



Raccomandazioni dell'Associazione Tecnico Scientifica – S.I.T.La.B.
Gruppo di lavoro Coagulazione

N.30/22

**TROMBOELASTOMETRIA E TROMBOELASTOGRAFIA: STRUMENTI POCT DI
COAGULAZIONE IN UNA STRATEGIA MULTIDISCIPLINARE DI PATIENT
BLOOD MANAGEMENT PER IL CONTROLLO DEL SANGUINAMENTO E
L'UTILIZZO APPROPRIATO DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI.**

Di Padova Emily¹, Esposito Elena², Massarelli Fabrizio³

¹Ausl Ferrara ²AORN Caserta ³A.O. San Camillo Forlanini-Roma

Rev. 1.0

SITLaB news

Pubblicato: 02 agosto 2022

Copyright: © SITLaB

INTRODUZIONE

In un disegno attuale ed organizzato di Sanità, il soddisfacimento delle aspettative dell'utente e il miglior outcome clinico si garantiscono attraverso l'interdisciplinarietà: le figure professionali sanitarie sono spinte all'interazione e alla condivisione del proprio bagaglio conoscitivo e formativo. Pertanto, in realtà lavorative sempre più numerose si vuole accantonare l'idea del Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico (TSLB) impegnato nella governance della macchina sanitaria unicamente da "dietro le quinte"; i TSLB sono in costante aggiornamento sulla letteratura scientifica ed impegno nell'apprendimento di nascenti tecniche sul campo per assolvere ad ogni tipo di esigenza. È tale versatilità a rendere i TSLB applicabili anche "al di fuori" del laboratorio.

È il caso, ad esempio, dei Point of Care Testing (POCT), strumentazioni solitamente collocate in prossimità di reparti o "al letto del paziente" che permettono di ottenere risultati in tempi brevi riducendo il TAT e favorendo un approccio terapeutico tempestivo da parte delle figure mediche preposte. I TSLB lavorano alla garanzia di una corretta performance strumentale e affidabilità dato analitica ai fini di una esatta interpretazione clinica.

Il presente lavoro si concentra sul funzionamento ed utilizzo di POCT di coagulazione tromboelastometrici e tromboelastografici ed indicazioni circa la lettura dei tracciati prodotti da tali strumenti per disporre in tempo reale di una panoramica dell'assetto coagulativo del paziente. Questi strumenti sono efficaci nel rilevare difetti della coagulazione ed eventuale carenza di fattori dovuti a politraumi, sanguinamenti intra e post-operatori ed emorragie post-partum, assicurando un utilizzo mirato degli emocomponenti nel rispetto delle linee guida e raccomandazioni del Patient Blood Management (PBM).

È tuttavia doveroso sottolineare come queste tecniche non possano sostituirsi agli esami di routine della coagulazione (PT INR, aPTT, fibrinogeno e conta piastrinica) che dovranno comunque essere eseguiti presso il Laboratorio.

1. Patient Blood Management

Il PBM è una strategia multiprofessionale, multidisciplinare e multimodale per identificare, valutare e gestire sistematicamente l'anemia e per evitare e controllare le perdite ematiche nell'ottica di una buona gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue. Il programma prevede un percorso

diagnostico-terapeutico che coinvolge svariate discipline come la chirurgia e cardiocirurgia, l'anestesia, la rianimazione e la medicina trasfusionale, in collaborazione per il contenimento del fabbisogno trasfusionale allogenico e l'impiego appropriato di sangue, piastrine ed emoderivati. Per la prima volta si appropria una visione paziente-centrica spostando l'attenzione direttamente dall'emocomponente al paziente, alla sua integrità psico-fisica e al suo patrimonio ematico.

Il PBM nasce in Australia intorno al 2005 per promuovere delle strategie di risparmio sangue ed emocomponenti non soltanto in ambito operatorio ma anche in ambito clinico, ad esempio per predisporre nella fase pre-operatoria un paziente chirurgico anemico a correggere farmacologicamente l'anemia e i disordini della coagulazione e per contenere il rischio di sanguinamento iatrogeno affinché esso possa poi approcciare l'intervento nelle migliori condizioni cliniche possibili.

Nel 2013 il Centro Nazionale Sangue - in linea con la risoluzione W.H.A. 63.12 del 21/05/2010 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità a favore della promozione del PBM - avvia un progetto pilota su scala nazionale finalizzato all'applicazione di tale strategia in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto e attiva un partenariato tecnico-scientifico con cinque Società Scientifiche:

- SIMTI - Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia;
- SIAARTI - Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva;
- ANMDO - Associazione Nazionale dei Medici delle Direzioni Ospedaliere;
- Siset - Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi;
- SIOT - Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia.

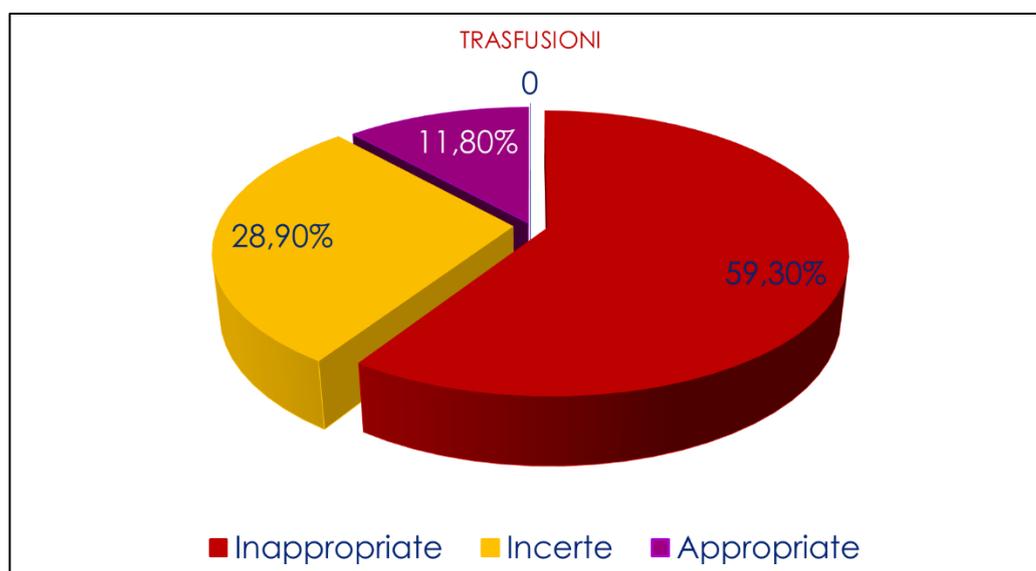
Il Ministro della Salute emana il Decreto del 2 Novembre 2015 recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" con l'esigenza appunto di adeguare le disposizioni normative in materia di qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti al progresso in ambito scientifico e tecnologico. Nello specifico, nell'articolo 25, comma 5, si legge che *"al fine della prevenzione della trasfusione evitabile, sono definiti ed implementati sul territorio nazionale, specifici programmi di PBM con particolare riferimento alla preparazione del paziente a trattamenti chirurgici programmati sulla base delle linee guida da emanare a cura del Centro Nazionale Sangue entro 6 mesi dall'entrata in vigore del presente decreto"*.

Nel 2016 Il Centro Nazionale Sangue emana tali linee guida prevedendo che *“i pazienti con coagulopatie e /o piastrinopenie congenite o acquisite, o anamnesi positiva per emorragia o in trattamento con anticoagulanti e /o antiaggreganti piastrinici, sono gestiti in tutte le fasi in collaborazione con un esperto di emostasi e trombosi”*.

Si può comprendere perciò come il monitoraggio della coagulazione in tempo reale influisca su un corretto e mirato utilizzo della risorsa sangue ed emocomponenti ottenendo un contenimento della relativa spesa sanitaria del 10-20%, limitando i costi associati alla terapia trasfusionale. Evidenti anche i vantaggi sulla salute del paziente in termini di riduzione dei rischi associati alla trasfusione allogenica e dei giorni di degenza ospedaliera.

1.2 “Coloro che considerano l’uso del sangue umano un metodo di cura peccano gravemente”

La citazione è attribuita a Thomas Bartholin (1616-1680), anatomista danese e primo a descrivere il sistema linfatico. Possiamo trasportarla ai giorni nostri e riflettere osservando il grafico della Fig.1 elaborato da A.Shander et all sulla preoccupante evidenza di un’alta percentuale di trasfusioni inappropriate ed una non trascurabile percentuale di trasfusioni incerte.



(Fig 1- Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. Shander A. et all.)

1.3 Le anemie

L'implementazione del programma PBM ha dimostrato che la trasfusione di sangue intero ed emocomponenti non dovrebbe essere l'opzione predefinita per gestire l'anemia. Al contrario, un approccio proattivo e a 360° del paziente anemico è in grado di garantire migliori outcome clinici. Il grafico in Fig.2 ci mostra come il 50% delle anemie manifeste nella popolazione mondiale sono anemie da carenza di ferro affrontabili con terapie marziali "personalizzate" che mirano alle cause scatenanti la carenza. Si evidenziano nella restante casistica anemie croniche in pazienti con comorbidità e anemie genetico-ereditarie verosimilmente affrontabili a seguito di valutazioni ad personam.

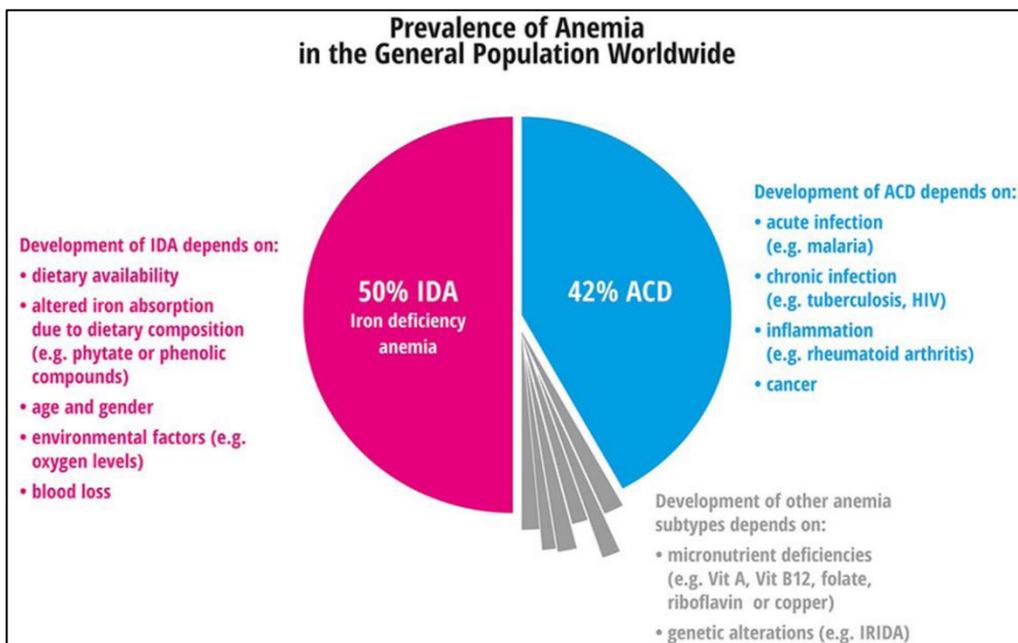


Fig.2 Out of Balance-Systemic Iron Homeostasis in Iron-Related Disorders Andrea U. Steinbicker and Martina U. Muckenthaler- Published: 2 August 2013-Source PubMed

1.4 Applicazione del PBM in chirurgia elettiva e d'urgenza

L'anemia pre-operatoria, anche se in forma lieve, costituisce un fattore di rischio indipendente per l'aumento della morbilità e della mortalità intra e post-operatoria. Secondo alcuni studi, infatti, affrontare da anemici un intervento di chirurgia maggiore può aumentare il rischio di mortalità dal 3

al 10%. Il programma PBM suggerisce di chiarire le cause dell'eventuale anemia prima dell'intervento chirurgico elettivo e di posticipare gli interventi non urgenti fino al completamento del trattamento appropriato all'anemia. Il mancato trattamento dell'anemia pre-operatoria equivale all'erogazione di una prestazione sanitaria subottimale. Tuttavia, senza ruoli e responsabilità chiaramente definiti all'interno del team PBM, in assenza di formazione delle figure professionali coinvolte e comunicazione interdisciplinare, non ci si può aspettare un successo a lungo termine del programma. Le raccomandazioni Nazionali ed Internazionali delineano il percorso applicativo del PBM in chirurgia attraverso 3 "pilastri" essenziali del periodo perioperatorio: l'ottimizzazione dell'eritropoiesi attraverso il trattamento dell'anemia laddove possibile, il contenimento delle perdite ematiche attraverso la gestione del rischio emorragico, l'ottimizzazione della tolleranza all'anemia tramite l'azione farmacologica e la risposta del midollo alla perdita di sangue. (Fig. 3)

PERIODO	PILASTRO 1	PILASTRO 2	PILASTRO 3
	Ottimizzazione dell'eritropoiesi	Contenimento delle perdite ematiche	Ottimizzazione della tolleranza all'anemia
Pre-operatorio	<ul style="list-style-type: none"> • Rilevare l'anemia. • Identificare e trattare la patologia di base che causa l'anemia. • Rivalutare il paziente, se necessario. • Trattare le carenze marziali e le anemie sideropeniche, le anemie delle malattie croniche e le carenze funzionali di ferro (la cosiddetta "iron-restricted erythropoiesis"). • Trattare le carenze di altri ematinici. 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificare e gestire il rischio emorragico. • Contenimento del sanguinamento iatrogeno. • Attenta pianificazione e preparazione della procedura. • Predeposito, in casi molto selezionati. 	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare/ottimizzare la riserva fisiologica del paziente e i fattori di rischio. • Confrontare la perdita di sangue stimata con quella tollerabile dal singolo paziente. • Realizzare programmi di <i>blood management</i> individualizzati che includano le tecniche di risparmio del sangue adeguate al singolo caso. • Adozione di soglie trasfusionali restrittive.
Intra-operatorio	<ul style="list-style-type: none"> • Adeguata programmazione dell'intervento chirurgico dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Emostasi meticolosa e tecniche chirurgiche. • Tecniche chirurgiche di risparmio del sangue. • Tecniche anestesologiche di risparmio del sangue. • Tecniche di autotrasfusione. • Tecniche farmacologiche e agenti emostatici. • Diagnostica <i>point of care</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ottimizzare la gittata cardiaca, • Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione. • Adozione di soglie trasfusionali restrittive.
Post-operatorio	<ul style="list-style-type: none"> • Stimolare l'eritropoiesi, se necessario. • Rilevare le interazioni farmacologiche che possono favorire e accentuare l'anemia post-operatoria. 	<ul style="list-style-type: none"> • Attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio. • Riscaldamento rapido/mantenimento della normotermia (almeno che non esista una specifica indicazione per l'ipotermia). • Tecniche di autotrasfusione, se appropriate. • Contenimento del sanguinamento iatrogeno. • Gestione dell'emostasi e dell'anticoagulazione. • Profilassi delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore. • Profilassi/trattamento delle infezioni. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ottimizzare la tolleranza all'anemia. • Massimizzare l'apporto di ossigeno. • Minimizzare il consumo di ossigeno. • Adozione di soglie trasfusionali restrittive.

Fig.3 I tre pilastri del Patient Blood Management [adattato da Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011; 16 (Suppl 3): 3-11].

1.5 Applicazione del PBM in cardiocirurgia

Pur con protocolli e parametri diversi rispetto alle altre chirurgie, le strategie di PBM trovano applicazione anche in cardiocirurgia in quanto una percentuale relativamente alta delle risorse ematiche disponibili sono destinate a questo ambito. Frequentemente i pazienti approcciano l'intervento in concomitanza di terapie antiaggreganti/anticoagulanti, per cui conoscere l'assetto

coagulativo del paziente ad alto rischio emorragico in fase pre-operatoria orienta il team multidisciplinare verso strategie più funzionali di controllo della coagulazione. A tal proposito, in cardiocirurgia e chirurgia vascolare viene utilizzato un ulteriore POCT di coagulazione, l'ACT (Automated Coagulation Timer System). Tale strumento permette di verificare l'avvenuto effetto del dosaggio di eparina somministrato al paziente prima dell'inizio della circolazione extracorporea (CEC) al fine di prevenire fenomeni coagulativi e di monitorare il ripristino della normale emostasi in fase post-CEC tramite protamina.

1.6. Applicazione del PBM nelle urgenze emorragiche

Ogni anno nel mondo circa 6 milioni di persone muoiono per eventi associati al trauma, dati importanti che fanno del trauma la principale causa di disabilità e morte in tutte le fasce di età e senza distinzione di sesso. Nei politraumi è frequente che si instauri la cosiddetta “*triade mortale*”, ossia la contemporanea presenza in un paziente di uno stato di acidosi, di ipotermia e di coagulopatia da trauma con conseguenze sull'assetto coagulativo. L'acidosi è una conseguenza diretta della ipotensione ed ipoperfusione e può essere favorita da una eccessiva somministrazione endovenosa di cloruri. Una diminuzione del pH ematico da 7.4 a 7.0 riduce già l'attività del Fattore VIIa di oltre il 90%. L'ipotermia dovuta a fattori ambientali, ipoperfusione o somministrazione di emocomponenti freddi agisce invece in maniera clinicamente significativa sull'attività delle piastrine: una temperatura corporea dai 33°C in giù riduce la funzionalità piastrinica del 10% per ogni grado di abbassamento ulteriore della temperatura. La coagulopatia da trauma deriva da lesioni tissutali ed infiammazione, ipoperfusione, emodiluizione e consumo accelerato dei fattori della coagulazione. Il 40% dei politraumi sviluppa una coagulopatia e in questi pazienti la mortalità risulta di 3-4 volte superiore. Il fattore tempo pertanto ha una rilevanza fondamentale per la vita di questi pazienti. È stato dimostrato che se si interviene sulla “*triade mortale*” entro 1 ora (*Golden Hour*), l'85% di essi sopravvive. Il controllo del sanguinamento nelle emergenze emorragiche da politrauma risulta di più complesso approccio poiché il paziente arriva in ospedale senza essere passato prima per una fase “pre-operatoria” di valutazione della storia clinica. In questi casi l'utilizzo di POCT di coagulazione fornisce in tempi rapidi indicazioni utili all'utilizzo di emocomponenti mirati per la correzione dei difetti coagulativi conseguenti al trauma.

1.7 Applicazione del PBM in ambito ostetrico-ginecologico

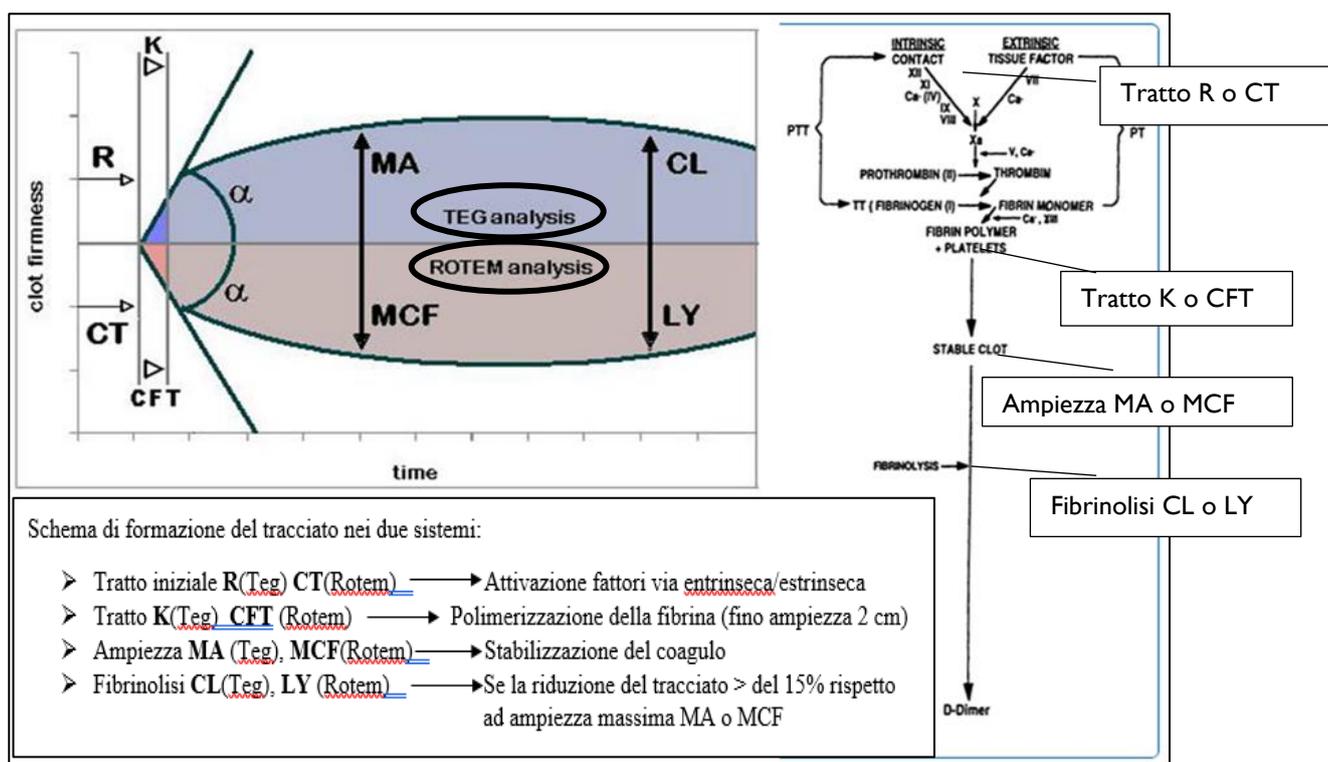
Le emorragie post-partum provocano circa un quarto delle morti materne all'anno e rappresentano la prima causa di morte materna nel mondo. Possono presentarsi con carattere di urgenza oppure essere elettive in previsione di un taglio cesareo o della gestione di una paziente affetta da disordini piastrinici e/o coagulopatie. Comunque, avere un quadro funzionale coagulativo e precoce della paziente guida il team multidisciplinare all'utilizzo di emocomponenti mirati e al ripristino in tempi brevi dell'attività coagulativa fisiologica.

2. Applicazione della Tromboelastografia e Tromboelastometria

Descritta da Hartet nel 1948, la Tromboelastografia è ora ampiamente usata come strumento “*Point of Care*” nel monitoraggio della coagulopatia da trauma per la sua possibilità di fornire in tempi brevi una panoramica dello stato coagulativo del paziente in tempo reale. Un piccolo volume di sangue intero viene prelevato con un'apposita pipetta e messo a contatto con reagenti specifici attivanti la coagulazione all'interno di una “cup” alloggiata nello strumento di misurazione (TEG). La cup viene poi sottoposta a pin di torsione, con sistemi meccanici diversi che saranno descritti più avanti, allo scopo di rilevare la formazione e la consistenza del coagulo in tutte le sue fasi. In questo senso il TEG consente un'analisi globale di quello che avviene nel processo coagulativo specifico, valutando le interazioni tra tutti i componenti del processo, inclusi i fattori, il fibrinogeno e le piastrine. Inoltre, evidenzia le specifiche alterazioni di ogni singola fase dell'intero processo coagulativo guidando verso una terapia mirata. La misurazione strumentale produce dei tracciati in base ai quali si è in grado di dare entro dieci minuti una prima indicazione sullo stato coagulativo del paziente permettendo dunque di intervenire rapidamente per correggere eventuali difetti.

L'applicazione di sistemi meccanici strumentali diversi nella formazione del coagulo distingue la Tromboelastografia dalla Tromboelastometria effettuata col ROTEM. Entrambe le metodiche descrivono i cambiamenti viscoelastici del sangue associati alla polimerizzazione della fibrina: un computer è in grado di rivelare la formazione del coagulo tramite variazioni di elasticità. La velocità con la quale il campione coagula dipende dall'attività del sistema di coagulazione, dalla funzionalità piastrinica, dalla fibrinolisi e da altri fattori quali malattie ereditarie ed eventuali terapie farmacologiche concomitanti. Il limite di tali test viscoelastici consiste nella bassa sensibilità ad

individuare le disfunzioni piastriniche dovute a farmaci antiaggreganti: sempre più spesso alla misurazione della formazione del coagulo vengono associati test di funzionalità piastrinica. Nelle Fig. 4 e 5 sono schematizzati e descritti i tracciati e la terminologia dei vari tratti nei due sistemi TEG e ROTEM nelle fasi di formazione del coagulo.



(Fig. 4)

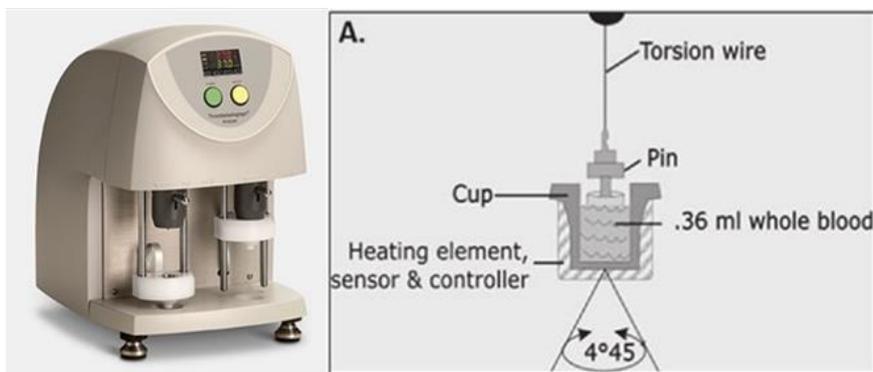
Parametri	<i>ROTEM</i>	<i>TEG</i>	Interpretazione
Tempo per l'inizio di formazione del coagulo	CT (clotting time)	R (reaction time)	Rappresenta l'inizio dell'attivazione dei fattori coagulativi
Tempo che intercorre dall'inizio della formazione del coagulo fino all'ampiezza di 20mm	CFT (clotting formation time)	K	Polimerizzazione della fibrina, stabilizzazione del coagulo con le piastrine e il FXIII
Angolo α	è l'angolo creato dal braccio CT e dall'inclinazione di CFT, ovvero l'angolo compreso tra la linea di mezzo e la tangente alla curva esterna del ROTEM.	è l'angolo creato dal braccio R e dall'inclinazione di k, ovvero l'angolo compreso tra la linea di mezzo e la tangente alla curva esterna del TEG.	Mostra la velocità alla quale si forma un coagulo solido. È un indicatore della qualità delle piastrine e del fibrinogeno. L'angolo è maggiore se c'è maggiore attività delle piastrine e del fibrinogeno presente nel sangue, ed è minore se ci sono anticoagulanti o inibitori delle piastrine.
Consistenza meccanica massima del coagulo	MCF (maximum clotfirmness)	MA (Max Amplitude)	Stabilizzazione crescente del coagulo mediante polimerizzazione della fibrina mediante polimerizzazione della fibrina, delle piastrine e del FXIII
Lisi del coagulo espressa in % di MCF o MA al tempo prefissato di	LY (Maximum Lysis) a 60°	CL (clot Lysis) a 30°	Stabilità massima del coagulo se < 15% MCF o MA

(Fig. 5)

2.1 Processi di misurazione: in questa descrizione verranno presi in considerazione gli aspetti tecnici degli strumenti POCT TEG 5000, TEG 6s, ROTEM Delta e ROTEM Sigma

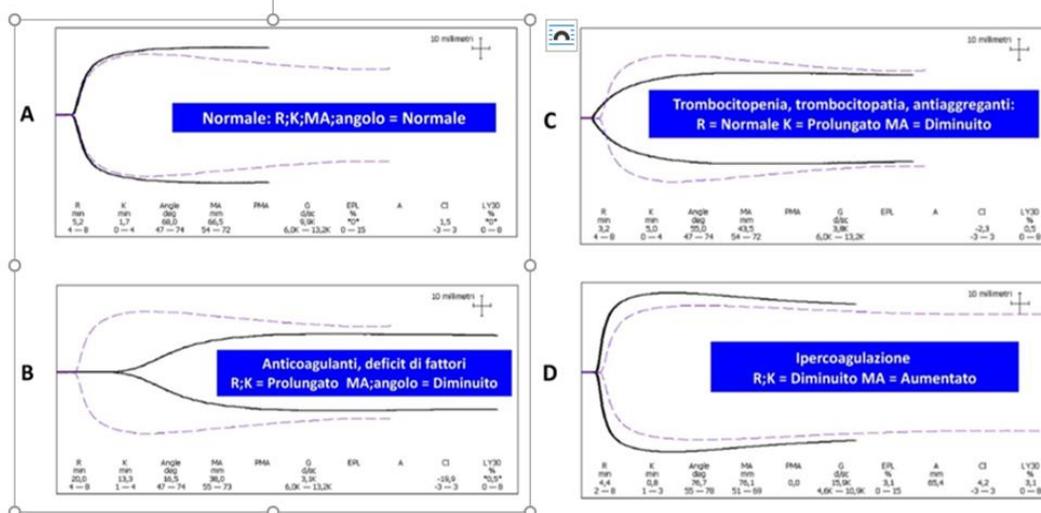
TEG 5000. Il test viene effettuato ponendo un'aliquota (0,36 cc) di campione di sangue attivato con Kaolino all'interno di una cuvetta cilindrica alla temperatura fisiologica di 37°C. I campioni di sangue destinati all'esame possono essere ottenuti anche da cateteri centrali o accessi arteriosi dato che il TEG è spesso usato in pazienti chirurgici e delle unità di terapia intensiva. È fondamentale che la siringa con cui viene eseguito il prelievo non sia eparinizzata. La cuvetta ruota delicatamente avanti e indietro con un angolo di 4,45 gradi ad una frequenza di 0,1 Hertz. Nel campione di sangue viene sospeso un pistone attraverso un filo di torsione: man mano che il campione coagula, i legami di fibrina che si vengono a formare tra le pareti del pistone e quelle della cuvetta inducono un movimento del filo di torsione proporzionale alla forza del coagulo. (Fig.6) Il movimento del pistone viene

convertito da un trasduttore elettro-meccanico in un segnale elettrico che viene poi visualizzato sotto forma di grafico sullo schermo del computer. (Fig.7)



(Fig. 6)

Esempi di tracciati TEG



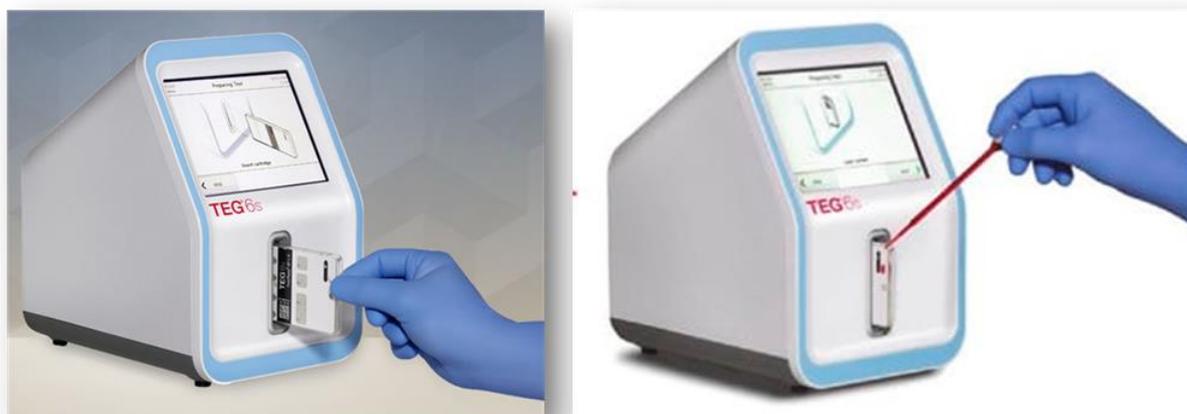
(Fig. 7)

Per determinare se un'ipotetica terapia possa essere efficace per una coagulopatia, per migliorare la velocità delle analisi o per invertire una condizione clinica (es. eparinizzazione) si procede alla modifica in vitro del campione di sangue intero destinato all'esame mediante addizione di alcuni reattivi:

- Attivatori (celite, caolino, fattore tissutale, trombina ecc.)
- Neutralizzatori dell'eparina (eparinasi, protamina)

- Agenti di blocco delle piastrine (Reopro, Integrilin, Aggrastat ecc.)
- Farmaci antifibrinolitici (acido epsilon-amino-caproico, acido tranexamico, aprotinina)

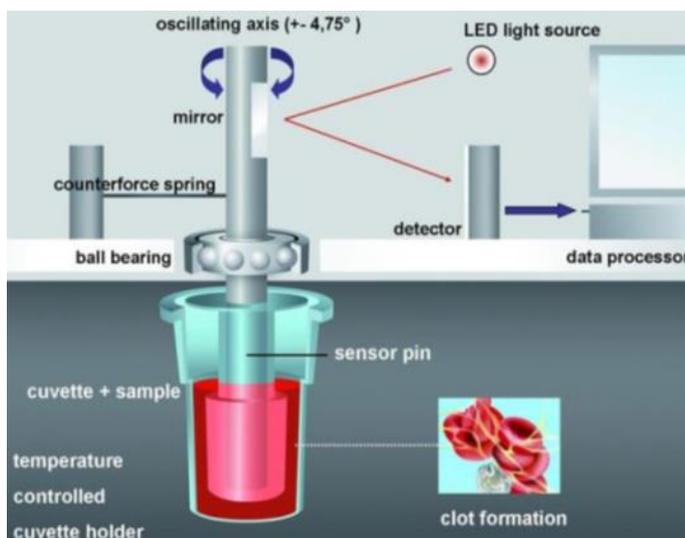
TEG 6s. Il sistema TEG 6s (Fig.8) introduce l'innovativa possibilità di misurare le proprietà viscoelastiche del coagulo tramite l'impiego della risonanza. Il campione viene esposto ad una frequenza di vibrazione fissa e, grazie all'illuminazione LED, un rilevatore è in grado di misurare il sollevamento e l'abbassamento del menisco del sangue. La frequenza che porta alla risonanza viene identificata e convertita in un valore del sistema TEG: ad una maggiore forza del coagulo corrispondono una maggiore frequenza della risonanza e dunque valori TEG più elevati. I test vengono eseguiti in cartucce microfluidiche a caricamento automatico, progettate per consentire l'esecuzione contemporanea di diversi test TEG. Non è necessario alcun pipettamento controllato del campione né una precedente manipolazione dei reagenti: è sufficiente trasferire nella cartuccia caricata a bordo macchina un volume ridotto, non misurato, di sangue da una provetta per campione con citrato o eparina.



(Fig.8)

ROTEM Delta. Nel ROTEM il pistone è fissato alla cima di un'asticella rotante mentre la cuvetta contenente il campione è ferma. Il pistone muove ruotando con un angolo di 4,75 gradi fino a quando non viene rallentato dalla coagulazione del sangue: la rotazione del pistone è di fatti inversamente

proporzionale alla formazione del coagulo. (Fig. 9) Diversamente dal TEG, nel ROTEM il segnale è trasmesso tramite un sistema di rilevazione ottico in grado di leggere la rotazione e tradurla graficamente in una curva. (Fig.10)



(Fig.9)



(Fig.10)

Lo strumento è dotato di una pipetta automatica che ne facilita l'utilizzo. La pipetta dispensa 300µl di campione a contatto con i reattivi specifici e lascia miscelare per 5 secondi. Dopodiché il sangue miscelato con il reattivo, sempre tramite l'automatismo della pipetta, viene trasferito nella cup. Il test viene eseguito in 4 canali paralleli, dove in funzione dell'attivatore che viene inserito nella cuvetta, si analizza una determinata fase della coagulazione.

- ✓ EXTEM: la coagulazione è attivata da una piccola quantità di tromboplastina tissutale. Entro 10' si potrà avere una prima indicazione dello stato coagulativo della via estrinseca;
- ✓ APTEM: ha un metodo del tutto simile all'EXTEM ma prevede l'aggiunta di aprotinina allo scopo di bloccare la fibrinolisi in vitro. Permette così di valutare in altri 10' se con la correzione della sola fibrinolisi si ha una normalizzazione della coagulazione;
- ✓ INTEM: la coagulazione viene stimolata tramite attivatori da contatto e permette di studiare meglio la via intrinseca;

- ✓ FIBTEM: si concentra unicamente sulla polimerizzazione del fibrinogeno in fibrina mediante aggiunta di tromboplastina tissutale come nell'EXTEM e Citocalasina D per bloccare le piastrine;
- ✓ HEPTEM: la coagulazione viene attivata come nell'INTEM ma con l'aggiunta di eparinasi per l'eventuale rimozione dell'eparina. Permette di rilevare disturbi della coagulazione dovuti all'eparina specialmente in pazienti cardiocirurgici sottoposti a CEC.

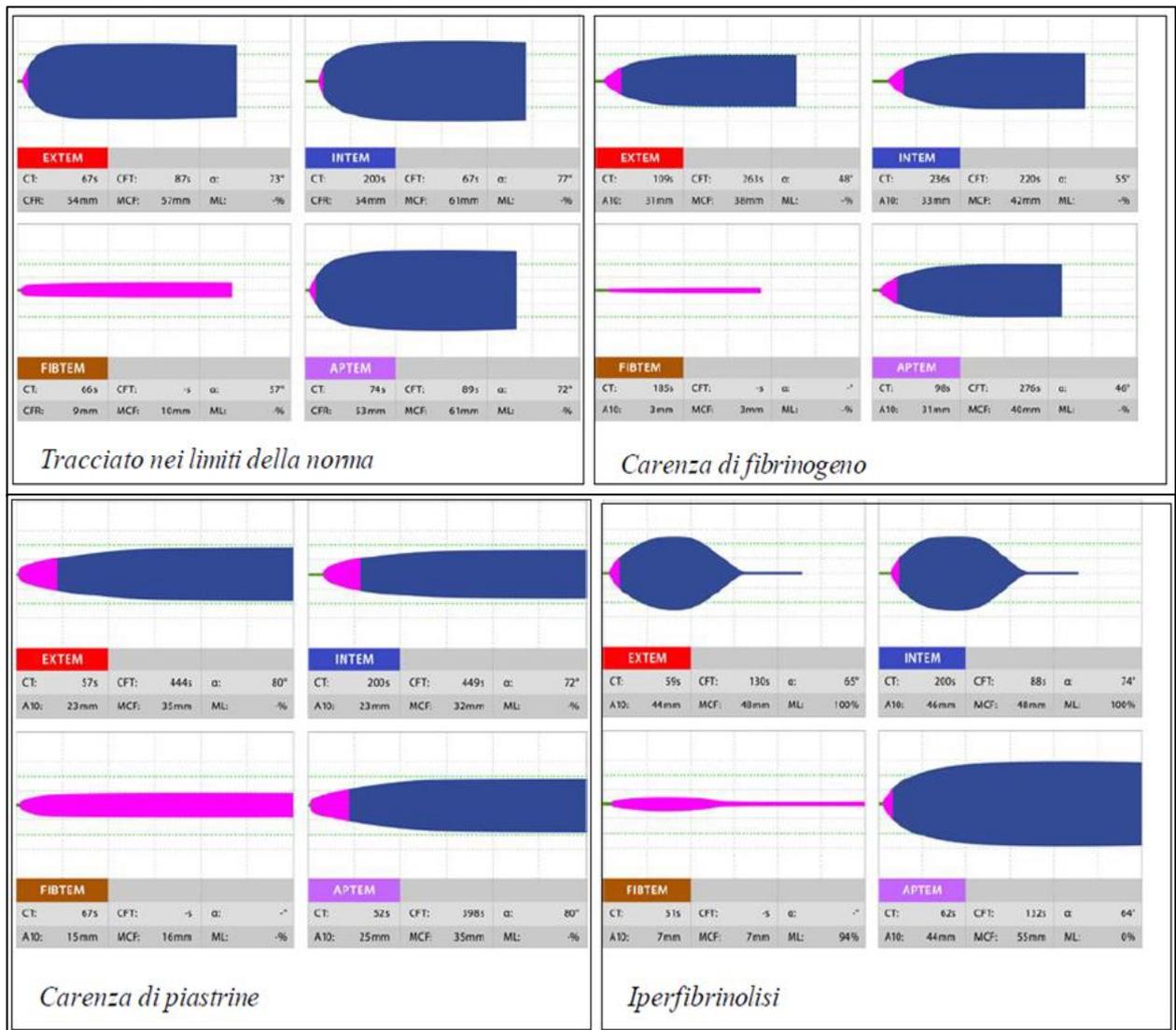


Fig 11. Esempi interpretativi di tracciati ROTEM

ROTEM Sigma. Si tratta di un sistema chiuso e completamente automatizzato che non necessita di pipettaggi e preparazione del test. Le cartucce monouso sono stoccabili a temperatura ambiente e pronte all'uso per minimizzare l'impegno dell'operatore. Esse contengono il pin di rotazione, le cuvette di reazione e i reattivi necessari. L'interfaccia con l'operatore è facilitata dall'ampio monitor touchscreen integrato. (Fig. 12 e 13).



(Fig.12)

Nelle cartucce sono contenuti i reattivi EXTEM, APTEM INTEM, FIBTEM, HEPTEM



La provetta con sangue citratato si inserisce nell'apposito alloggiamento e si distribuirà nei canali di reazione

(Fig.13)

3. Algoritmi di valutazione

Per comprendere lo stato coagulativo del paziente e capire quali siano effettivamente i fattori carenti che determinano il sanguinamento e procedere con la correzione, si fa riferimento ad un algoritmo che si basa sulle tempistiche di formazione dei vari tratti del tracciato a 5' e 10' dall'inizio del test, al rapporto tra di essi e all'ampiezza del tracciato durante la formazione del coagulo. (Fig. 14) Il principio è lo stesso per gli strumenti ROTEM e TEG seppur nella diversità dei tracciati finali e delle nomenclature delle fasi di formazione del coagulo. La decisione dell'utilizzo di emocomponenti ed emoderivati nella fase peri-operatoria è di stretta pertinenza del medico anestesista mentre il TSLB valida la correttezza dei risultati del test e il corretto funzionamento dello strumento.



(Fig. 14)

4. Programmi di formazione

Coerentemente al D. Lgs. 81/2008, anche per l'utilizzo dei POCT tromboelastometrici e tromboelastografici e l'interpretazione dei tracciati da essi forniti, è richiesto obbligatoriamente un adeguato addestramento del personale coinvolto. L'addestramento si articola in un percorso formativo teorico-pratico con lo specialist, al termine del quale viene rilasciato un attestato di formazione in cui devono essere identificati in modo chiaro ed univoco gli argomenti trattati e la strumentazione utilizzata. Nel caso di ROTEM e TEG viene illustrata la corretta modalità e gestione del prelievo in fase pre-analitica e viene definita chiaramente la tempistica che può intercorrere tra prelievo ed esame. Viene spiegato il principio di funzionamento dello strumento e l'esecuzione del test, riferendo le esatte temperature per lo stoccaggio dei reattivi. Viene insegnata infine la lettura e l'interpretazione dei tracciati per una puntuale validazione tecnica e clinica.

Il TSLB è responsabile della manutenzione ordinaria dello strumento e dell'esecuzione di controlli di qualità delle sessioni analitiche; tuttavia, deve essere informato sui principali codici di errore rilasciabili dallo strumento e sui possibili interventi straordinari in caso di malfunzionamento. La formazione di base deve essere periodicamente ripetuta attraverso specifici corsi di aggiornamento residenziali o a distanza (FAD).

5. Discussioni e Conclusioni

Le tecnologie ROTEM e TEG offrono entro 10-20 minuti una visione qualitativa e dinamica dello stato coagulativo del paziente. Ciò è di fondamentale importanza in quelle situazioni di sanguinamento massivo in cui bisogna intervenire in tempi brevi per reintegrare i fattori di coagulazione carenti e bloccare l'emorragia. I test usati convenzionalmente, come il tempo di tromboplastina parziale attivata e la conta piastrinica, valutano componenti isolati del processo coagulativo e non sono quindi in grado di predire il ruolo che essi hanno nell'intero processo; i test viscoelastici invece garantiscono una valutazione globale del processo coagulativo, esaminando le interazioni tra i vari componenti, e forniscono informazioni circa la qualità del coagulo. Il TSLB si muove in un'ottica multidisciplinare di condivisione delle proprie competenze col team PBM e gestisce responsabilmente le strumentazioni POCT di coagulazione. Nella Fig.15 sono riportati i dati di uno studio condotto in fase post-operatoria su 451 pazienti monitorati con la tromboelastografia e 376 pazienti monitorati con i test di routine della

coagulazione. La statistica dimostra come nel primo gruppo ci sia stata una notevole riduzione delle emorragie post-operatorie e dell'incidenza di un re-intervento, oltre che un effettivo risparmio di emocomponenti.

Relationship between conventional tests and post-operative bleeding

827 Patients. 451 in TEG group, 376 in routine coagulation tests group

<i>TEG® monitored patients</i>	<i>Reduction (%)</i>
<i>Post-operative haemorrhage</i>	27
<i>Fresh Frozen Plasma</i>	62
<i>Platelets</i>	28
<i>Cryoprecipitate</i>	94
<i>Overall (FFP, Platelets, Cryo)</i>	49
<i>Incidence of re-exploration</i>	3,9 to 0,66

Per gentile concessione D. Colella CARACT 2009

(Fig. 15) Come ridurre i sanguinamenti del paziente rivascularizzato: il parere del Cardiocirurgo. R. De Paolis, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Unità di Cardiocirurgia, European Hospital Roma.

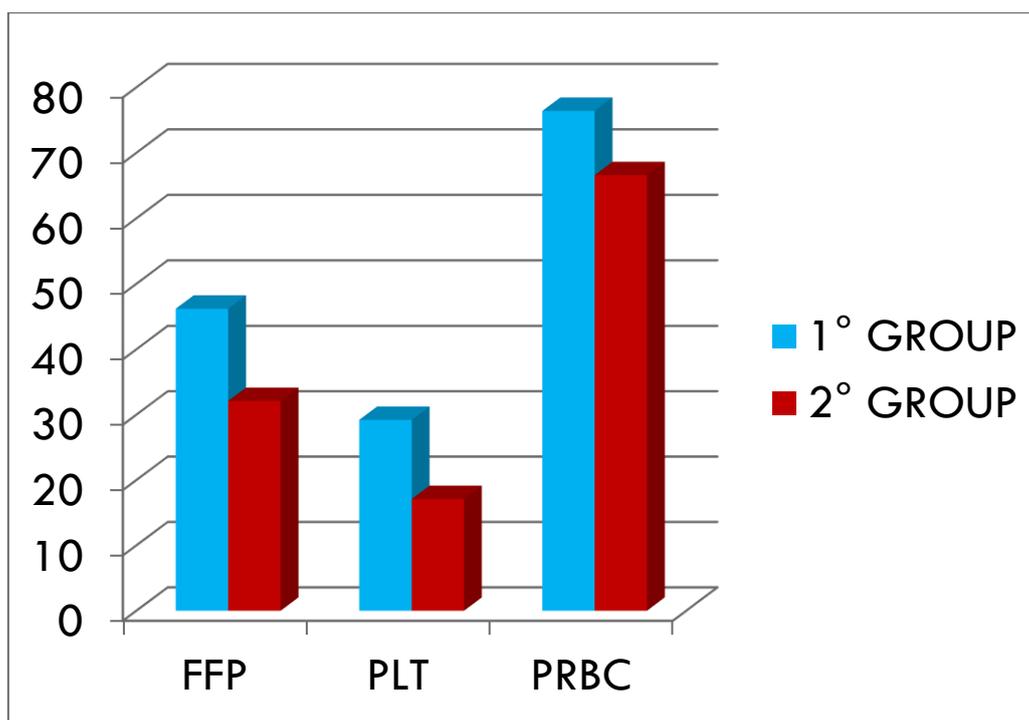
Nella Fig.16 sono riportati alcuni dati, estrapolati dalla realtà dell'Ospedale Universitario di Essen (Germania), relativi all'impatto sulle trasfusioni e sul consumo di emocomponenti dell'applicazione degli algoritmi ROTEM. Si evidenzia l'importante obiettivo raggiunto, attraverso l'implementazione di test dai tempi di risposta più brevi, nella riduzione di circa 2/3 del numero delle trasfusioni massive praticate. Inoltre, l'utilizzo mirato e calcolato di specifici concentrati di fattori della coagulazione risulta associato a una riduzione delle richieste trasfusionali di FFP del 90%. È fondamentale arrestare l'emorragia il prima possibile, in modo tale da ridurre i requisiti trasfusionali e gli eventi avversi correlati alla trasfusione. Il risultato finale è la salvaguardia della vita del paziente e, laddove possibile, minimizzare i costi per l'ospedale.

Variabili	Chirurgia viscerale e trapianto di fegato	Trauma grave e post-partum	Chirurgia cardiovascolare
Red blood cells (RBC)	-62%	-33%	-8,4%
Fresh Frozen Plasma (FFP)	-95%	-79%	-98%
Piastrine	-66%	-65%	+115%
Casi	+66% (LTX)	+16%	+32%
Trasfusioni massive	-66%		-58%

(Fig.16) Risultati ottenuti a seguito applicazione nella pratica clinica degli algoritmi ROTEM. Klaus Görlinger Clinical Director, Tem International GmbH. Goal directed therapy in trauma induced coagulopathy and focus on traumatic brain injury.

Nella Fig.17 possiamo osservare uno studio comparato effettuato presso l'A.O. San Camillo-Forlanini di Roma in cui sono stati presi in considerazione 193 pazienti operatori nel periodo Luglio 2009- Giugno 2011. La statistica comprendeva trapianti di cuore, interventi e re-interventi di chirurgia vascolare e chirurgia dell'aorta. Un primo gruppo di 106 pazienti è stato monitorato con test convenzionali, mentre un secondo gruppo di 87 pazienti è stato valutato mediante utilizzo del ROTEM. I risultati dello studio retrospettivo hanno evidenziato come l'applicazione della tromboelastometria porti ad una significativa e sostanziale riduzione di sangue ed emocomponenti

- ✚ Trasfusione di FFP (Plasma Fresco Congelato) 1° gruppo 46,2% - 2° gruppo 32,1%
- ✚ Trasfusione di PLT (Pool piastrinico o da aferesi) 1° gruppo 29,2% - 2° gruppo 17,2%
- ✚ Trasfusione di Emazie Concentrate 1° gruppo 76,4% - 2° gruppo 66,6%



(Fig.17)

La nuova frontiera dei POCT consente un'accelerazione nel monitoraggio dei parametri vitali del paziente in situazioni critiche. Come dimostrato da Agenzie Internazionali di ricerca di mercato, le tecnologie POCT sono destinate ad emergere e diffonde nei prossimi anni. Tuttavia, l'estrema flessibilità del modello che prevede l'esecuzione immediata dell'esame a cura del personale che assiste il paziente e l'utilizzo immediato del dato analitico fornito, si scontrano con i processi di gestione delle analisi previsti dai criteri di certificazione. Un risultato più rapido non è di fatti necessariamente un risultato equivalente ai test effettuati presso il Laboratorio. Inoltre, non tutte le strumentazioni POCT garantiscono un'integrazione informatica con i sistemi gestionali del Laboratorio (LIS) che assicuri una corretta tracciabilità dell'esame e una puntuale archiviazione del dato. La preoccupazione di una gestione ottimale dei sistemi POCT ed il concetto di qualità sono ancora oggi al centro di una grande ed appassionante sfida che si pone come obiettivo la definizione di regole eque e condivise. Nel 2006 è stata emanata la norma ISO 22870 per la disciplina delle analisi decentrate, destinata in futuro a fondersi con la norma ISO 15189 in merito a qualità e competenze dei laboratori. In Italia però, i riferimenti normativi sui POCT sono tuttora variegati e conseguenti alla eterogeneità dei Servizi Sanitari Regionali. In assenza di una normativa Nazionale per la regolamentazione dei POCT, diverse regioni hanno adottato una propria normativa di riferimento, ad



esempio la regione Campania ha emanato nel 2021 un “*Decreto POCT nella Riorganizzazione dei Servizi di Medicina di Laboratorio*”.

BIBLIOGRAFIA

Prevention and treatment of trauma induced coagulopathy (TIC). An intended protocol from the Italian trauma update research group. 2013.

Giuseppe Nardi, Vanessa Agostini, Maria Beatrice Rondinelli, Grazia Bocci, Stefano Di Bartolomeo, Giovanni Bini, Osvaldo Chiara, Emiliano Cingolani, Elvio De Blasio, Giovanni Gordini, Carlo Coniglio, Concetta Pellegrin, Luigi Targa, Annalisa Volpi

The challenge in management of hemorrhagic shock in trauma. 2014.

Mathews Jacob, Praveen Kumar

TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? 2012.

Ajith Sankarankutty, Bartolomeu Nascimento, Luis Teodoro da Luz, Sandro Rizoli

La tromboelastografia in area critica. 2014.

Martina Malvaldi

Gestione multidisciplinare dell'emorragia post-partum. 2014.

Giuseppe Affronti, Vanessa Agostini, Agostino Brizzi, Lucio Bucci, Elvio De Blasio, Maria Grazia Frigo, Carla Giorgini, Maria Messina, Franco Antonio Ragusa, Fabio Sirimarco

Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management. 2015.

Stefania Vaglio, Domenico Prisco, Gianni Biancofiore, Daniela Rafanelli, Paola Antonioli, Michele Lisanti, Lorenzo Andreani, Leonardo Basso, Claudio Velati, Giuliano Grazzini, Giancarlo Maria Liumbruno

Recommendations for the implementation and management of the point-of-care testing (POCT). 2019.

Francesca Di Serio, Tommaso Trenti, Paolo Carraro



Preoperative Preparation: Patient Blood Management – What is optimal? 2017.

Patrick Meybohm Markus M. Müller Kai Zacharowski

Tromboelastogramma – ROTEM. 2015

Manuali di Medicina Intensiva

Haemonetics – TEG, Werfen – Rotem Sigma

La gestione aziendale del point of care testing. 2019.

Saverio Stanziale, Fulvia Pasi

Come ridurre i sanguinamenti del paziente rivascolarizzato.

Ruggero De Paulis

Goal-directed therapy in trauma induced coagulopathy and focus on traumatic brain injury. 2013.

Klaus Görlinger, Clinical Director, Tem International GmbH. Reviews in Health Care.