non invasivo per la determinazione di parametri fondamentali per la sorveglianza della perfusione vascolare del paziente.
- Adottare il concetto di Only One Unit, per i pazienti non emorragici e stabili, con l'uso di una sola sacca di sangue alla volta. Ogni trasfusione deve essere seguita da una valutazione clinica dello stato del paziente per valutare se sia indispensabile procedere con una nuova trasfusione.
- Utilizzare Soglie trasfusionali appropriate.

SOGLIE TRASFUSIONALI APPROPRIATE

La trasfusione di concentrati eritrocitari è indicata nelle condizioni in cui sia necessario aumentare

rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti, quando la concentrazione di emoglobina sia bassa e la capacità ossiforetica ridotta in presenza di insufficienza o incapacità dei meccanismi di compenso fisiologici all'anemia e delle relative cause, come mostrato nella Tabella seguente:

ALTERAZIONE DEI MECCANISMI DI COMPENSO DELL'ANEMIA	CAUSE
Ridotto incremento della gittata cardiaca	Ipovolemia
	Coronaropatie
	Patologie vascolari cardiache
	Cardiopatia congestizia
	Assunzione di farmaci inotropi negativi
Diminuita capacità di estrazione dell'ossigeno	Sindrome respiratoria acuta (ARDS)
	Sindrome da ischemia-ripefusione-trauma
Alterato scambio gassoso	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Incremento del consumo di ossigeno	Febbre, stress, dolore
	Sepsi
	Sindrome da iperventilazione

La soglia trasfusionale (o "transfusion trigger") è un numero relativo ad un parametro biologico al quale viene associata la decisione di trasfondere o meno il paziente.
Non esiste un valore assoluto di Hb che imponga la trasfusione; ogni paziente va valutato in base alla sua capacità di tollerare l'anemia, alle condizioni cliniche e alle caratteristiche proprie dell'anemia.
L'ambito di valori di Hb all'interno dei quali può essere posta l'indicazione alla trasfusione di emazie è quello compreso tra 6 e 10 g/dl essendo nel primo caso (6 g/dl) la trasfusione quasi sempre indicata mentre non lo è quasi mai nel secondo (10 g/dl).

Trigger trasfusionali nel paziente settico e con malattie cardiovascolari

PAZIENTI	Transfusion Trigger Hb g/L	Mantenimento Hb g/L
Paziente critico (senza sanguinamento)	70	70-90
Paziente critico in shock settico (>6 h)	70	70-90
Paziente critico in shock settico (<6 h)	80-100	100
Paziente critico con cardiopatia cronica	70	70-90
Paziente critico con malattia coronarica acuta	80-100	100

Trigger trasfusionali:

- **Hb < 7-8 g/dl e mantenimento 7-9 g/dl**

In tutti quei casi in cui sia consentito il regime trasfusionale restrittivo: pazienti ospedalizzati e clinicamente stabili in chirurgia ortopedica, generale, cardiovascolare, anche in area critica.

- **Hb > 8 g/dl**

Nei casi in cui la trasfusione in generale è considerata come non indicata, ad eccezione delle seguenti condizioni, in cui il trigger trasfusionale andrà valutato sulla base della patologia di base e delle condizioni cliniche:
- Anemia sintomatica
- Emorragia in atto
- Sindrome coronarica acuta con ischemia
- Anemia trasfusione-dipendente
- Pazienti trattati con sepsi durante le prime 6 ore di rianimazione

L'utilizzo post-operatorio della terapia marziale di ferro, semplice o affiancata a eritropoietina al dosaggio di 150 UI/sottocute, contribuisce a risolvere molte situazioni di anemie transitorie, senza prevedere il supporto di sangue allogenico poiché contribuisce ad ottimizzare l'eritropoiesi.

Strategia anestesiologica postoperatoria (post CPB e UTI): trattamento del sanguinamento microvascolare dopo CPB [13-16]

a) Somministrazione di protamina con rapporto 1:1 (1000 UI di protamina neutralizzano 1000 UI di eparina sodica non frazionata) e monitoraggio ACT.

b) Monitoraggio delle perdite ematiche sulla base dei dati di laboratorio e/o dei test viscoelastici Point of Care (POC test).

c) Somministrazione di agenti procoagulanti sulla base del monitoraggio con i test viscoelastici (POC):

1. se deficit fattori della coagulazione somministrare FFP o PCC, evidenziabili come riduzione di R e K al TEG o del CT al ROTEM.
2. se bassi livelli di fibrinogeno (< 1,5 g/L) o in caso di fibrinogeno funzionale ridotto al TEG o riduzione del FIBTEM al ROTEM nei test viscoleastici, somministrare fibrinogeno concentrato 25-50 mg/kg [27].

3. se al test viscoelastico (con FIBTEM per ROTEM o con fibrinogeno funzionale con TEG), si evidenzia bassa forza del coagulo con livelli di fibrinogeno nei limiti (MA ridotta al TEG o MCF ridotta al ROTEM) o in caso di piastrinopenia (conta < 50.000) e indisponibilità dei POC test, somministrare una o più unità di piastrine.

d) considerare Desmopressina 0,3 mcg/kg, in caso di persistenza di sanguinamento e esclusione di altri meccanismi trattabili.

e) se sanguinamento attivo con POC e Lab test negativi, considerare revisione chirurgica [7]

GESTIONE "ONLY-ONE UNIT"

Nel 2013 l'ASH (American Society of Hematology), ha recepito il progetto "Choosing Wisely" della Fondazione Americana di Medicina Interna (ABIM) in cui, tra le raccomandazioni proposte, vi è quella di trasfondere, ove indicato, il numero minimo di unità di sangue necessarie per migliorare i sintomi dell'anemia e riportare l'Hb del paziente a un valore di sicurezza (7-8 g/dl) in pazienti stabili.

I principi contenuti nella campagna "Choosing wisely" sono:

a. In pazienti stabili, non emorragici, la dose standard di emazie è di 1 unità.
b. Non trasfondere più di una unità di emazie alla volta e solo se indicato.
c. Non trasfondere solo sulla base di un arbitrario valore di Hb o di Ht, specie in assenza di: sintomi di anemia, di malattia coronarica acuta, di ictus o di insufficienza cardiaca.
d. Dopo ogni singola unità di emazie, rivalutare clinicamente il paziente, ricontrollare il valore dell'Hb e richiedere una seconda unità solo se necessario.
e. Se non urgenti, somministrare trasfusioni di emazie solo durante il turno diurno.
f. Ogni unità di emazie trasfusa rappresenta una decisione clinica indipendente.

Nel settembre 2016 il Centro Nazionale Sangue ha diffuso e sostenuto anche in Italia la campagna "Only One", e anche nell'AOU di Sassari con questo PDTA si vuole cogliere l'occasione per promuovere, nel trattamento trasfusionale del **paziente anemico stabile non emorragico**, la prescrizione e la trasfusione di una unità di globuli rossi alla volta, proponendo quindi la rivalutazione clinica del paziente prima di un'eventuale successiva trasfusione.

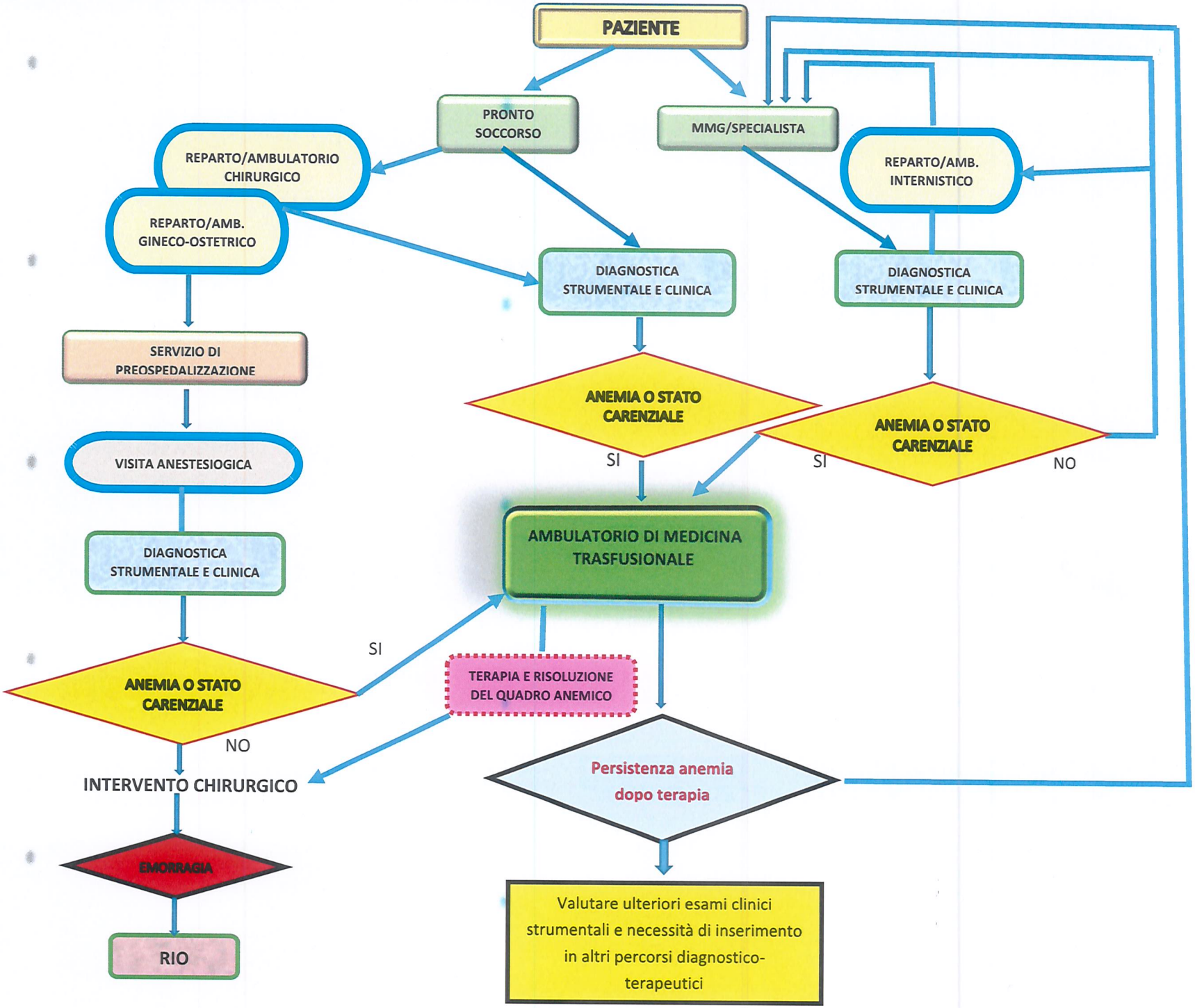
Secondo lo schema trasfusionale previsto il curante può richiedere più di una unità ma il SIMT, pur predisponendo le unità richieste, non autorizza la consegna della seconda unità se non dopo rivalutazione delle condizioni cliniche del paziente e dell'Hb post-trasfusionale, da effettuarsi tra 1 h e 24 h dal termine della trasfusione.

34. REVISIONE

Nell'ottica del miglioramento continuo, base fondante di un Sistema di Gestione della Qualità attivo e vitale, la revisione dovrebbe essere effettuata, mediante il supporto di segnalazioni, dei dati raccolti, di eventuali criticità venute alla luce o di realtà nel frattempo variate, non oltre un anno. Alla revisione parteciperanno tutti gli operatori coinvolti nel PDTA e comunque tutti quelli che abbiano cambiamenti costruttivi da proporre. In seguito all'incontro con il CoBUS si decide di effettuare una prima revisione del percorso a Giugno del 2023.

Allegato 1 PDTA PBM

PDTA DEL PAZIENTE ANEMICO



PDTA PBM Allegato 2

Attività	CHI	Azione	Descrizione	Quando	Evidenze, Riferimenti
FASE PREOPERATORIA	DM che ha in carico il pz.	Richiesta di consulenza trasfusionale	Invio dell'apposito modulo tramite Galileo	Prima Fase preoperatoria	Modulo di richiesta
	Anestesista	Visita del paziente	Valutazione del grado di rischio perioperatorio secondo la tabella ASA.	Dopo la definizione della tipologia di intervento da parte del chirurgo di competenza	???
	DM Amb. Trasfusionale	Visita anamnestica Prescrizione esami di laboratorio Comunicazione tramite Galileo del programma terapeutico	Diagnosticare stati di anemia Definire il timing dei cicli terapeutici Ev. terapia di supporto	28-30 gg prima dell'intervento	Cartella di Medicina Trasfusionale
	Infermiere Amb. Trasfusionale	Effettuazione prelievi e terapie	Dietro indicazione del DM Trasfusionista effettua i prelievi per i test diagnostici ed effettua le terapie prescritte		Sistema gestionale Galileo

	Chirurgo	Valutazione diretta del paziente e della cartella clinica Comunicazione al pz. degli appuntamenti previsti	Calendario condiviso di appuntamenti tra la preospedalizzazione chirurgica e l'ambulatorio trasfusionale.	Dopo la consulenza trasfusionale	

PDTA PBM Allegato 3

Attività	CHI	Azione	Descrizione	Quando	Evidenze, Riferimenti
FASE PERIOPERATORIA	Anestesista	**Trattare l'anemia preoperatoria** **Minimizzare la perdita ematica** **Emodiluizione acuta normovolemica** Tecniche Anestesiologiche di risparmio di sangue. Anestesia Loco-regionale. Ipotensione controllata. Mantenimento della normovolemia. Mantenimento della normotermia. **Emorecupero intraoperatorio. È responsabile sull'utilizzo o meno del sangue recuperato.**	**Valore atteso Hb: 13 g/L Uomini** **12 g/L Donne** **Posizionamento del paziente per ridurre il ritorno venoso** **Infiltrazione con anestetico e adrenalina** **Compila la richiesta per il RIO per tutti gli interventi chirurgici che prevedono una perdita ematica = o > 1000 cc.**	**Dopo la fase preanestesiologica** **In fase di intervento**	**Modulo recupero intraoperatorio**
	DM SIMT	**Coordina l'attività con l'Anestesista per l'utilizzo o meno del RIO**			
	Tecnico perfusionista o Infermiere di S.O.	**Montaggio del dispositivo monouso sulla strumentazione RIO**			

All.4

Attività	CHI	Azione	Descrizione	Evidenze, Riferimenti
FASE POSTOPERATORIA	Anestesista	**Richiesta di consulenza trasfusionale**	Verifica di eventuale necessità di esami e terapie suppletivi.	Richiesta su Galileo
		Razionalizzare i prelievi ematici	Prevenzione del processo di anemizzazione iatrogenica.	
		Adottare un programma terapeutico specifico.	Trattamento dell'anemia post operatoria;	
		Sorveglianza della perfusione vascolare del paziente	Monitoraggio non invasivo per la determinazione dei parametri fondamentali	
		Adottare il concetto di Only One Unit	Uso di una sola sacca di sangue alla volta.	
		Utilizzo di Soglie trasfusionali appropriate.	Vedi testo	

	DM SIMT	**Consulenza su Galileo**	Programmare eventuali appuntamenti per completamento dei cicli terapeutici e/o eventuali follow-up del paziente e/o la sua uscita dal PDTA.	Consulenza su Galileo