

L'anemia nel paziente oncologico

Dr. Tommasini Daniele

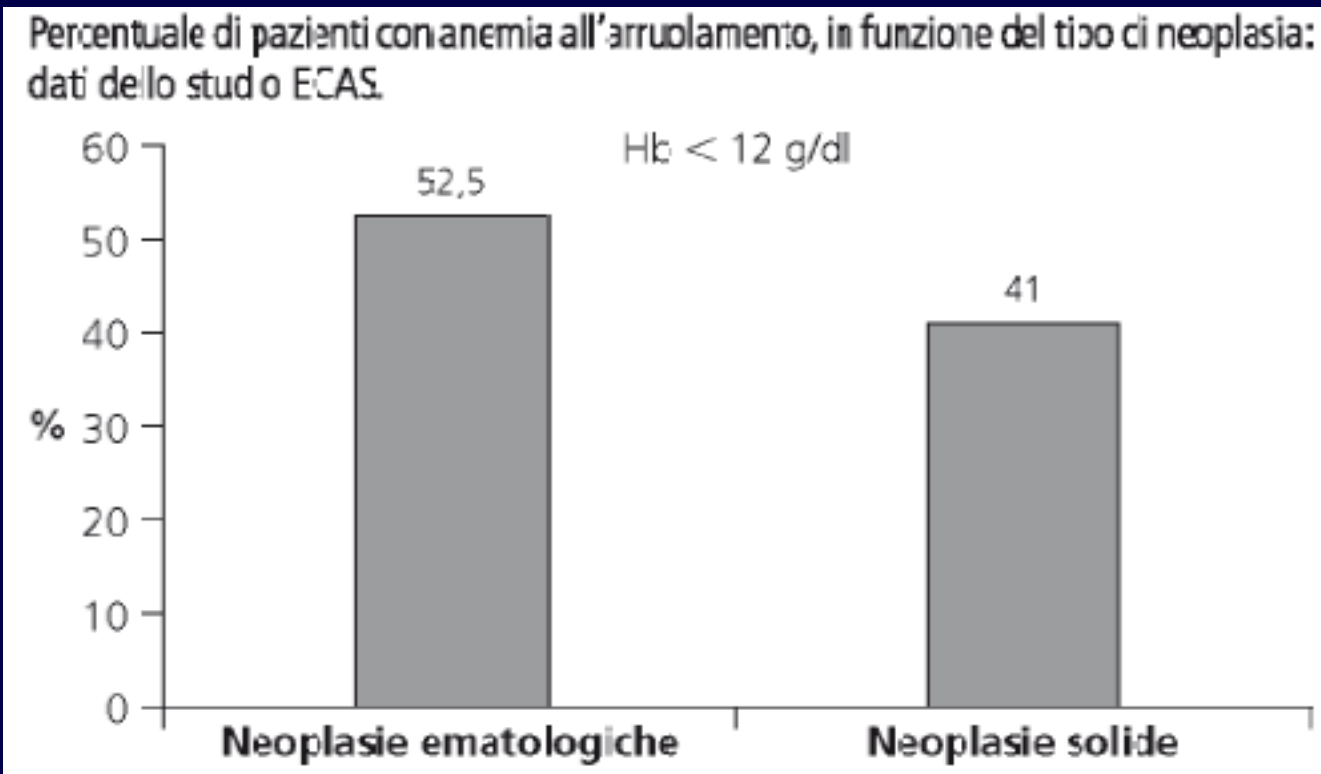
ANEMIA

DEFINIZIONE

L'anemia viene definita come diminuzione della massa degli eritrociti con valori di Hb <13.5 g/dl nei maschi e <11.5 g/dl nelle femmine.

<u>Range normale</u>	uomini	Hb 13.5-18 g/dl
	donne	Hb 11.5-16 g/dl
<u>Anemia</u>	lieve	Hb 10 g/dl – range normale
	moderata	Hb 8-10 g/dl
	severa	Hb 6.5-8 g/dl
	a rischio di vita	Hb <6.5 g/dl

L'anemia è presente nel 30-90 % dei pazienti oncologici



Cause di anemia nella neoplasia (anemia cronica da cancro)

- **Processo neoplastico** (> freq. In Ca polmone e Ca ginecologico)
- **Chemio e/o radioterapia** (Platino, Taxani, Camptotecine)
- **Infezioni intercorrenti**
- **Alterata ematopoiesi**
- **Perdita di tipo gastrointestinale**
- **Emolisi autoimmune**
- **Microangiopatia**
- **Eccessiva fibrosi midollare**
- **Deficienza di ferro, folati e Vit. B12**
- **Compromissione renale** (↓Produzione Eritropoietina)
- **Attivazione di citochine (IL-1, TNF-alfa...)**

Infiammazione cronica ed anemia

1. Eritropoiesi inefficace per inibizione della proliferazione e differenziazione dei precursori eritroidi e/o resistenza all'eritropoietina mediante down-regulation dei recettori per la stessa
2. Diminuzione della produzione di eritropoietina che normalmente è indotta dall'ipossia relativa determinata dall'anemia
3. Aumento della sintesi di epcidina (2000) la quale, aumentando la proteolisi della ferroportina, riduce l'assorbimento intestinale del ferro e il suo riciclo (mobilizzazione dagli epatociti e dai macrofagi), causando un deficit funzionale di ferro
4. L'infiammazione influenza negativamente la sopravvivenza eritrocitaria, non compensata adeguatamente da un incremento dell'eritropoiesi

Sintomatologia

- Dispnea
- Tachicardia
- Fatigue > ↓ qualità di vita (QoL)
- Sdr. Depressiva
- Nausea, vomito
- Alterazioni del sonno, del ciclo mestruale, della libido
- Ritenzione di liquidi, scompenso cardiaco

Fatigue (presente nel 78% dei pz.oncologici)

I sintomi

Sono quelli tipici dell'astenia cronica (esaurimento di energia, estrema stanchezza, debolezza e spossatezza, ma aggravati dalla patologia tumorale) con conseguenze rilevanti come la forte difficoltà a compiere normali attività quali cucinare, pulire, fare una doccia, rifare il letto. Non solo: i disturbi interessano anche la sfera intellettuale, affettiva e psicologica. I criteri internazionali per la definizione di 'fatigue correlata a cancro' si basano sulla seguente classificazione:

1. Sintomi presenti tutti i giorni o quasi per almeno due settimane nell'ultimo mese:

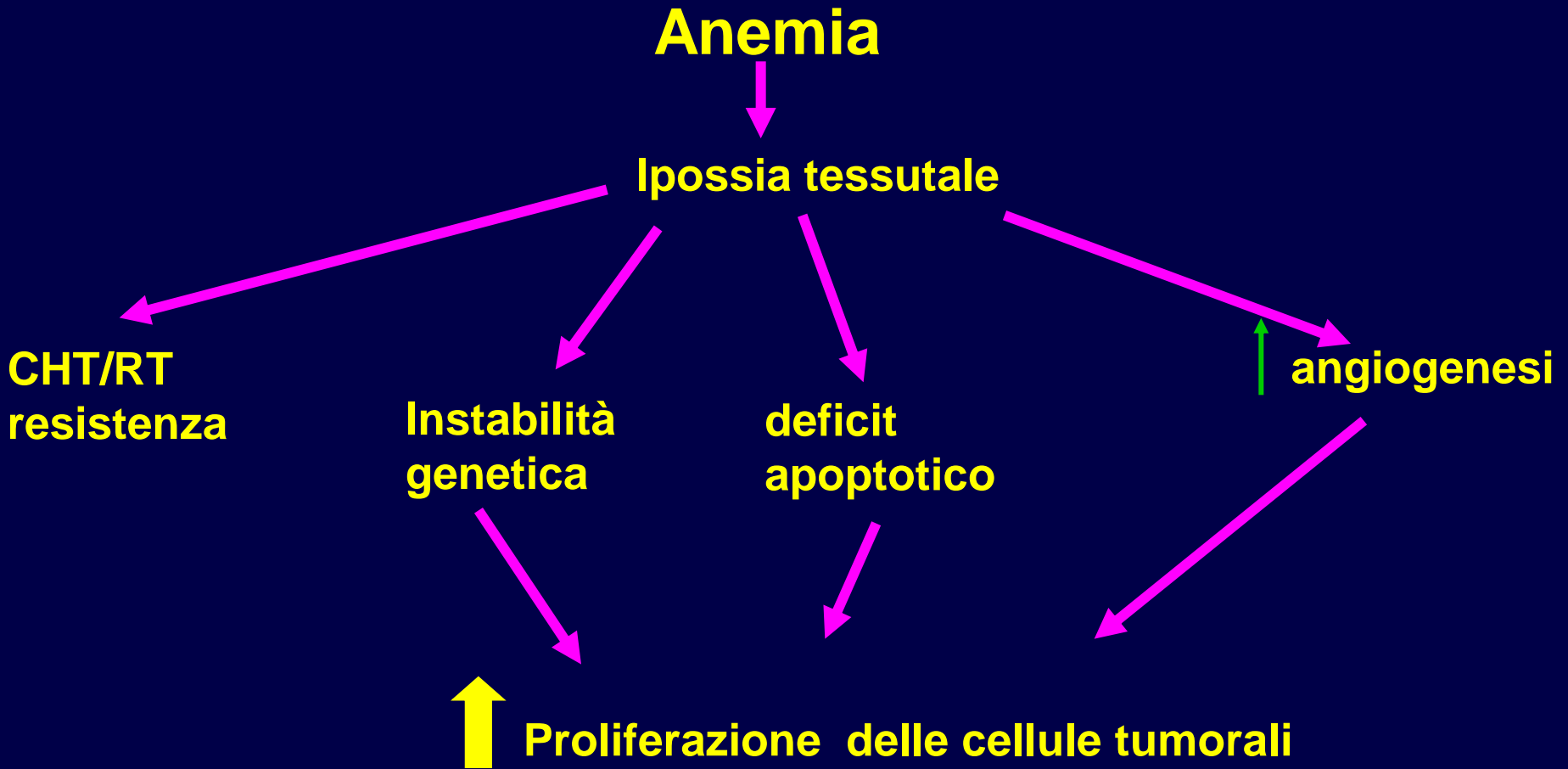
- spossatezza significativa
- diminuzione dell'energia
- accresciuto bisogno di riposo, in maniera non proporzionale all'attività sostenuta

2. Inoltre devono essere presenti cinque (o più) dei sintomi seguenti:

- debolezza generalizzata e pesantezza degli arti
- diminuzione della concentrazione o dell'attenzione
- diminuzione della motivazione o dell'interesse nelle normali attività
- insonnia o ipersonnia
- sensazione di non aver riposato durante il sonno
- sensazione di dover compiere sforzi per superare l'inattività
- marcata reazione emotiva (tristezza, frustrazione o irritabilità) alla sensazione di fatigue
- difficoltà a portare a termine le attività quotidiane

N.B. La frequenza e la gravità di tali sintomi varia da paziente a paziente in funzione del grado di anemia, della rapidità di insorgenza, dello stato di malattia, delle riserve cardio-polmonari, dello stato nutrizionale e dalla presenza o meno di co-morbidity.

IMPATTO PROGNOSTICO DELL'ANEMIA



SCARSA PROGNOSI

N.B. Evidenze cliniche e sperimentali sembrano suggerire che l'anemia, indotta o aggravata dal trattamento, abbia un impatto negativo sulla prognosi, indipendentemente dal tipo di neoplasia.

- I tessuti ipossici sono chemio e radio resistenti
- L'ipossia può determinare angiogenesi e può favorire un incremento dell'aggressività del tumore
- L'ipossia potrebbe incrementare il rischio metastatico per selezione in favore di cellule portatrici di oncogeni attivati o geni oncosoppressori inattivati, per iperespressione di VEGF e per mutazione del gene oncosoppressore P53

Laboratorio

- Emocromo + Formula + Reticolociti
- Creatininemia, GFR
- Sideremia, Ferritina, Transferrina
- Folati, Vit. B12
- PCR
- Test di Coombs, aptoglobina, bilirubina indiretta, LDH
- RSO feci, Esame urine

Trattamento dell'anemia associata a neoplasia

Trattamento delle cause associate



Trasfusione di emazie

Trattamento con agenti eritropoietici

1-INTEGRAZIONE MARZIALE

- La **transferrina** è la glicoproteina sierica deputata al *trasporto* del ferro nel sangue periferico; ogni molecola di transferrina ha due siti di legame per il ferro: normalmente circa un terzo di questi siti di legame sono occupati, mentre i rimanenti due terzi sono liberi.
- La concentrazione ematica della transferrina può essere valutata direttamente con metodi immunometrici; tuttavia, nella pratica clinico-diagnostica, la transferrina viene più frequentemente determinata in modo indiretto, mediante la **valutazione della "capacità totale di legare il ferro"** (**TIBC**: Total Iron Binding Capacity) della transferrina stessa. La TIBC si valuta in laboratorio determinando la quantità totale di ferro legato alla transferrina dopo che tutti i siti di legame della transferrina per il ferro sono stati saturati con ferro esogeno. Nei casi di sideropenia, la transferrina e la TIBC risultano **aumentate**. $TIBC = Transferrina \times 1,42$
- La **UIBC** (Unsaturated Iron Binding Capacity) corrisponde alla quota di transferrina insatura (cioè non legata al ferro) e si determina sottraendo alla TIBC la sideremia.
- La **% di saturazione della transferrina** si calcola invece dal rapporto percentuale tra sideremia e TIBC ($sideremia / TIBC \times 100$).

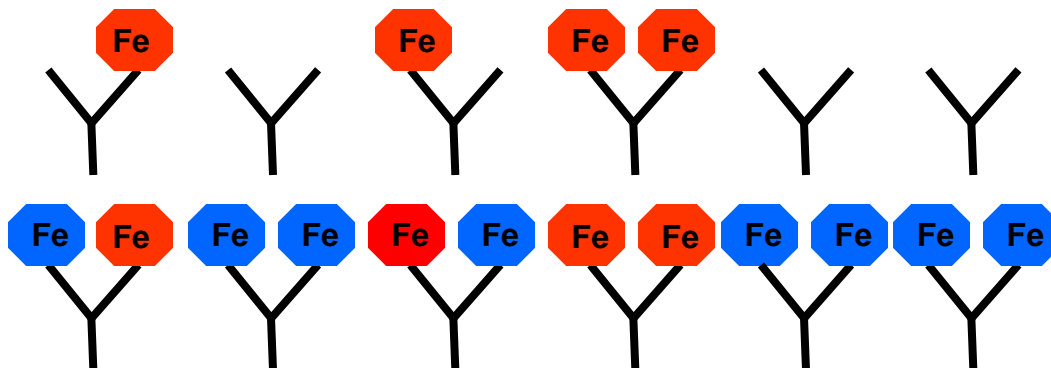


ferro "endogeno"
legato alla
transferrina

ferro "esogeno"
aggiunto in
laboratorio

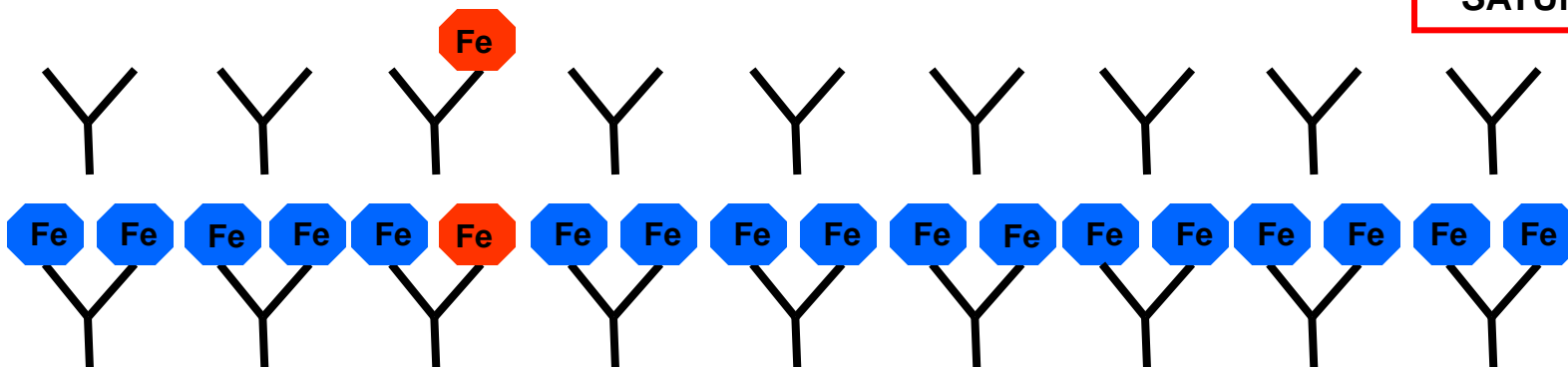
condizione normale

FERRO: 4
TIBC: 12
UIBC: 8
SATURAZIONE: 33%



deficit di ferro

FERRO: 1
TIBC: 18
UIBC: 17
SATURAZIONE: 5%



•Carenza Funzionale di Ferro

saturazione della transferrina compresa tra il 10% e il 20% anche in presenza di valori di ferritina normali o aumentati(>100 ng/ml)

→ Terapia marziale e.v. →Terapia con Epoietine

•Carenza Assoluta di Ferro

saturazione della transferrina <10% o ferritina ridotta(<30 ng/ml)

→Terapia marziale e.v.

NB

- L'integrazione marziale andrebbe fornita per via endovenosa poiché la somministrazione orale si è dimostrata meno efficace nei pazienti oncologici.
- Finché il quadro marziale non risulta normalizzato, il trattamento con epoietine è scarsamente efficace.
- L'integrazione marziale, oltre ad aumentare il beneficio ottenuto con le epoietine, potrebbe migliorare il rapporto costo-efficacia di questi farmaci.

Posologia: Il ferro è disponibile, come preparazione endovenosa, nelle seguenti forme: ferro gluconato, ferro saccarato, ferro destrano.

Posologia:

- **Ferro Gluconato (Ferlixit ®)**: 125 mg e.v. una volta alla settimana; in alternativa 200 mg e.v. ogni 3 settimane
- Ferro saccarato: 200 mg e.v. ogni 2-3 settimane
- Ferro destrano: 100 mg e.v. una volta alla settimana

Eventi avversi

(più frequenti per le preparazioni di ferro destrano ad alto peso molecolare per cui è suggerita, un'ora prima dell'infusione una dose test di 25 mg in infusione lenta per minimizzare il rischio di reazioni allergiche)

- Capogiri
- Nausea, vomito, diarrea
- Ipotensione
- Dispnea
- Prurito

2-Epoietine

- 1989: Approvazione FDA di **rHuEPO** (Eritropoietina Ricombinante Umana) per anemia da IRC
- Anni '90: Numerosi studi, in genere piccoli, nei pazienti neoplastici anemici



1993: approvazione delle rHuEPO per anemia in pazienti affetti da cancro

rHuPO

3 differenti eritropoietine sono state approvate

EPOETINA ALFA

(Eprex®)

40.000 UI/sc
/sett.

EPOETINA BETA

(Neorecormon®)

30000 UI/ sc/sett.

DARBOPOETINA α

(Aranesp®, Nespo®)

150 μ g /sett. o 500 μ g ogni
3 sett.

Non risposta

60.000 UI/sc /sett.

300 UI/sc /sett.

La dose andrebbe titolata **in caso di risposta** (aumento di emoglobinemia di 1g/dL in due settimane) attuando una riduzione tra il 25% (Epo Alfa) ed il 40% (Darbopoietina Alfa), in modo da mantenere il livello minimo di emoglobina sufficiente a non dover ricorrere a trasfusioni di emazie concentrate

Effetti collaterali/controindicazioni all'uso di Epoietine

Accanto ad effetti collaterali meno comuni (reazioni allergiche/anafilattiche, trombocitosi, iperpotassiemia, aplasia eritroide pura), recentemente (2003-2009), diversi studi ed alcune metanalisi che includevano pazienti affetti da diverse neoplasie, trattati con epoietine, hanno fatto emergere perplessità circa il profilo di sicurezza di questi farmaci; i dati raccolti hanno evidenziato un aumento di incidenza di tromboembolismo venoso (TIA, ictus cerebrale, embolia polmonare, TVP e IMA), di ipertensione arteriosa, un'aumentata tendenza alla progressione della malattia o recidiva tumorale ed una correlazione con un'aumentata mortalità.

2011-In base a questi riscontri l'FDA ha applicato restrizioni circa l'impiego delle epoietine, controindicandone l'uso nei casi in cui l'obiettivo ricercato per il paziente sia la guarigione

Raccomandazioni per l'uso di Epoietine

- 1) Nei pazienti in trattamento con chemioterapia ad intento palliativo e senza fattori di rischio per eventi trombo-embolici il trattamento con epoetine è da preferirsi, quando possibile, alla trasfusione di emazie.
- 2) Le epoetine non dovrebbero essere somministrate a pazienti in trattamento per neoplasie potenzialmente guaribili a causa del rischio di ridurre la sopravvivenza ed il controllo della malattia.

Fattori di rischio trombo-embolici:

- Anamnesi positiva per eventi trombo-embolici
- Ipercoagulabilità
- Iperensione
- Terapia steroidea
- Immobilizzazione prolungata
- Interventi chirurgici recenti
- Alcune terapie per il Mieloma Multiplo
- Terapie con agenti ormonali

Continuare il trattamento con epoetina oltre le 6-8 settimane in assenza di risposta (incremento dell'Hb < 1-2 g/dl), dopo appropriato incremento della dose nei non rispondenti, non sembra essere di beneficio.

3-Trasfusioni di sangue

INTRODUZIONE

La trasfusione di sangue è una procedura terapeutica complessa che comporta, da parte dei medici che la attuano, una precisa e aggiornata conoscenza delle indicazioni e dei rischi, tanto che la “mancanza di una precisa e inconfutabile indicazione alla trasfusione, ne costituisce già una controindicazione”

Indicazione alla trasfusione di emazie concentrate nel paziente oncologico

Obiettivo: prevenire o trattare il deficit di capacità di trasporto di ossigeno

ANEMIA ASINTOMATICA

Anemia cronica emodinamicamente stabile in assenza di sindrome coronarica acuta

- trasfusione con obiettivo di mantenere Hb tra 7-9 g/dL

ANEMIA SINTOMATICA

- Emorragia acuta con instabilità emodinamica o inadeguato apporto di ossigeno
- trasfusione con obiettivo di correggere l'instabilità emodinamica e mantenere un adeguato apporto di ossigeno
- Sintomatica (compreso tachicardia, tachipnea, ipotensione posturale)
- trasfusione con obiettivo di mantenere Hb tra 8-10 g/dL per il controllo dei sintomi
- Anemia in corso di sindrome coronarica acuta o IMA
- trasfusione con obiettivo di mantenere Hb \geq 10 g/dL

La richiesta di sangue

AZIENDA OSPEDALIERA DI FERRARA ARCISPEDALE SANT'ANNA SERVIZIO DI IMMUNOEMATOLOGIA E TRASFUSIONALE PRIMARIO: Dott. R. REVERBERI	Timbro dell'Ospedale (o del reparto) _____ _____ _____														
TRASFUSIONE DA EFFETTUARE IN: <input type="checkbox"/> Reparto <input type="checkbox"/> Sala operatoria	Data _____														
Cognome Nome Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Nato il Diagnosi															
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 70%;"> <p>RICHIESTA DI TERAPIA TRASFUSIONALE</p> <p>Si richiede il seguente preparato con procedura:</p> <input type="checkbox"/> non urgente. Indicare la data e l'ora della terapia ore <input type="checkbox"/> urgente. Sono concessi almeno 30/60 min. per una prova crociata rapida. <input type="checkbox"/> urgentissima. Necessità immediata di terapia senza prova crociata. </div> <div style="width: 25%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Richiesta inviata ore</p> <p>Richiesta arrivata ore</p> <p>Unità consegn. ore</p> </div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 40%;"> <input type="checkbox"/> a) sangue intero unità n. <input type="checkbox"/> b) emazie concentrate ... unità n. <input type="checkbox"/> c) concentrati piastrinici unità n. <input type="checkbox"/> d) plasma unità n. <input type="checkbox"/> e) plasma fresco unità n. <input type="checkbox"/> f) crioprecipitato unità n. </div> <div style="width: 10%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> AUTOLOGO <input type="checkbox"/> DEDICATO <input type="checkbox"/> FILTRATO <input type="checkbox"/> LAVATO <input type="checkbox"/> IRRADIATO </div> <div style="width: 45%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Indicaz. obbligatoria per le voci: a-b-c</th> <th style="width: 50%;">DATA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>emoglobina</td> <td></td> </tr> <tr> <td>piastrine</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> Paziente di gruppo Rh fatto il N. esame presso </div> </div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">Il paziente è già stato precedentemente trasfuso</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">si</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">no</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">non so</td> </tr> <tr> <td>Ha avuto reazioni in occasione di precedenti trasfusioni?</td> <td style="text-align: center;">si</td> <td style="text-align: center;">no</td> <td style="text-align: center;">non so</td> </tr> </table> <input type="checkbox"/> Richiesta concordata <input type="checkbox"/> Richiesta non concordata <input type="checkbox"/> Si invia insieme alla richiesta provetta di sangue per l'esame di compatibilità. <input type="checkbox"/> Non si invia provetta di sangue per il seguente motivo <div style="text-align: center;">Firma leggibile del Medico</div> <p>LA PRESENTE RICHIESTA DI TERAPIA TRASFUSIONALE DEVE ESSERE COMPILATA IN OGNI SUA PARTE</p>		Indicaz. obbligatoria per le voci: a-b-c	DATA	emoglobina		piastrine		Il paziente è già stato precedentemente trasfuso	si	no	non so	Ha avuto reazioni in occasione di precedenti trasfusioni?	si	no	non so
Indicaz. obbligatoria per le voci: a-b-c	DATA														
emoglobina															
piastrine															
Il paziente è già stato precedentemente trasfuso	si	no	non so												
Ha avuto reazioni in occasione di precedenti trasfusioni?	si	no	non so												

Mod. 699 - S.T.C. - S. Sofia di Ft. - 3000 - 4/88

Il **modulo di richiesta** deve correttamente e chiaramente compilato in tutte le sue parti(D.M. 3/3/2005) e deve riportare:

- Data di prelievo
- Reparto di provenienza
- Cognome,nome,data di nascita e sesso del paziente
- Diagnosi e indicazioni trasfusionali
- Ultimi dati di laboratorio pertinenti alla richiesta
- Tipo e quantità di emocomponente richiesto
- Nome in stampatello,firma del medico richiedente,firma della persona che effettua il prelievo per controllo di gruppo e numero telefonico del reparto o del medico richiedente.

La provetta che accompagna la richiesta deve contenere una congrua quantità di sangue e l'etichetta deve essere compilata correttamente e firmata da chi esegue il prelievo che se ne assume la responsabilità. Il campione(singola provetta per pz. già noto al Servizio Trasfusionale,doppia se sconosciuto) deve essere raccolto in provetta sterile entro 72 ore precedenti la trasfusione;se il paziente e' stato trasfuso da piu' di 4 settimane, o non e' mai stato trasfuso, il campione puo' essere raccolto entro i 7 giorni precedenti la trasfusione

EMOCOMPONENTI PER USO CLINICO NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

- **EMAZIE CONCENTRATE**: preparate mediante rimozione del plasma dopo centrifugazione del sangue intero e risospensione degli eritrociti in soluzione additiva composta da glucosio, mannitolo, adenina e soluzione fisiologica. Ciò consente di ridurre al minimo la quantità di plasma residuo nella sacca del concentrato e disporre di emazie risospese con un ematocrito del 50-60%, ottimale per la maggior parte dei pazienti medici e chirurgici. A seconda del tipo di conservante utilizzato, le unità alla temperatura di 4-6 C° si mantengono per 35 giorni (in CPD) o 42 giorni (in SAGM-M) dal momento della raccolta.
- **EMOCOMPONENTI LEUCODEPLETI**: le unità di globuli rossi contengono fino a $1.0 - 3.0 \times 10^9$ leucociti. Per la prevenzione della reazione febbrile non emolitica si devono adottare sistemi di leucoriduzione in grado di portare i globuli bianchi ad un valore di inferiore a 5.0×10^5 per unità, con una perdita eritrocitaria inferiore al 20%.
- **EMOCOMPONENTI IRRADIATI**: per ridurre il rischio di graft versus host disease post-trasfusionale (TA-GVHD), l'irradiazione con 15.50 Gy blocca la replicazione dell' 85-90 % dei linfociti contenuti in una unità di emocomponente.

Indagini pretrasfusionali

Analisi della compatibilità donatore-ricevente

- Corretta identificazione del ricevente e dei relativi campioni di sangue
- Consultazione degli archivi del SIT
- Determinazione dell'ABO e del fenotipo Rh
- Ricerca degli anticorpi irregolari
- Selezione del prodotto compatibile
- *Crossmatch* tra siero paziente ed emazie donatore
- Etichettatura e distribuzione dell'emocomponente

Sistema ABO (I)

- E' stato il primo ad essere individuato (1901)
- E' l'unico sistema dove sono presenti nel plasma gli **anticorpi contro gli antigeni assenti**
- E' certamente il più importante dal punto di vista trasfusionale!
- **La compatibilità ABO è il requisito fondamentale nella trasfusione di emocomponenti e in assoluto di emazie**

gruppi sanguigni

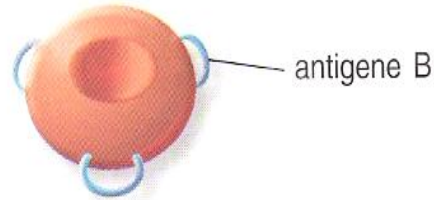
antigeni (o agglutinogeni)

anticorpi (o agglutinine)

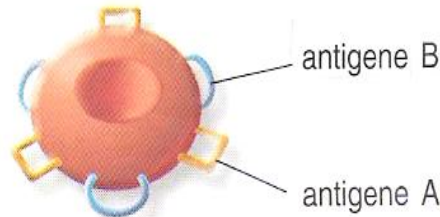
A



B

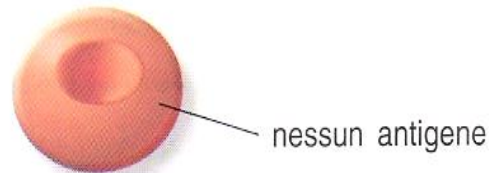


AB



nessun anticorpo

O



Sistema Rh

- L'antigene D è, dopo A/B, il più importante ai fini trasfusionali, anche se sono stati individuati almeno 40 antigeni correlati con il sistema Rh, ma solo 5 rappresentano il 99% del totale
- Esiste in rari casi un D debolmente reattivo o scarsamente rappresentato in membrana (D^u). Necessario impiegare la metodica dell'antiglobulina per evidenziarlo. E' meno immunogeno del D, ma viene attaccato dagli anticorpi anti-D.

Esami di Validazione Biologica (VB)

- **Agenti patogeni** in grado di essere trasmessi attraverso *emocomponenti ed emoderivati* oggetto di **esami di VB** (HIV 1 e 2, HBV, HCV, Treponema)
- **Agenti patogeni** in grado di essere trasmessi attraverso emocomponenti ed emoderivati **non** oggetto di esami di VB (Arbovirus, Parvovirus B19, HAV, HFV, HGV, HEV, EBV, HHV8, TTV, CMV, **Batteri**, Protozoi .. in particolare Leishmania, Trypanosoma, Babesia microti, Tricomonas, Plasmodio, Toxoplasma, Pneumocystis)
- Ancora oggetto di verifica CJD e SARS (Coronavirus)

Review by Allain

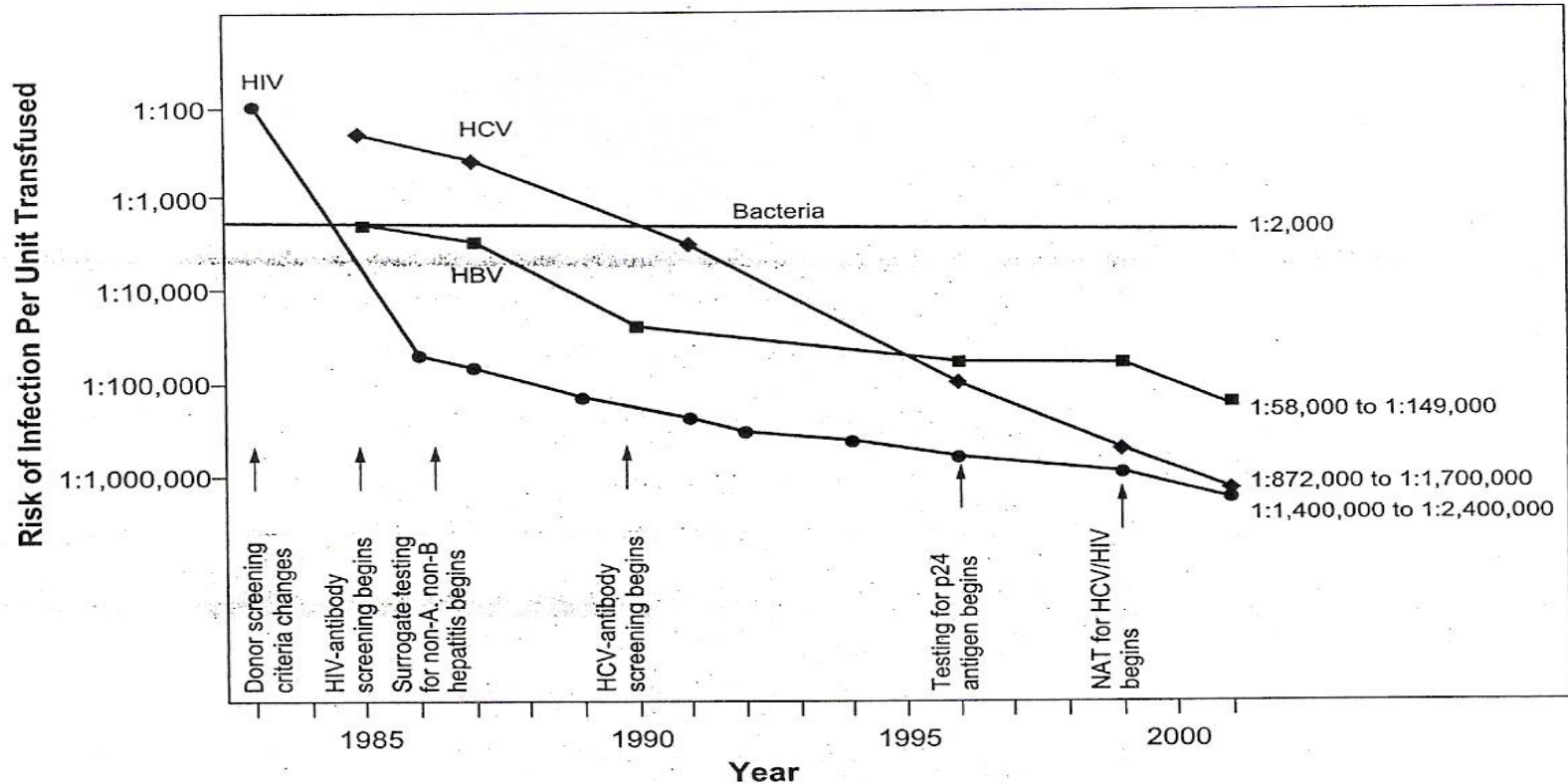


Fig 1. New test implementation and declining risk of viral infections from transfusion. Reprinted with permission from *Lancet* 361:161-169, 2003 (Ref. [7]).

Evoluzione degli esami sierologici di screening

- Anti-HIV ELISA (4/85) ⚡ rischio 1:600.000
 - HIV NAT (6/02) ⚡ rischio (stima) 1:1.900.000
- finestra ELISA = 22gg / NAT = 11gg (-50%)***

- Anti-HCV ELISA (7/90) ⚡ rischio 1:100.000
 - HCV Ag-core (1/01) ⚡ rischio 1:100.000
 - HCV NAT (6/02) ⚡ rischio (stima) 1:1.600.000
- finestra ELISA = 82gg / NAT = 23gg (-72%)***

Riepilogo incidenze (fonti 2005)

- ✓ rischio HIV = **0,5**:1.000.000 donazioni
- ✓ rischio HCV = **0,6**:1.000.000 donazioni
- ✓ rischio HBV = **12,5**:1.000.000 donazioni
- ✓ sepsi batterica = **2**:1.000.000 emocomponenti
- ✓ *death rate* xIBTC (UK 6aa) = **0,66**:1.000.000 ec
- ✓ *death rate* xIBTC (FR 2002) = **3,8**:1.000.000 ec
- ✓ *death rate* xIBTC (FR 2003) = **4,8**:1.000.000 ec
- ✓ rischio TRALI = **200**:1.000.000 ec (PLT#GR)

Consegna, trasporto e conservazione delle unità

Il sangue non deve assolutamente essere conservato in frigoriferi privi di controllo della temperatura e non deve neppure essere riscaldato con metodiche non approvate.

La trasfusione di **emazie** deve essere completata di norma entro 4 ore dalla consegna al reparto (o al domicilio del pz.), per evitare il rischio di contaminazione batterica.

Plasma e piastrine devono essere infusi immediatamente dopo la consegna, altrimenti devono essere restituiti per l'idonea conservazione.

Tutte le unità non trasfuse devono essere restituite al Centro trasfusionale nel più breve tempo possibile, unitamente al modulo/cartellino di accompagnamento firmato dal medico che garantisce l'adeguata conservazione e la mancata apertura dell'unità durante la permanenza al di fuori del S.I.T.

Consenso informato

- Si ricorda che l'articolo 11 del D.M. 3/3/2005" ribadisce la necessità che il ricevente la trasfusione di emocomponenti e/o emoderivati, preventivamente informato, esprima per iscritto il proprio consenso o dissenso".
- L'unica eccezione all'obbligo di ottenere il consenso è il pericolo di vita imminente, per il quale il medico è autorizzato a trasfondere sangue anche senza il consenso dell'ammalato (D.M. 1/9/95, art. 4)

Corretta modalità di trasfusione

Chi somministra il sangue rappresenta l'ultima persona che può rilevare un errore di identificazione, prima che il paziente riceva la trasfusione. Prima di trasfondere, pertanto, devono essere verificati i dati di identificazione del paziente da parte di **due operatori sanitari** (Raccomandazione ministeriale del 5/3/2007). In particolare devono essere controllati:

1. La corrispondenza del nome del pz. e la data di nascita con i dati riportati sull'etichetta della sacca e sul modulo di trasfusione;
2. La data di scadenza dell'unità
3. Il tipo di emocomponente assegnato sia quello effettivamente richiesto dal medico.

All'inizio della trasfusione è necessario annotare in cartella: data, ora e condizioni cliniche del pz. Insieme al numero di identificazione, tipo e volume dell'emocomponente assegnato. Inoltre devono essere controllati i parametri vitali del paziente: Pressione arteriosa, Frequenza cardiaca e respiratoria, Temperatura corporea.

Sorveglianza durante la trasfusione

Chi pratica la somministrazione di sangue deve rimanere con il paziente per i primi 10-15 minuti della trasfusione (per l'intera durata se la procedura è a domicilio). Gli eventi clinici più gravi, come le reazioni anafilattiche o l'emolisi massiva dovuta a incompatibilità ABO solitamente si manifestano già dopo l'infusione di piccole quantità di sangue. Quanto prima viene evidenziata l'insorgenza di tali reazioni tanto più precocemente può essere interrotta la trasfusione e iniziata la terapia di supporto. Passato tale intervallo devono essere valutate le condizioni cliniche del paziente e, se non si sono verificati segni di reazione, la velocità può essere aumentata fino al valore stabilito.

Velocità di infusione

La velocità di infusione ottimale varia a seconda della volemia e delle condizioni emodinamiche del paziente.

- **Emazie concentrate:** i primi 15 minuti a goccia lenta (10-15 gtt/min) in seguito l'unità va trasfusa di regola in non più di due ore (2 ml/min che equivale a circa 40 gtt/min).
- **Piastrine** (sia pool che aferesi): nei primi 15 minuti infondere 25-30 mL, poi aumentare la velocità in modo da trasfondere l'unità in circa 40 minuti (circa 100 gtt/min).

Al termine della trasfusione devono venire registrati l'ora, le condizioni cliniche e i parametri vitali del paziente.

COMPLICANZE ALLA TRASFUSIONE DI GLOBULI ROSSI

Numerose e complesse sono le complicazioni, che possiamo suddividere in:

- **Immedieate** (entro minuti od ore)

- **Ritardate** (insorgenti a distanza di tempo dalla trasfusione da pochi giorni ad alcuni anni)

Complicanze immediate

- emolisi (intra ed extravascolare)
- reazioni immuni (positività Coombs/no segni clinici)
- sepsi batterica (Stafilococco, E.coli, Serratia)
- reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche
- reazioni allergiche moderate e gravi (anafilassi)
- *transfusion related acute lung injury (TRALI)*
- *transfusion associated graft versus host disease (GvHD)*

Emolisi acuta

Insorge per la **presenza di anticorpi liberi nel sangue del ricevente**, che legano antigeni presenti sulle emazie del donatore

- **IgM (naturali del sistema ABO)** legato l'antigene, attivano il complemento e scatenano emolisi intravascolare
- **IgG (immuni di altri sistemi gruppo ematici)** difficilmente attivano il complemento, per cui scatenano prevalentemente emolisi extravascolare

Reazione trasfusionale febbrile non emolitica (~ 90% delle reaz.trasf.)

- Frequente nei politrasfusi e nelle multipare per la presenza di anticorpi anti-HLA
- La sola profilassi non farmacologica è la leucodeplezione (dopo due reazioni)
- Se permane possono essere in causa le citochine prodotte dai leucociti del donatore (IL1,6,8 – TNF), per cui è consigliabile la leucodeplezione *prestorage*
- Va differenziata dalla possibile reazione dovuta a contaminazione batterica (coltura emocomponente)

Reazione allergica

- Si manifesta con orticaria o eritema, da ipersensibilità cutanea o reazione allergica alle proteine plasmatiche.
- Può essere accompagnata da segni sistemici (attenzione all'evoluzione verso l'anafilassi!)
- Dipende dalla attivazione dei **basofili**, che rilasciano istamina:
 - del donatore che si libera durante la conservazione
 - del paziente per la sensibilizzazione alle proteine plasmatiche

Anafilassi

- Le basi sono le stesse della allergia, ma la clinica è drammatica!
- L'istamina liberata dai basofili porta alla generazione di anafilatossine, attraverso l'attivazione del complemento.
- La responsabilità dell'evento avverso va individuata:
 - nell'assenza di IgA (geneticamente determinata) e
 - nella conseguente presenza di anticorpi anti-IgA nel paziente (IgG o IgM).
- La severità della clinica giustifica la necessità di monitorare il paziente sottoposto a trasfusione nei primi 15 min.

TRALI

(Transfusion Related Acute Lung Injury)

Dipende dal trasferimento passivo di anticorpi anti-leucociti dal donatore al paziente, che:

attraverso l'attivazione del complemento (C5a = fattore chemiotattico dei leucociti)

- porterebbe all' accumulo di neutrofilii nel polmone
- con la conseguente liberazione di enzimi lisosomiali, responsabili del danno tessutale e di edema alveolare

Sepsi batterica

- Soprattutto da trasfusione di **piastrine**, per la temperatura di conservazione (22°C)...
 - ... ma se i **globuli rossi** sono mal conservati ... (funzione del termocontrollo delle emoteche e necessità dei moduli resa!)
- Sono da differenziare dalle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche
- Dovuta all' azione di endotossine prodotte da batteri psicrofili Gram negativi
- Nel caso di sepsi → coltura dell'emocomponente (stafilococco, yersinia, serratia)

GvHD

(Graft Versus Host Disease)

- Dipende dalla proliferazione dei linfociti T del donatore che attaccano i tessuti dell'ospite, di solito immunocompromesso (per trapianto di midollo, chemio o radioterapia e deficit congeniti)
- Attenzione alle donazioni dedicate da parenti di I° grado, con aplotipi identici, dove anche in pazienti non immunocompromessi si innesca GvHD, in quanto il sistema immune del paziente non riconosce estranee le cellule T del donatore...
- Necessaria l' **irradiazione dell'emocomponente**

Sovraccarico circolatorio

Interviene abbastanza frequentemente in riceventi che soffrono di malattie cardio-respiratorie o di insufficienza renale, nei quali occorrerà evitare una trasfusione di volume eccessivo, mediante una durata maggiore della trasfusione, circa 3-4 ore, e somministrando 20-50 mg di furosemide ev. o per os al termine del procedimento

Generalmente si manifesta con un quadro di edema polmonare. La trasfusione va sospesa, il paziente posto in posizione seduta e somministrato ossigeno ed eventualmente

diuretici ev. È pertanto buona norma valutare attentamente il paziente nello stadio pre-trasfusionale, anche al fine di stabilire un appropriato ritmo di infusione

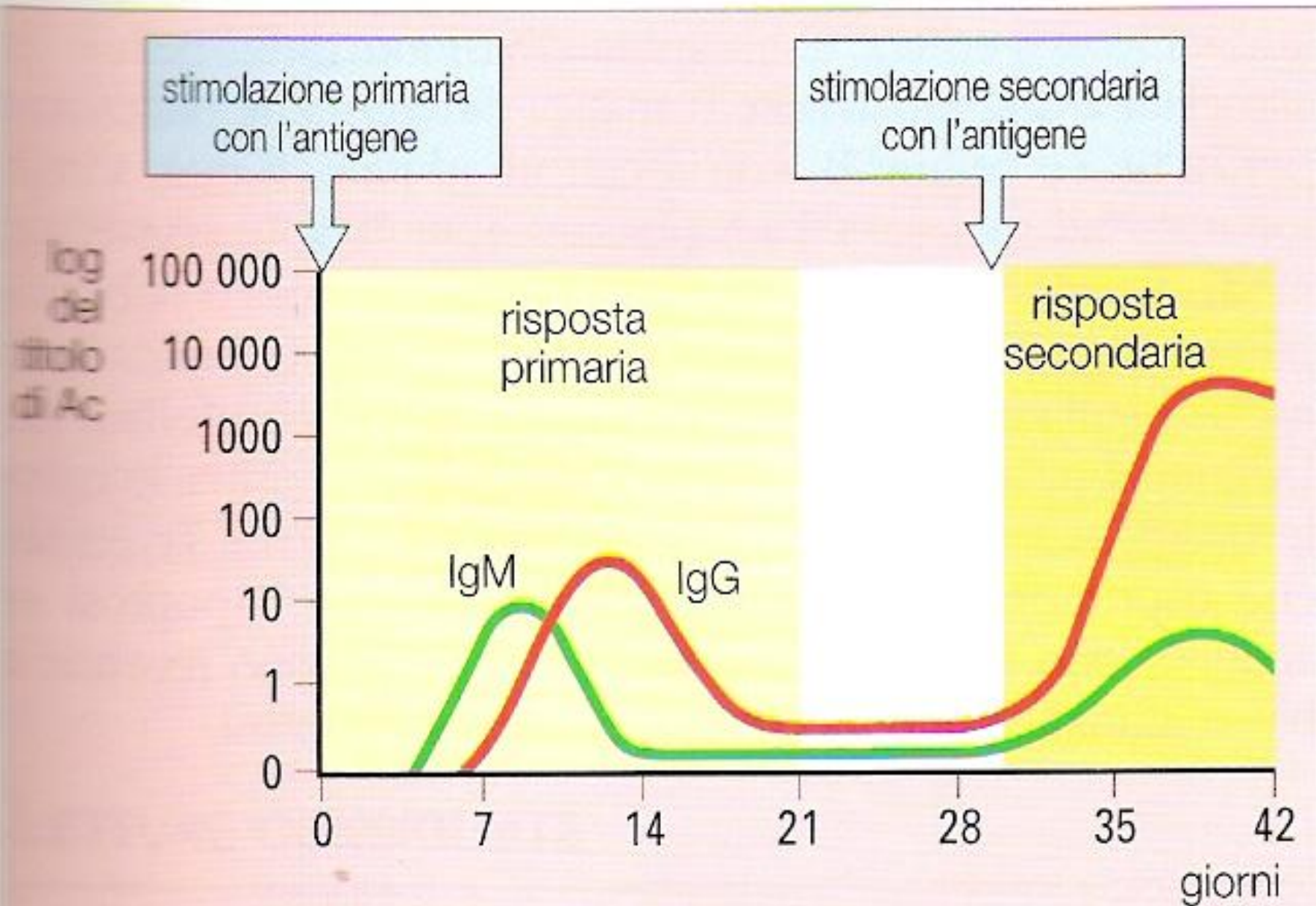
Complicanze ritardate

- emolisi extravascolare
- immunosoppressione
- porpora post-trasfusionale
- emocromatosi
- malattie infettive
(HBV.HCV.HIV.HTLV.LUE.MALARIA.
CHAGAS.BABEBIOSI.BRUCELLOSI.
LEISHMANIOSI.TOXOPLASMOSI.CJD.
HFV.HGV.EBV.HHV8. TTV.HAV.PARVO-B19)

Emolisi ritardata

- Insorge quando il **ricevente, già immunizzato (risposta primaria)**, **non presenta al momento delle prove di compatibilità anticorpi immuni rilevabili**
- Se trasfuso con emazie che presentano l'antigene si innesca la **risposta secondaria** in un momento successivo alla trasfusione
- La diagnosi è presto fatta una volta presentatasi la reazione, attraverso il **test dell'antiglobulina (Coombs) diretto e indiretto**

Risposta anticorpale primaria e secondaria



Porpora post-trasfusionale

- Ad una settimana dalla trasfusione compare con trombocitopenia e porpora (chiazze ecchimotiche di varia grandezza)
- Causata da anticorpi antiplastrine presenti nel paziente (alta frequenza nelle pluripare)

Malattie infettive

- Valutazione pre-donazione
- Esami sierologici
- Trattamento con inattivatori
- Leucodeplezione pre o post-storage

Sospetta reazione trasfusionale: cosa fare?

Le misure da predisporre sono le seguenti:

- Interrompere la trasfusione allo scopo di limitare la quantità di sangue infuso;
- Mantenere pervia la via endovenosa di somministrazione avviando procedimenti terapeutici immediati;
- Controllare tutte le etichette e i sistemi di identificazione del paziente allo scopo di accertare che abbia ricevuto l' emocomponente corretto;
- Comunicare immediatamente il sospetto di reazione trasfusionale al SIT;
- Inviare al più presto al SIT un campione di sangue del paziente insieme con l'unità trasfusionale interrotta (completa del set di infusione), il cartellino/modulo di accompagnamento riportante il motivo dell'interruzione e il modulo di reazione trasfusionale compilato in tutti i suoi punti .

Materiali e farmaci da tenere a domicilio durante la trasfusione

- Soluzione fisiologica 0,9% 500 cc, Fiale NaCl da 10 cc, siringhe da 10 e 20 cc con dispositivi x infusioni ev., 2 provette sterili da 5 ml;
- Adrenalina 1 mg (da 1/2 a 1 fiala diluita in 10 ml di fisiologica ev. lenta), Dopamina (diluita in 50 ml di fisiologica ev. lenta);
- Metilprednisolone (fiale 125-500-1000 mg ev);
- Furosemide (fiale da 20 mg);
- Diazepam (fiale da 10 mg);
- Eparina calcica (12.500 UI);
- Antibiotico a largo spettro x via im. o ev.;
- Antistaminico (Prometazina fiale da 50 mg).

GRAZIE !

