

DELIBERA DEL DIRETTORE GENERALE**156 / 2023 del 13/06/2023****Oggetto: APPROVAZIONE PROTOCOLLO "TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI IN FASE PREOSPEDALIERA"**

OGGETTO: APPROVAZIONE PROTOCOLLO "TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI IN FASE PREOSPEDALIERA"

vista la seguente proposta di deliberazione n. 268/2023, avanzata dal Direttore della Struttura Complessa Affari Generali e Legali

IL DIRETTORE GENERALE

PREMESSO che AREU:

- è un Ente del S.S.R. disciplinato dall'art. 16 della L.R. n. 33/2009, come modificata dalla L.R. n. 22/2019, e attivata con DGR n. 2701/2019 e DGR n. 4078/2020;
- nell'ambito dei LEA, garantisce su tutto il territorio regionale:
 - l'attuazione della programmazione e il controllo, in materia di emergenza e urgenza extraospedaliera;
 - lo svolgimento e il coordinamento intraregionale e interregionale delle funzioni a rete relative all'indirizzo, al coordinamento, alla direzione e al monitoraggio dell'attività di emergenza urgenza extraospedaliera;
 - il coordinamento e la direzione, per il tramite delle proprie Articolazioni Territoriali (AAT) e le Sale Operative Regionali Emergenza Urgenza (SOREU) attraverso idonee formali convenzioni, del personale dipendente dalle Aziende e dagli Enti del Servizio Sociosanitario Lombardo impegnato nello svolgimento dell'attività di emergenza urgenza extraospedaliera;
- AREU garantisce la gestione degli interventi di soccorso sanitario nel territorio della Regione mediante:
 - 3 Centrali Uniche di Risposta che ricevono le chiamate effettuate al Numero Unico Emergenza (NUE) 112 sul territorio lombardo e le smistano agli enti competenti per la gestione dell'emergenza rilevata;
 - 4 Sale Operative Regionali Emergenza Urgenza (SOREU) deputate alla gestione delle chiamate di soccorso sanitario di emergenza urgenza extraospedaliero ed all'invio dei mezzi di soccorso e del personale più idoneo a rispondere agli eventi;
 - 5 BASI Elisoccorso operative 365gg/anno nelle seguenti modalità: Brescia, Como e Sondrio H24, Bergamo e Milano H12;
 - MSA di primo e secondo livello ed MSB sul tutto il territorio lombardo;

CONSIDERATO che AREU gestisce attraverso la propria Struttura Regionale di Coordinamento (SRSC) il coordinamento delle attività trasfusionali dei flussi di scambio e compensazione di sangue, emocomponenti ed emoderivati;

DATO ATTO che la mortalità legata al trauma ha una distribuzione unimodale caratterizzata dal concentrarsi degli eventi letali nelle prime ore dall'evento in questa fase precoce lo shock emorragico rappresenta la prima causa di morte. Un trattamento specifico rivolto a supportare il sistema sangue-endotelio ("rianimazione emostatica") deve essere iniziato sulla scena per rallentare l'evoluzione dell'ATC a un quadro di

completa "insufficienza ematica" e in ambito internazionale queste conoscenze hanno portato alla somministrazione di emocomponenti in fase preospedaliera equipaggiando i servizi di elisoccorso con emocomponenti

RITENUTO di interesse sanitario l'attivazione di specifiche procedure delineate nell'allegato Protocollo di trasfusione di emocomponenti in fase preospedaliera, da applicarsi al contesto del soccorso preospedaliero a pazienti in condizione di shock emorragico che soddisfano determinati criteri;

CONSIDERATO che l'Agenzia Regionale Emergenza Urgenza (AREU) e i Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SMT) dell'ASST Papa Giovanni XXIII, dell'ASST Spedali Civili, dell'ASST GOM Niguarda, dell'ASST Lariana e della ASST Valtellina-Alto Lario hanno collaborato alla stesura dell'allegato protocollo definendo i seguenti obiettivi:

- logistica necessaria a mettere gli emocomponenti a disposizione dei servizi di elisoccorso;
- indicazioni alla terapia trasfusionale in fase preospedaliera;
- procedura da seguire per la somministrazione di emocomponenti in fase preospedaliera;

DATO ATTO della necessità di approvare il Protocollo "TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI IN FASE PREOSPEDALIERA" che si compone dei seguenti allegati, tutti parte integrante del presente provvedimento:

- allegato 1: allestimento del contenitore e procedura per la somministrazione preospedaliera di emocomponenti;
- allegato 2: dati e considerazioni per la scelta della tipologia di plasma e le condizioni di conservazione massima del plasma scongelato nella terapia dello shock emorragico in elisoccorso (fase pre-ospedaliera);
- allegato 3: check list trasfusionale;
- allegato 4: guida all'uso del riscaldatore;
- allegato 5: rapporto di prova del sistema riscaldante di fluidi in fase pre-ospedaliera;
- allegato 6: raccolta dati;
- allegato 7: reazioni trasfusionali acute;

PRESO ATTO che il Proponente del procedimento attesta la completezza, la regolarità tecnica e la legittimità del presente provvedimento;

ACQUISITI i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo F.F. e del Direttore Sanitario, resi per quanto di specifica competenza ai sensi dell'art. 3 del D.Lgs. n. 502/1992 e s.m.i.;

DELIBERA

Per tutti i motivi in premessa indicati e integralmente richiamati:

1. di approvare il protocollo "Trasfusione di emocomponenti in fase preospedaliera", e relativi allegati, quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento:
 - allegato 1: allestimento del contenitore e procedura per la somministrazione preospedaliera di emocomponenti;
 - allegato 2: dati e considerazioni per la scelta della tipologia di plasma e le

condizioni di conservazione massima del plasma scongelato nella terapia dello shock emorragico in elisoccorso (fase pre-ospedaliera);

- allegato 3: check list trasfusionale;
 - allegato 4: guida all'uso del riscaldatore;
 - allegato 5: rapporto di prova del sistema riscaldante di fluidi in fase pre-ospedaliera;
 - allegato 6: raccolta dati;
 - allegato 7: reazioni trasfusionali acute;
2. di dare atto che dall'adozione del presente provvedimento non derivano oneri economici a carico del Bilancio aziendale;
 3. di dare atto che, ai sensi della L. n. 241/1990, responsabile del presente procedimento è la Dott.ssa Domenica De Giorgio, Dirigente SC Affari Generali e Legali;
 4. di individuare quali Referenti del Protocollo la Dott.ssa Rosa Chianese della Struttura Regionale di Coordinamento per le attività trasfusionali e il Dott. Angelo Giupponi della S.C. Elisoccorso di AREU;
 5. di disporre che vengano rispettate tutte le prescrizioni inerenti alla pubblicazione sul portale web aziendale di tutte le informazioni e i documenti richiesti e necessari ai sensi del D.Lgs. n. 33/2013 e s.m.i., c.d. Amministrazione Trasparente;
 6. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio on line dell'Agenzia, dando atto che lo stesso è immediatamente esecutivo (ex art. 32 comma 5 L. n. 69/2009 s.m.i. e art. 17 comma 6 L.R. n. 33/2009).

La presente delibera è sottoscritta digitalmente, ai sensi dell'art. 21 D.Lgs. n. 82/2005 e s.m.i., da:

Il Direttore Amministrativo Andrea Albonico

Il Direttore Sanitario Giuseppe Maria Sechi

Il Direttore Generale Alberto Zoli

Allegato 1

ALLESTIMENTO DEL CONTENITORE E PROCEDURA PER LA SOMMINISTRAZIONE PREOSPEDALIERA DI EMOCOMPONENTI

A bordo degli elicotteri AREU durante l'orario di servizio è stivato un contenitore termostabile (GHB), validato per il trasporto EMC, contenente la documentazione ed il materiale necessario per procedere alla trasfusione di EMC in fase preospedaliera. La preparazione e fornitura del contenitore ed il suo ripristino in caso di utilizzo sono a carico del SIMT dell'ASST di riferimento per la base. La movimentazione del contenitore dal SIMT alla base ELI (e viceversa) è a carico del servizio trasporto sangue intra-ospedaliero (quando la base si trovi nel sedime ospedaliero) o al personale addetto a trasporto EMC individuato da AREU. **È compito del personale sanitario di Base** conservare i contenitori nell'emoteca, se la base è attrezzata con frigoemoteca collegata in rete al SIMT di riferimento; provvedere a ripristinare le scorte di deflussori trasfusionali (che verranno forniti dal SIMT) nella base e nell'elicottero: la scorta minima dovrà essere di 10 deflussori, di cui 5 nella base e 5 sull'elicottero, considerando che occorre utilizzare un deflussore per ciascuna unità di emocomponente trasfuso.

Contenuto della borsa termostabile dall'esterno verso l'interno:

- All'interno della tasca plastificata della borsa esterna in tessuto:
 - N° 2 buste trasparenti con chiusura a pressione, contenenti ognuna:
 - 1 braccialetto paziente.
 - 1 provetta TS.
 - 1 "Check-list trasfusionale per la somministrazione di EMC in fase preospedaliera". (Allegato 3), ciascun modulo contiene 4 "spazi" per l'etichetta identificativa di ciascun emocomponente utilizzato. Eventuali unità non conformi saranno registrate nello spazio note dell'Allegato 6 "Trasfusione di emocomponenti preospedaliera – Raccolta dati".
- Busta trasparente, braccialetto, provetta e check-list riportano lo stesso numero progressivo identificativo.
- Aperta la borsa esterna in tessuto ed il VIC (Vedi Figura 4) e sollevato il panetto che forma il coperchio del contenitore interno (TIC) si trovano:
 - N° 2 Unità di Globuli Rossi Concentrati Filtrati (GRCF) di Gruppo 0 (zero) negativo, ogni unità imbustata singolarmente con il corrispondente modulo prodotto dal software gestionale del Servizio Trasfusionale (SIMT) di riferimento (Emonet).

- N° 2 Unità di Plasma Fresco Congelato S/D (PFC S/D) di gruppo AB positivo in fase liquida, ogni unità imbustata singolarmente con il corrispondente modulo prodotto dal software gestionale trasfusionale (Emonet).
- Su tutte le unità di EMC sono adese 2 etichette recanti il CDM e sulle unità di GRFC è presente un indicatore di temperatura (HEMOCONTROL). L'unità di GRFC non deve essere utilizzata se il centro dell'indicatore è diventato nero.

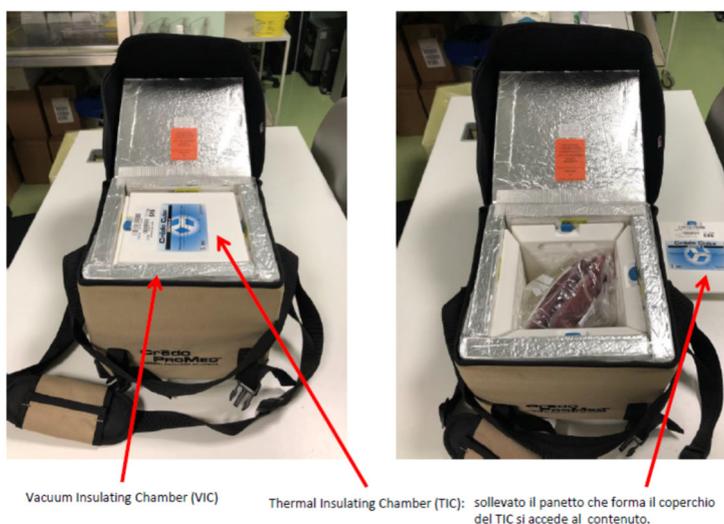


Figura 1 – Come si presenta il contenitore al suo interno.

Il contenitore GHB verrà allestito a cura del SIMT posizionando il materiale sopra indicato sempre nello stesso modo. Il GHB viene ritirato e fatto pervenire sigillato presso la base ELI prima dell'inizio dell'operatività dal personale addetto al trasporto EMC aziendale, quando la base si trovi nel sedime ospedaliero, e consegnato a INF e/o MED che lo posizioneranno in elicottero. Quando la base ELI è collocata lontana dalla struttura ospedaliera un operatore addetto al trasporto EMC individuato da AREU ritira presso il SIMT i contenitori GHB pronti per l'uso e li trasporta presso la base di ELI dove li consegna e firma il registro dedicato indicando data e ora della consegna. È compito del personale sanitario conservare i contenitori nell'emoteca, quando presente in base.

La restituzione del GHB avverrà su chiamata: le modalità e la frequenza del trasporto dalla base al SIMT di riferimento saranno declinate per ogni singola base in riferimento alla sua collocazione, alla tipologia di attività (H12 o H24) ed alla presenza nella base stessa della frigoemoteca.

Qualora sia stato dichiarato un "codice sangue" al termine della missione il GHB utilizzato deve essere restituito al SIMT previo allertamento del personale addetto al trasporto degli EMC e del SIMT stesso.

Procedura (in sei passaggi):

Una volta deciso, in base ai criteri clinici valutati sulla scena, che il paziente è da includere nella procedura, il medico dichiara il “**Codice Sangue**” e si procede come segue:

1. Senza aprire il GHB, dalla tasca esterna del contenitore GHB prelevare la busta trasparente con il numero progressivo più basso.
2. Aprire busta trasparente, prendere il braccialetto e applicarlo immediatamente al polso del paziente da trasfondere. Braccialetto, provetta TS e check-list sono pre-etichettati e riportano lo stesso numero progressivo allo scopo di associare univocamente la triade: paziente, provetta e check-list trasfusionale. La check-list trasfusionale (allegato 3) include i dati di “richiesta trasfusionale” per le opportune registrazioni nel software gestionale trasfusionale del SIMT di riferimento e costituisce anche modulo di richiesta
3. Se le circostanze lo consentono eseguire prelievo pretrasfusionale come segue:
 - reperire accesso venoso periferico e prelevare il sangue da catetere venoso periferico (CVP) o accesso intraosseo (IO) nella provetta TS prima di procedere alla somministrazione di farmaci e/o liquidi.
 - In alternativa il campione ematico può essere prelevato da puntura venosa (o arteriosa) estemporanea.
 - MED o INF appongono sulla provetta data, ora del prelievo e sigla.
4. Aprire il GHB: rompere il sigillo, aprire la bora e l'elemento coibentante (VIC) quindi sollevare il panetto bianco che forma il coperchio dell'elemento refrigerante (TIC).

ATTENZIONE: da questo punto in poi il GHB si intende utilizzato e dovrà in ogni caso essere restituito al SIMT al termine della missione di soccorso

Prelevare dall'interno l'unità di EMC che il MED ha deciso di trasfondere. Riporre il panetto bianco nella posizione di partenza e chiudere il GHB. MED e INF insieme ispezionano l'unità di EMC confermandone:

- Integrità e indicatori colorimetrici.
- Identità e gruppo ematico, incrociando dati unità e modulo Emonet.
- Scadenza.

5. Preparare l'unità collegandola al deflussore dedicato, riempire il deflussore e quindi raccordare il deflussore al riscaldatore (per la preparazione del riscaldatore si veda allegato 04). Procedere all'infusione.
6. Staccare le etichette recanti il codice CDM dall'unità di EMC che si sta infondendo ed attaccarle: una in uno dei quattro spazi "etichetta unità" della Check-list e l'altra sulla Relazione di Soccorso.

Avvertenze:

Prima di muoversi dalla scena, accertarsi di aver riposto nella busta plastificata la provetta contenente il prelievo pretrasfusionale con la check-list, le sacche vuote delle unità trasfuse, e il modulo compilato di cui all'Allegato 3 ("Check list Trasfusionale"), nello spazio dedicato, con i dati anagrafici del paziente trasfuso, la data di trasfusione e la firma del MED che ha eseguito la trasfusione. Riporre la busta plastificata all'interno del contenitore GHB. L'originale della check-list segue il GHB che va sempre restituito al SIMT di riferimento il quale provvederà al reintegro della risorsa.

Prima di muoversi dalla scena, il MED informa la SOREU competente.

La **SOREU** ha il compito di allertare il pronto soccorso (PS) dell'ospedale di destinazione informando che è in arrivo un paziente critico con necessità trasfusionale.

Il **MED**, al più presto, provvede ad allertare il SIMT dell'avvenuta applicazione della procedura Codice Sangue.

SE IL PAZIENTE AFFERISCE ALL'OSPEDALE SEDE DEL SIMT DI RIFERIMENTO: al passaggio di consegne, lasciare al personale della shock room le sacche trasfuse vuote e la busta trasparente contenente provetta TS.

SE IL PAZIENTE AFFERISCE AD ALTRO OSPEDALE: al passaggio di consegne MED e INF dettagliano ai rispettivi colleghi di PS i contorni della procedura indicandone con chiarezza i vari passaggi, quindi consegnano le sacche trasfuse vuote e la busta contenente provetta TS. L'originale della check-list segue il GHB fino al rientro in base dell'ELI per essere restituita al SIMT di riferimento.

In entrambi i casi, prima di lasciare il PS, assicurarsi che una fotocopia della check-list venga allegata alla documentazione clinica del paziente.

All'arrivo in base, prima di consegnare il contenitore al personale addetto al trasporto, fare una fotocopia della check-list da allegare al modulo predisposto per

la raccolta dati (vedi allegato All05IO01AAT-SIMT "Scheda per la raccolta dati", Allegato 6).

In caso il paziente sia sconosciuto, l'identità deve essere comunicata al SIMT di riferimento entro le 24 ore successive alla chiusura della missione di soccorso. Tale responsabilità compete al MED che può eventualmente decidere di lasciarla in consegna al collega del turno successivo purché tale consegna venga comunicata in modo chiaro direttamente all'interessato.

Allegato 2

Dati e considerazioni per la scelta della tipologia di plasma e le condizioni di conservazione massima del plasma scongelato nella terapia dello shock emorragico in elisoccorso (fase pre-ospedaliera).

Finalità dell'implementazione operativa routinaria del progetto BoB: utilizzo di plasma liquido pronto all'uso trasfusionale, oltre ai globuli rossi, per la terapia dello shock emorragico in fase pre-ospedaliera in elisoccorso. Si stima la possibilità di utilizzo "salvavita" in circa 100 casi/anno in Lombardia.

A. Tipologie di plasma umano ammesse per finalità cliniche.

1. Le tipologie dell'emocomponente plasma sono in definite in base alla modalità di produzione e all'eventuale trattamento di inattivazione patogeni:

- **scomposizione** (unità da circa 250-260 mL) a basso costo: deriva dalla produzione di GR (che è il driver del processo di scomposizione)
- **aferesi** (unità da circa 600 mL oppure da circa 450 mL) a costo più elevato.

Entrambe le tipologie ottenute in Italia dai donatori volontari e gratuiti concorrono:

- all'uso trasfusionale diretto come emocomponenti, purchè congelato entro 6h dal prelievo
- alla produzione di medicinali plasmaderivati in conto lavorazione, purchè congelato entro 24h (per i fattori labili della coagulazione) entro 72h (per proteine non labili)

2. Il plasma per uso trasfusionale (congelato entro 6h) può essere ulteriormente sottoposto a **trattamento per inattivazione dei patogeni** mediante tecnologie approvate, mantenendo post-inattivazione un contenuto di FVIIIc e di fibrinogeno definito dalla vigente normativa.

- Il plasma **sottoposto a trattamento di inattivazione NON può essere utilizzato per la produzione di medicinali plasmaderivati.**

Tecnologie di inattivazione patogeni approvate:

- Tecnologie applicate in house: sistemi che utilizzano UVA + amotosalene (Sistema Cerus-Kedrion) oppure UVA + Riboflavina (sistema Mirasol-Terumo BCT); il costo stimato aggiuntivo per unità è di circa € 45÷48 per unità di plasma da circa 200 mL
- Tecnologia industriale: plasma solvente detergente (S/D) prodotto dalle Ditte Kedrion e Octapharma.

Il plasma S/D:

- è un prodotto farmaceutico: ha regole di produzione GMP nell'ambito della EU Pharmacopea, l'ATC è B05AA02 "Altre Proteine Plasmatiche";
 - ha contenuto standardizzato di fattori della coagulazione labili, che mantiene nelle quantità dichiarate in scheda tecnica dopo scongelamento per un intervallo di tempo di alcune ore, dichiarato dal produttore in scheda tecnica;
 - può essere prodotto in conto lavoro (in tal caso è alternativo alla produzione di medicinali plasmaderivati), oppure acquistato dal commercio, in entrambi i casi ha una AIC.
- **Il plasma S/D commerciale è a tutti gli effetti un emocomponente, anche se per l'acquisto segue la gestione farmaci:**
 - in SISTRA (registro nazionale trasfusionale) ha **codice emocomponente 42** "plasma di grado farmaceutico".
 - Per il plasma virus-inattivato con solvente detergente **sono previste le medesime indicazioni terapeutiche del plasma fresco congelato** (vedi anche Rapporti ISTISAN 22/7 IT "Analisi della domanda di medicinali plasmaderivati in Italia. 2020").
 - Non è presente negli elenchi dei medicinali plasmaderivati pubblicati da AIFA (<https://www.aifa.gov.it/emoderivati>);

B. c.

Il PFC scongelato **non può essere ricongelato (normativa nazionale ed EU).**
Sono previste deroghe differenti per la durata della conservazione pre-trasfusionale in forma liquida a +4°C ± 2°C

1. **La vigente normativa nazionale (DM 02/11/2015) prevede che una volta scongelato il plasma sia trasfuso nel più breve tempo possibile e comunque non oltre le 24h:**
 - Lo **scongelo del PFC** deve avvenire in condizioni controllate a temperatura compresa tra 30°C e 37°C in bagno termostatico con agitazione o con altra strumentazione idonea, tale da consentire il controllo della temperatura; dopo lo scongelamento **deve essere usato il più presto possibile e comunque non oltre ventiquattro ore se conservato a +4°C (± 2) °C.**
 - **Il plasma, sottoposto ad inattivazione dei patogeni mediante tecnologie approvate** ai sensi delle normative vigenti, deve avere un contenuto di Fattore VIIIc superiore a 50 UI/dL nella media dei controlli ed un contenuto di fibrinogeno $\geq 60\%$ del prodotto fresco. Il PFC inattivato scongelato **non può essere ricongelato**
2. **L'EDQM 20Th Edition**, Chapter 5 Blood component monographs, consente per l'utilizzo clinico del plasma scongelato una deroga ulteriore dei tempi di conservazione, fino a 5 giorni, rispetto a quanto consentito in caso di dilazione inevitabile della trasfusione (h), purché la conservazione sia garantita a 4°C +

2°C e ci sia piena consapevolezza che l'estensione dei tempi di conservazione post-scongelo risultano in un declino nel contenuto dei fattori labili della coagulazione:

“Unless for immediate use, the packs must be transferred at once to storage at the recommended temperature.

Once thawed, the component must not be re-frozen and should be transfused as soon as possible.

If delay is unavoidable, the component may be stored and should be used within 4 hours if maintained between + 20°C and + 24°C or 24 hours if stored between + 2°C and + 6 °C.

For management of major bleeding, thawed FFP that has been stored between + 2°C and + 6 °C can be used for up to 5 days, but it should be borne in mind that extended post-thaw storage will result in a decline in the content of labile coagulation factors.”

3. Centro Nazionale Sangue

In Italia, in occasione della pandemia e dell'utilizzo del plasma convalescente scongelato, in relazione alla breve conservazione del plasma convalescente COVID secondo la normativa italiana, il Centro Nazionale Sangue (CNS) ha emesso un “Protocollo operativo per la raccolta del plasma convalescente da donatore guarito da covid-19 per l'uso clinico nei pazienti affetti da covid-19 in fase attiva”, in cui prendendo atto delle condizioni di necessità e di quanto previsto in EDQM ha dato indicazione per condizioni di motivata necessità di prolungare la conservazione a temperatura controllata fino a 5 giorni massimo, come da EDQM, purché sia adottata l'inattivazione dei patogeni, quale misura aggiuntiva di tutela della sicurezza clinica del paziente.

Protocollo operativo per la raccolta del plasma convalescente da donatore guarito da covid-19 per l'uso clinico nei pazienti affetti da covid-19 in fase attiva” (Rif. Prot. n. 2228 CNS 2020 del 05.11.2020 “Protocollo operativo raccolta plasma convalescente COVID-19 e Scheda di prodotto):

“[...] lo scongelamento dell'unità di plasma convalescente e l'impossibilità di ricongelare le aliquote non trasfuse, renderebbe necessaria un'estensione del periodo di conservazione a $4 \pm 2^\circ\text{C}$ dalle 24 h, previste dal D.M. 2/11/2015, a non oltre 5 giorni, come già stabilito dalla linea guida EDQM per il trattamento dell'emorragia massiva;

In ragione dei rischi potenzialmente associati al ricorso al donatore in deroga e alla potenziale contaminazione del prodotto derivante da una prolungata conservazione a 4°C , si ritiene opportuno prevedere l'applicazione dell'inattivazione dei patogeni di comprovata efficacia come misura aggiuntiva di sicurezza a tutela del ricevente “

“[...] lo scongelamento dell'unità di plasma convalescente e l'impossibilità di ricongelare le aliquote non trasfuse, renderebbe necessaria un'estensione del periodo di conservazione a $4 \pm 2^\circ\text{C}$ dalle

24 h, previste dal D.M. 2/11/2015, a non oltre 5 giorni, come già stabilito dalla linea guida EDQM per il trattamento dell'emorragia massiva;

In ragione dei rischi potenzialmente associati al ricorso al donatore in deroga e alla potenziale contaminazione del prodotto derivante da una prolungata conservazione a 4°C, si ritiene opportuno prevedere l'applicazione dell'inattivazione dei patogeni di comprovata efficacia come misura aggiuntiva di sicurezza a tutela del ricevente “

C. Uso trasfusionale del plasma liquido, non utilizzato in elisoccorso, in fase ospedaliera per altri pazienti con emorragia maggiore.

Per tutto quanto rappresentato al precedente punto B **non appare giustificato l'uso in fase ospedaliera dopo le 24h dallo scongelamento**; verrebbero infatti a mancare le condizioni di stretta necessità legate all'assenza di alternative, previste dall'EDQM e dalle indicazioni applicative del CNS. Nel caso “C” verrebbe infatti trasfuso un emocomponente antiemorragico con contenuto di fattori della coagulazione ridotto, per effetto del prolungamento della conservazione in fase liquida, rispetto al plasma trasfuso al più presto possibile dopo scongelamento e comunque non oltre le 24h, come prescritto dalla vigente normativa

Orientamento decisionale

L'utilizzo di plasma S/D commerciale risulta conveniente per i seguenti motivi:

- è aggiuntivo alla raccolta dai donatori (poiché è acquistato) e quindi non implica lo storno di volumi di plasma regionale dall'invio alla produzione di medicinali plasmaderivati (evitandone le implicazioni economiche ed etiche);
- consente una maggiore garanzia di disponibilità di unità di plasma S/D di gruppo AB;
- si giova di una base normativa per il razionale della conservazione fino a 5 giorni (perché inattivato) come già espresso dal CNS.

Rispetto al plasma da scomposizione non inattivato, il costo del plasma S/D commerciale è superiore, ma il maggior costo appare sostenibile e giustificabile in termini di contrasto al rischio clinico di morte del paziente in shock emorragico, poiché funzionale all'intervento precoce in fase pre-ospedaliera.

Il costo del plasma S/D destinato all'uso pre-ospedaliero secondo la presente procedura, verrà sostenuto da AREU

Rotazione del contenitore non utilizzato e Pack trasfusionale

La convalida della conservazione temporanea degli emocomponenti nel contenitore, effettuata presso il SIMT consentirà di definire la frequenza di sostituzione del contenitore stesso presso il SIMT di riferimento, considerando che da

scheda tecnica è possibile ottenere una convalida di almeno 24 ore e fino a 72-96 ore dei contenitori che verranno forniti da AREU.

Qualora la frequenza di ricambio del contenitore risulti, in base alle prove di convalida, inferiore alla durata degli emocomponenti correttamente conservati del Pack trasfusionale (vedi registrazione delle temperature mediante data logger cap. 8.1 del protocollo), al fine di consentire l'ottimale utilizzo degli emocomponenti stessi, occorre:

- GRFC: in base alla scadenza ciascuna unità può essere sostituita e stornata per successivo uso clinico standard, ovvero spostata nel nuovo contenitore per il ripristino del Pack.
- Plasma S/D liquido (scongelato): in base a quanto esposto nel paragrafo B. "Condizioni di utilizzo del plasma scongelato per uso trasfusionale", ciascuna unità va trasferita fino alla sua scadenza di 5 giorni nel nuovo contenitore per il ripristino del Pack trasfusionale

Allegato 3



allegato 03

rev. 16/12/2022

CHECK-LIST TRASFUSIONALE

PER LA SOMMINISTRAZIONE DI EMOCOMPONENTI IN FASE PREOSPEDALIERA *

* (in accordo al DM 02/11/2015 All. VII per quanto applicabile all'emergenza in fase preospedaliera)

Nome _____ Sesso _____
 Cognome _____ M
 Data di Nascita ___ / ___ / ___ F
 Missione [] [] [] [] [] [] [] []

NOTE MEDICHE

E-FAST
(spuntare se eseguita)

se positiva utilizzare il diagramma per indicare in quale/i finestra/e

CRITERI DI INCLUSIONE

(selezionare quelli presenti)

Emorragia attiva, evidente o sospetta

PAS < 90 mmHg (o polso periferico irrilevabile)

Shock Index > 1 (o FC > 120 se PAS non rilevabile)

ACC traumatico testimoniato, perdita segni vitali < 15 min

Periarresto stato di bassa portata ascrivibile a emorragia

Dalla tasca esterna del GHB prendere busta trasparente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dalla busta trasparente prelevare braccialetto e metterlo al polso del paziente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prelievo pretrasfusionale da CVP (o IO) vergine o puntura estemporanea	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/>	
Aprire GHB > prelevare EMC > chiudere GHB > controllare EMC:	Integrità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Identità e gruppo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Scadenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMC > collegare deflussore > deflussare > raccordare riscaldatore > deflussare > infondere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Attaccare etichetta recante codice CDM dell'unità infusa su spazio "etichetta unita"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

MED (1° op) firma: _____ INF (2° op) firma: _____ Data: ___ / ___ / _____
 Ora inizio trasfusione: _____

ETICHETTA UNITÀ 	ETICHETTA UNITÀ 	 ETICHETTA PAZIENTE (Apposizione a cura del SIMT)
ETICHETTA UNITÀ 	ETICHETTA UNITÀ 	
		Reazione trasfusionale ? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
		Destinazione: <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> H: _____

CONSEGNARE A PS ACCETTANTE PROVETTA TS E UNA COPIA DELLA PRESENTE

N.B. L'originale della presente check-list segue il contenitore fino al suo ritorno presso SIMT di competenza

Allegato 4

GUIDA ALL'USO DEL RISCALDATORE



Aprire la busta e prendere il riscaldatore*

*Il riscaldatore è monouso



Rimuovere il sigillo di sicurezza e scollegare i connettori Blu e Rosso



Collegare il deflussore con EMC freddo al connettore BLU
(EMC freddo > rubinetto BLU)



Far defluire l'EMC fino a riempire il riscaldatore ed il tratto di egresso avendo cura di eliminare le bolle d'aria



Rimuovere la pellicola adesiva posta sul retro del riscaldatore



Fissare il riscaldatore in prossimità dell'accesso vascolare



Collegare il connettore Rosso al paziente
(*Rubinetto ROSSO > paziente*)



Verificare stato di carica della batteria:
1 luce verde = 25% di carica.



Collegare la batteria al riscaldatore, attendere che l'indicatore luminoso emetta una luce verde fissa.

Il sistema è pronto per iniziare l'infusione di liquidi riscaldati.

Prestazioni: quando la batteria è completamente carica (tutte le 4 luci verdi accese) il sistema consente di infondere a temperatura $> 35^{\circ}\text{C}$ un volume di 1,5 lt. di un fluido che parte da una temperatura di 4°C e fino a 3 lt. di un fluido conservato a temperatura ambiente.

Allegato 5**RAPPORTO DI PROVA
DEL SISTEMA RISCALDANTE DI FLUIDI IN FASE PRE-OSPEDALIERA****1 INTRODUZIONE**

Il mantenimento della normale temperatura corporea è estremamente critico in pazienti con shock emorragico e con termoregolazione ridotta. Si definisce ipotermia una riduzione della temperatura corporea centrale al di sotto di 36°C. La somministrazione endovenosa di fluidi freddi può essere causa di ipotermia accidentale e la somministrazione in un paziente adulto di un litro di fluido endovenoso a temperatura ambiente può ridurre la temperatura corporea media di circa 0,25 °C. Pertanto, soprattutto in condizioni di emergenza come quelle gestite in fase pre-ospedaliera a bordo dell'elisoccorso, è indispensabile riscaldare i fluidi prima di somministrarli per via endovenosa, siano essi EMC o soluzioni di colloid/cristalloidi.

2 SCOPO

Definire, descrivere e riportare i risultati delle prove effettuate sul sistema portatile riscaldatore di fluidi *M Warmer System MEQU (di seguito M-warmer)*. A titolo di esempio si riportano le prove condotte presso il SIMT della ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo da personale del SIMT stesso.

3 OGGETTO DELLA PROVA

Sistema portatile riscaldatore di fluidi da somministrare per via endovenosa.



Il sistema è costituito da un da pacco batterie, un sistema riscaldante adesivo monouso da posizionare sul braccio del paziente e un carica batterie.

4 STRUMENTI

Di seguito sono descritti gli strumenti utilizzati per le prove:

- A. Soluzione fisiologica.
- B. Frigo 4°C (per il condizionamento della soluzione fisiologica).
- C. Supporto portaflebo.
- D. Sonda termica certificata per la registrazione della temperatura.
- E. Cilindro graduato.

5 REQUISITI DA VERIFICARE

Gli EMC saranno trasportati in elicottero ad una temperatura controllata di $4^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, a questa temperatura il fornitore del sistema riscaldante garantisce un flusso in uscita alla temperatura di $39^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$, con una velocità di **150 ml/min** e per un massimo di **1.5 litri**.

Viene inoltre valutata la capacità massima riscaldante fino ad esaurimento della batteria.

In base alle condizioni di utilizzo sono stati definiti i requisiti da valutare:

REQUISITO 1 temperatura del fluido in uscita dal sistema riscaldante costante fino a 1.5l.

REQUISITO 2 temperatura del fluido in uscita dal sistema riscaldante fino a 1.5l

REQUISITO 3 velocità flusso

REQUISITO 4 durata batteria

6 PREPARAZIONE DEL SISTEMA RISCALDANTE

Il sistema riscaldante è stato caricato in accordo al manuale di istruzioni connettendolo al pacco batterie finché l'indicatore di batteria indica la completa ricarica (4 spie luminose accese).



2000ml di soluzione fisiologica sono stati pre-refrigerati alla temperatura di 4°C e posizionati su un supporto portaflebo; quindi, il deflussore è stato inserito nella sacca e connesso al sistema riscaldante.



La sonda termica certificata è stata posizionata in modo da rilevare la temperatura del fluido in uscita dal sistema riscaldante; quindi, il deflussore è stato aperto alla massima velocità per simulare condizioni di infusione rapida di EMC.

7 DESCRIZIONE DELLE PROVE

La temperatura è stata monitorata in continuo e sono stati registrati i valori al termine del riscaldamento di 500ml (corrispondente a due unità di GRC), 1000ml (corrispondenti a 4 unità di GRC), 1500 ml (volume massimo dichiarato dal produttore) e fino allo spegnimento del sistema riscaldante. Per gli stessi time-point sono stati registrati l'ora e il livello della batteria.

8 RISULTATI

8.1 Temperatura del fluido in uscita dal sistema riscaldante

Valore atteso: $39^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$

a. FINO A 1500ml

n° prove	T amb (°C)	T iniziale (°C)	T 500 ml (°C)	T 1000ml (°C)	T 1500ml (°C)
5	24.2±0.26	4	38.8±0.1	38.7±0.2	38.8±0.2

b. OLTRE 1500 ml

n° prove	T amb (°C)	T iniziale (°C)	T >1500 ml (°C)	Vol max (ml)
3	24.2±0.26	4	38.7±0.3	300

Il riscaldatore ha riscaldato la soluzione fisiologica secondo le specifiche indicate e in modo uniforme; anche oltre il volume dichiarato dal produttore (1500 ml), con livello di batteria inferiore al 25% (un led lampeggiante), è stato possibile riscaldare a temperatura costante 300 ml addizionali di soluzione fisiologica.

1.2 Velocità del flusso

Valore atteso: **fino a 150ml/min**

n° prove	Flusso 500ml (ml/min)	Flusso 1000ml (ml/min)	Flusso 1500ml (ml/min)	Flusso medio (ml/min)
5	52.2±3	51.7±3.6	52.1±2	52.0±2.7

Il flusso è stato impostato alla massima velocità consentita con il deflussore completamente aperto e si è mantenuto costante per tutta la durata delle prove.

1.3 Durata batteria

n° prove	Indicatore iniziale	Indicatore 500ml	Indicatore 1000ml	Indicatore 1500ml
5	4 (>97%)	3 (75%)	2 (50%)	1 (25%)

Con la batteria completamente carica si accendono 4 led luminosi, che indicano una carica >97%; lo spegnimento di ogni led corrisponde ad una perdita del 25% della carica. Al termine del riscaldamento di 1500 ml di fisiologica la batteria presenta una carica residua del 25%, che consente il riscaldamento di circa 300 ml addizionali di fluido (vedi punto 1).

Allegato 6

Trasfusione preospedaliera di emocomponenti Raccolta dati

Numero progressivo SIMT*:

(*il numero progressivo presente su braccialetto, provetta e check-list trasfusionale)

Numero missione AREU**:

(**il numero di missione attribuito da SOREU Alpina)

Meccanismo di lesione:

Bilancio lesionale come da valutazione preospedaliera:

(spuntare solo distretti che presentano lesioni e fornire breve descrizione)

<input type="checkbox"/> Testa e collo	
<input type="checkbox"/> Arto superiore sx	
<input type="checkbox"/> Arto superiore dx	
<input type="checkbox"/> Arto inferiore sx	
<input type="checkbox"/> Arto inferiore dx	
<input type="checkbox"/> Torace	
<input type="checkbox"/> Addome	
<input type="checkbox"/> Bacino	

ESITO: HPG23 CTS non HPG23: _____ CTZ: _____

Deceduto in fase preospedaliera

Pressione arteriosa sistolica:

<90 mmHg in almeno una rilevazione

PAS più bassa rilevata: _____ mmHg

Non rilevabile Non rilevata

Frequenza cardiaca:

>120 bpm in almeno una rilevazione

FC più alta rilevata: _____ bpm

Non rilevabile Non rilevata

a11051001AR4-SIMT

Indicare i criteri di inclusione utilizzati:

- Emorragia attiva evidente o sospetta
- Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg
- Non responder a bolo di cristalloidi (o FC > 120 bpm)

- Paziente in extremis (periarresto)
- ACC traumatico testimoniato (perdita segni vitali < 5')

- Altro: _____

E-FAST (spuntare se eseguita)

- Positiva: _____
(indicare in quale/i finestra/e)
- Negativa

Emostasi meccanica (spuntare se anatomicamente applicabile)

- Applicata: compressione locale tourniquet pelvic binder

Acido tranexamico 1 gr EV/IO Si No

Calcio Cloruro 10% EV/IO 5 ml 10 ml No

Protezione termica

- Passiva CTS: _____ CTZ: _____

Priorità secondo Trenau:

Espansione volemica EV/IO (indicare volumi totali* somministrati)

<input type="checkbox"/> Cristalloidi (ml)	<input type="checkbox"/> ≤ 500	<input type="checkbox"/> 500-1000	<input type="checkbox"/> 1000-2000	<input type="checkbox"/> > 2000
<input type="checkbox"/> Colloidi (ml)	<input type="checkbox"/> ≤ 500	<input type="checkbox"/> 500-1000	<input type="checkbox"/> 1000-2000	<input type="checkbox"/> > 2000
<input type="checkbox"/> PFC (Unità)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2		
<input type="checkbox"/> GRCF (Unità)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2		

*tenere conto dei volumi somministrati da eventuali MSA1 e/o MSA2

Reazioni trasfusionali acute?

- Sì: _____
(fornire breve descrizione)
- No

Emogasanalisi arteriosa all'ingresso in PS:

BE (mmol/l)		Hb (g/dl)	
Lattati (mmol/l)		Ca ⁺⁺ (mmol/l)	

T°C corporea < 35 35-36 > 36
 Misurazione: _____ _____ _____

Coagulazione:

PT:	INR:	Fibrinogeno (mg/dl):
aPTT:		

Bilancio lesionale ospedaliero:

(spuntare distretti nei quali vi è riscontro di lesioni e fornire descrizione del tipo di lesioni)

<input type="checkbox"/> Testa e collo	
<input type="checkbox"/> Faccia	
<input type="checkbox"/> Torace	
<input type="checkbox"/> Addome e pelvi	
<input type="checkbox"/> Estremità e bacino	
<input type="checkbox"/> Lesioni esterne	

- ESITO: Sala Operatoria Terapia Intensiva Reparto
 Deceduto nelle prime 24 ore

Tempi:

Evento: (ora evento SOREU)		Attivazione: (ora missione)		
	Start (inizio missione)	Stop (arrivo in target)	Start (→ ospedale)	Stop (ospedale)

Ora accettazione:
(come da relazione di soccorso)

NOTE:

N.B. Per favore allegare al presente modulo una fotocopia della check-list trasfusionale e una copia della relazione di soccorso.

Allegato 7

REAZIONI TRASFUSIONALI ACUTE

La Medicina trasfusionale ha raggiunto oggi livelli di sicurezza elevati ma si accompagna ancora ad effetti indesiderati che possono manifestarsi acutamente o tardivamente. In uno studio sono riportati 1341 pazienti trattati con trasfusioni in ambiente preospedaliero con nessuna reazione acuta grave e 14 casi di reazioni giudicate minori possibilmente correlate alla terapia trasfusionale (38). Il presente allegato riguarda la diagnosi ed il trattamento delle reazioni che possono presentarsi acutamente in corso di trasfusione per cui è necessario il rapido riconoscimento e trattamento da parte del personale sanitario dell'Elisoccorso.

La registrazione nel registro Reazioni Trasfusionali (MOD011O01SMT60) e in EMONET sarà a cura del SIMT.

Quando sospettare una reazione trasfusionale acuta:

Le manifestazioni cliniche più comuni sono:

- Febbre
- Brivido
- Prurito
- Orticaria

Queste si risolvono spesso spontaneamente, senza necessità di instaurare un trattamento specifico e senza complicanze.

I segni e i sintomi delle reazioni trasfusionali acute gravi si manifestano di solito entro 15 minuti dall'inizio della trasfusione. Alcuni esempi sono:

- Dispnea
- Dolore lombare o al fianco
- Irrequietezza, agitazione, alterazione dello stato mentale fino alla perdita di coscienza
- Ipotensione
- Sanguinamento anomalo disseminato
- Oligo-anuria
- Emoglobinuria (urine rosate o brune)

Azioni immediate in caso di sospetta reazione trasfusionale acuta:

- Fermare la trasfusione, staccare sacca e deflussore, conservarli consegnarli al PS accettante.
- Mantenere pervio l'accesso vascolare lavandolo con soluzione fisiologica.
- Valutare e monitorare attentamente il paziente.
- Supportare le funzioni vitali secondo schema ABCD.

- Allertare il SIMT. Esaminare ispettivamente l'emocomponente trasfuso e segnalare eventuali anomalie.

In ordine di frequenza le reazioni trasfusionali acute gravi di cui tenere conto sono:

1. **“Transfusion Acute Circulatory Overload” (TACO, frequenza < 1%)**, quadro di edema polmonare acuto dovuto a sovraccarico circolatorio secondario ad infusione troppo rapida dell'emocomponente di solito in pazienti cardiopatici. Più frequente nei pazienti ospedalizzati (Frequenza < 1%).
2. **“Transfusion-Related Acute Lung Injury” (TRALI, frequenza < 0,01%)**, la TRALI è una forma di ALI (*Acute Lung Injury*) a patogenesi infiammatoria che si verifica quando i neutrofili del ricevente vengono attivati dall'emocomponente trasfuso. Clinicamente esordisce tipicamente con febbre, brivido e dispnea. La terapia è di supporto. E' una reazione relativamente comune (Frequenza < 0,01%).
3. **Anafilassi (frequenza < 0,005%)**, reazione allergica grave caratterizzata da prurito, reazione cutanea orticariode più o meno diffusa, broncospasmo, edema della glottide, shock distributivo. Questi pazienti devono ricevere tempestivamente Adrenalina 0,3-0,5 mg IM o SC ed il necessario trattamento di supporto delle funzioni vitali. Considerare antiistaminico antiH1 (esempio clorfenamina 10 mg IM) e antiH2 (ranitidina 50 mg EV), considerare cortisonico (es: idrocortisone 500 mg EV o metilprednisolone 125 mg EV). Antiistaminico e cortisonico sono “adiuvanti” cioè non devono distrarre dal mettere in atto i provvedimenti cardine che sono adrenalina e supporto delle funzioni vitali. La frequenza dell'anafilassi è < 0,005%.
4. **Emolisi intravascolare acuta (frequenza < 0,002%)**, dovuta ad incompatibilità ABO e di solito legata ad un errore amministrativo/gestionale. Nel paziente vigile e collaborante si presenta con irrequietezza, agitazione, sensazione urente lungo il decorso della vena, dolore lombare, dispnea, brividi, febbre, ipotensione fino allo shock. Nel paziente sedato (intubato e ventilato) o con stato di coscienza alterato il primo segno a comparire può essere un sanguinamento anomalo dagli accessi vascolari. Segue più tardivamente la comparsa di urine rosate o brune (emoglobinuria). Oltre ai provvedimenti immediati sopra riportati, il trattamento di una reazione trasfusionale emolitica acuta prevede la stimolazione della diuresi (ad esempio: furosemide 20 mg 5 fiale in 500 ml di soluzione fisiologica) ed adeguata idratazione EV.

Ipotermia accidentale e ipocalcemia:

Comuni se legati all'inosservanza della procedura indicata nel paragrafo 7.3 che prescrive:

- **Al punto e:** poiché gli EMC all'interno del GHB sono conservati alla temperatura di 2-8°C la loro infusione rapida può causare ipotermia. Allo scopo di prevenire tale effetto indesiderato è necessario che gli EMC vengano trasfusi con l'aiuto di un riscaldatore e relativo circuito. A tale scopo l'Elisoccorso è equipaggiato con dispositivo M-warmer (46).
- **Al punto g:** I pazienti che ricevono trasfusioni di GRFC possono sviluppare ipocalcemia a causa della presenza di citrato che chela il calcio ionizzato circolante riducendone la concentrazione plasmatica. Pertanto se vengono trasfuse entrambe le unità di GRFC si dovrà procedere con la somministrazione di 10 ml di Calcio Cloruro al 10% (EV/IO). Il Calcio Cloruro è preferibile al Calcio Gluconato per il reintegro rapido di calcio ionizzato (32). La somministrazione di Calcio Cloruro non può essere effettuata simultaneamente a quella di GRFC attraverso lo stesso accesso EV o IO.

PROTOCOLLO "TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI IN FASE PREOSPEDALIERA"

Indice

1	PREMESSE	2
2	SCOPO	4
3	CAMPO DI APPLICAZIONE	5
4	CONSENSO INFORMATO	5
5	TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	6
6	DIAGRAMMA DI FLUSSO	7
7	RESPONSABILITA'	8
8	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'	8
	8.1 LOGISTICA	8
	8.2 ATTIVAZIONE "CODICE SANGUE": INDICAZIONI	9
	8.3 PROCEDURA	11
	8.4 GESTIONE REAZIONI AVVERSE	13
9	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	14

1. PREMESSE

La mortalità legata al trauma ha una distribuzione unimodale caratterizzata dal concentrarsi degli eventi letali nelle prime ore dall'evento (1, 2), in questa fase precoce lo shock emorragico rappresenta la prima causa di morte (1). Anche quando non risulta immediatamente letale lo shock emorragico ha conseguenze fisiopatologiche che condizionano l'evoluzione del trauma grave e ne rendono più difficile il trattamento in fase ospedaliera (3, 7). Ad esempio, esistono consistenti evidenze che l'ipoperfusione abbia un ruolo critico nella patogenesi della coagulopatia acuta del trauma, "*Acute Traumatic Coagulopathy*" (ATC) (4). L'ATC è un fenomeno precoce (5) e sono evidenti segni di sofferenza endoteliale già entro venti minuti dall'evento lesivo (6). Un trattamento specifico rivolto a supportare il sistema sangue-endotelio ("*rianimazione emostatica*") deve essere iniziato sulla scena per rallentare l'evoluzione dell'ATC a un quadro di completa "insufficienza ematica" (7, 8, 9, 10). Purtroppo, la rianimazione preospedaliera a base di soluzioni saline è un fattore eziologico favorente l'evoluzione della coagulopatia ed è indipendentemente correlata alla mortalità dei pazienti vittima di trauma maggiore (11, 12).

In ambito internazionale queste conoscenze hanno portato a equipaggiare i servizi di elisoccorso con emocomponenti (13, 14). I dati recentemente pubblicati di un trial clinico multicentrico [*Prehospital Air Medical Plasma, PAMPer* (16)] e di uno studio di coorte (17) supportano tale impostazione ed anche le conclusioni di una recente meta-analisi vanno nella stessa direzione (40). Inoltre, i dati presenti in letteratura dimostrano che, sebbene organizzativamente complessa, la somministrazione di emocomponenti in fase preospedaliera è sicura (43, 50). Rimandare questi interventi alla fase ospedaliera significa iniziarli con un ritardo biologicamente e fisiologicamente significativo (1, 2, 3, 6, 10). Paradigmi di trattamento come l'ipotensione controllata a base di soluzioni saline non sono immediatamente generalizzabili alla fase preospedaliera se non in presenza di tempi di ospedalizzazione inferiori ai 20 minuti (18, 19, 50), tempi per la gran parte

non compatibili con le centralizzazioni dei pazienti trasportati dall'elisoccorso (10,11,16).

Lo studio osservazionale prospettico PROMMTT ha evidenziato come un alto rapporto trasfusionale plasma: emazie sia associato ad una più bassa mortalità a 6 ore (20) dato suffragato dal successivo PROPPR trial (21). Una recente metanalisi sull'argomento ha preso in considerazione i risultati di 15 diversi studi ed ha evidenziato un chiaro beneficio in termini di mortalità a favore di un alto rapporto trasfusionale plasma: emazie (definito come uguale o prossimo a 1:1) contro un basso rapporto plasma: emazie (uguale o prossimo a 1:2) (22). Il razionale scientifico è da ricercare nella attenuazione plasma mediata dell'iperfibrinolisi (26) e del danno endoteliale (23, 24, 25), inoltre l'infusione di plasma migliora il quadro di shock e la stabilità del coagulo misurata con tromboelastografia (34). I dati dei trials clinici pubblicati associano la somministrazione di plasma in fase preospedaliera ad una riduzione della mortalità a 28 giorni (50). Sulla base di questi dati si ritiene che la rianimazione emostatica debba necessariamente includere l'utilizzo di plasma e che il rapporto trasfusionale plasma: emazie debba essere di 1:1.

D'altra parte, è ormai evidente che volumi crescenti di cristalloidi sono direttamente correlati con più infiammazione e edema (27, 28) e associati a una più elevata mortalità (11, 12, 29). Al contrario la somministrazione di emocomponenti in fase preospedaliera si è rivelata realizzabile sul piano logistico e sicura in quanto mancano segnalazioni di gravi incidenti o effetti avversi significativi (35, 43, 50).

A livello internazionale l'utilizzo della rianimazione precoce a base di emocomponenti in fase preospedaliera è consolidata al punto che nel Regno Unito è in corso un trial clinico randomizzato sull'utilizzo del sangue intero in elisoccorso (59) in cui la trasfusione bilanciata di plasma e emazie costituisce la terapia standard assegnata al gruppo di controllo.

2. SCOPO

Superare il malinteso storico e fisiologico per cui cristalloidi e colloidali sarebbero dei validi sostituti del sangue ed offrire ai pazienti con sanguinamento attivo e quadro di shock emorragico una rianimazione con emocomponenti in fase preospedaliera.

Questo senza dimenticare l'importanza di altri provvedimenti a cominciare dall'emostasi meccanica, laddove anatomicamente applicabile, e ricordando che nel trauma maggiore (e nella emorragia post-parto, 47) la somministrazione di Acido Tranexamico in caso di sanguinamento attivo, evidente o sospetto, è supportata da evidenze di classe IA (36, 37) e deve essere praticata precocemente (38, 39). L'Acido Tranexamico ha un profilo di sicurezza elevato: una notevole mole di dati prospettici ha escluso la sua associazione con eventi vascolari occlusivi (44).

Inoltre, soprattutto in determinati contesti ambientali (45), deve essere posta adeguata attenzione alla prevenzione dell'ipotermia. Nei pazienti vittima di trauma maggiore l'ipotermia, definita come temperatura corporea $\leq 35^{\circ}\text{C}$ all'ingresso, è un predittore di mortalità precoce e tardiva (48).

Al fine di raggiungere questo scopo l'Agenzia Regionale Emergenza Urgenza (AREU) ed i Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT) delle ASST Papa Giovanni XXIII, Spedali Civili, GOM Niguarda, Lariana e Valtellina-Alto Lario hanno collaborato alla stesura del presente documento con i seguenti obiettivi:

- ✓ Descrivere la **logistica** necessaria a mettere gli emocomponenti a disposizione dei servizi di elisoccorso.
- ✓ Descrivere le **indicazioni** alla terapia trasfusionale in fase preospedaliera.
- ✓ Descrivere la **procedura** da seguire per la somministrazione di emocomponenti in fase preospedaliera.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura si applica nel contesto del soccorso preospedaliero a pazienti in condizione di shock emorragico che soddisfano i criteri indicati nel paragrafo 8.2.

4. CONSENSO INFORMATO

In caso di urgenza, in persona in stato di incoscienza, non è richiesto il consenso e il medico può procedere a trasfusione di sangue anche senza il consenso dello stesso. Devono essere indicate e documentate nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che determinano tale stato di necessità (Codice di Deontologia Medica 18 maggio 2014, 51).

Si riporta inoltre quanto previsto dal Regolamento 28 di AREU (52): *“per quanto attiene l’informazione e il consenso alla trasfusione di emocomponenti, il medico elisoccorritore può agire ai sensi del comma 7 dell’art. 1 Legge n. 219/2017 e del comma 4 art. 24 D.M. 2 novembre 2015, fatto salvo l’esplicito dissenso del paziente manifestato su linea registrata o formalmente documentato”*.

5. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

EMC: Emocomponenti

PFC: Plasma fresco congelato

PFC S/D: Plasma fresco congelato virus inattivato (solvente/detergente)

GRCF: Globuli rossi concentrati filtrati

ELI: Elisoccorso

MED: Medico ELI

INF: Infermiere ELI

SIMT: Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

CDM: Codice Donazione Mondiale, identificativo unico dell'unità di EMC

tACC: Arresto Cardio Circolatorio traumatico

PAS: Pressione Arteriosa Sistolica

FC: Frequenza Cardiaca

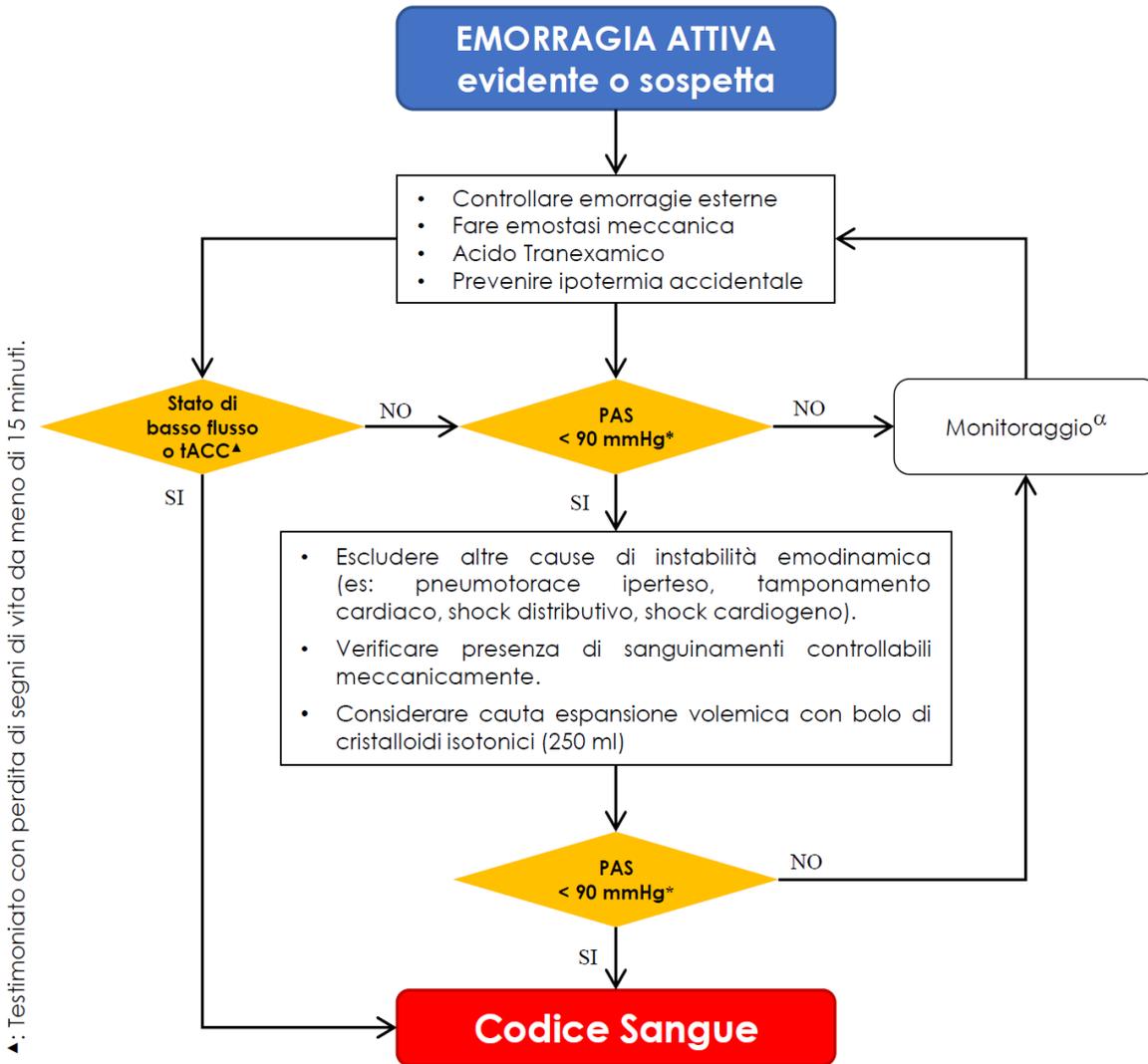
SOREU: Sala Operativa Regionale Emergenza Urgenza

PS: Pronto Soccorso

M-Warmer: dispositivo per riscaldamento liquidi infusionali.

GHB: "Golden Hour Box" = Contenitore per trasporto/conservazione EMC o borsa termostabile: Contenitore con caratteristiche di termostabilità tali da garantire la conservazione del contenuto a 2-8°C per almeno 24 ore e fino a 72-96 ore (vedi scheda tecnica). A tale scopo è stato identificato sul mercato il prodotto in figura 1 già in uso presso numerosi servizi di elisoccorso internazionali e per il quale il "Directorate of Laboratory Medicine and Blood Sciences" dell'ospedale universitario di Newcastle Upon Tyne ha messo a nostra disposizione i dati relativi al proprio indipendente processo di validazione (36). Il contenitore è in grado di mantenere la temperatura di conservazione degli emocomponenti (globuli rossi, piastrine, plasma liquido) fino a 72-96 ore a 2-8°C o a 15-25°C (vedi scheda tecnica).

6. DIAGRAMMA DI FLUSSO



▲: Testimoniato con perdita di segni di vita da meno di 15 minuti.

*: o polso periferico irrilevabile.

^alpha: Se attendibile → calcolare Shock Index (SI).
In caso di SI > 1 (o FC > 120 bpm se PAS irrilevabile)
→ mantenere elevato indice di sospetto per shock emorragico.

7. RESPONSABILITA'

ATTIVITA'	RESPONSABILITA'
Validazione, allestimento e reintegro GHB	SIMT
Produzione modulistica da software gestionale "Emonet"	SIMT
Movimentazione GHB SIMT ↔ basi ELI	Personale addetto a trasporto EMC
Attivazione Codice Sangue	MED
Identificazione paziente	MED/INF
Prelievo pretrasfusionale (omissibile)	MED/INF
Ispezione unità EMC	MED/INF
Trasfusione EMC	MED/INF
Prevenzione e gestione reazione avverse	MED/INF
Tracciabilità	MED/INF
Cura dei dispositivi e allertamento trasporto EMC	MED/INF
Allertamento SOREU	MED
Allertamento PS accettante	SOREU
Se paziente ignoto comunicare identità a SIMT entro 24h	MED

8. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

8.1 Logistica

In Regione Lombardia i servizi di elisoccorso sono operativi 365gg/anno nelle seguenti modalità: Brescia, Como e Sondrio H24, Bergamo e Milano H12.

- a.** Allestimento del contenitore GHB: il SIMT allestisce il GHB disponendo il materiale al suo interno sempre nello stesso modo (vedi allegato 1).
- o EMC: **2 unità di PFC S/D** (vedi allegato 1) **scongelato gruppo AB positivo e 2 unità di GRFC gruppo O negativo**. Incoraggiamo l'adozione di un approccio di tipo "*plasma first resuscitation*" (16, 23, 24, 26, 34, 40)
In riferimento alla tipologia di PFC da utilizzare si rinvia all'allegato 2 e si fa riferimento all'utilizzo di plasma S/D scongelato (allo stato liquido).
 - o Sul retro di ciascuna unità di EMC sono applicate due etichette uguali recanti il codice CDM dell'unità cui sono adese.
 - o Sulle unità di GRFC è applicato un adesivo indicatore di temperatura (HEMOCONTROL). L'indicatore agisce manifestando un viraggio di colore (verso il nero) nella parte centrale attiva, cioè nella porzione dove è stata applicata la resina speciale in grado di polimerizzare e quindi di cambiare colore in funzione della temperatura e del tempo.
 - o Data logger per la registrazione della temperatura che verrà acquisita dal SIMT di riferimento.

- o Documentazione: Vedi paragrafo 8.3 e allegato 1.



Figura 1 – HEMOCONTROL:

la sacca non deve essere utilizzata se il centro è virato verso il nero.

- b.** Movimentazione contenitore GHB SIMT ↔ base ELI:
 - o Un operatore addetto al trasporto sangue ritira presso la distribuzione del SIMT il contenitore GHB pronto per l'uso e lo trasporta presso la base di ELI dove lo consegna e firma il registro dedicato indicando data e ora della consegna. Le modalità, la frequenza del trasporto dal SIMT alle basi e le modalità di conservazione in base (frigoemoteca) saranno declinate per ogni singola base in riferimento alla sua collocazione ed alla tipologia di attività (H12 o H24).
- c.** Conservazione contenitore GHB:
 - o Il personale sanitario verifica l'integrità del GHB e lo stiva a bordo del mezzo di soccorso in accordo con il personale di condotta.
 - o Il GHB stivato resta chiuso fino al momento in cui il medico dell'equipaggio in turno decide di dichiarare il "Codice Sangue".
- d.** Restituzione del contenitore:
 - o Ove sia stato dichiarato il "Codice Sangue", il GHB usato viene restituito al SIMT.
 - o A fine servizio, ove il GHB non sia stato utilizzato, verrà restituito al SIMT. Le modalità e la frequenza del trasporto dalle basi al SIMT saranno declinate per ogni singola base in riferimento alla sua collocazione ed alla tipologia di attività (H12 o H24).
- e.** Oltre al contenitore è disponibile un sistema di riscaldamento dei prodotti MWarmer (paragrafo 8.3.e).

8.2 Attivazione "Codice Sangue": indicazioni

In letteratura sono descritti diversi sistemi di punteggio che aiutano il clinico a identificare situazioni di grave emorragia (32). Il nostro gruppo ha deciso di adottare il sistema "Code RED" per la sua semplicità e per la presenza di almeno due studi che indipendentemente ne hanno validato l'utilità (30, 31).

I criteri del "Code RED" sono i seguenti:

- i. Emorragia attiva, evidente o sospetta.
- ii. Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg (o polso periferico irrilevabile).
- iii. Non responsività a bolo di fluidi endovena (oppure FC > 120 bpm).

Dal momento che allo stato delle attuali conoscenze la somministrazione di cristalloidi endovena nel paziente emorragico non deve essere incoraggiata, si ritiene come osservano gli stessi Autori del "Code RED" (30), che i primi due criteri siano i più importanti. Il soddisfacimento dei primi due criteri deve costituire un segnale di allarme soprattutto in presenza di tachicardia. In accordo a quanto riportato altrove (17, 33, 45) ed ai fini della presente procedura si definisce "tachicardia" una frequenza cardiaca (FC) > 120 bpm.

Una recente metanalisi condotta da un gruppo di Autori italiani (53) ha confermato (58) che, tra i dati ricavabili dalla valutazione preospedaliera, lo strumento più accurato per la diagnosi di shock emorragico appare essere il calcolo dello Shock Index (SI): Frequenza Cardiaca (bpm)/Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg). In caso di emorragia attiva evidente o sospetta, la presenza di uno SI > 1 è associato a una probabilità significativa di trasfusione massiva (54, 55) e, nel nostro contesto, appare essere un utile criterio decisionale. Per tanto, definiamo la triade decisionale del CODICE SANGUE come segue:

CRITERI DI INCLUSIONE

(selezionare quelli presenti)

- Emorragia attiva, evidente o sospetta
- PAS < 90 mmHg (o polso periferico irrilevabile)
- Shock Index > 1 (o FC > 120 se PAS non rilevabile)

Lo shock emorragico va inteso come un processo dinamico potenzialmente reversibile, caratterizzato da uno spettro di condizioni cliniche da bassa portata. In particolare nel contesto del trauma, la più frequente causa di periarresto/arresto cardiocircolatorio è l'ipovolemia (56), quindi i pazienti vittima di trauma maggiore con uno stato emodinamico di bassa portata ("low flow state") oppure in condizioni di arresto cardiocircolatorio testimoniato con assenza di segni vitali da meno di 15 minuti (57) e nei quali l'ipovolemia sia un ragionevole fattore eziologico, innescano il "Codice Sangue" (vedi diagramma di flusso decisionale). Anche questa indicazione viene riportata nella check-list trasfusionale (vedi allegato 3) in un riquadro dedicato con specifiche caselle di spunta:

- ACC traumatico testimoniato, perdita segni vitali < 15 min
- Periarresto stato di bassa portata ascrivibile a emorragia

Inoltre, è prevista la possibilità per il medico di dichiarare il “Codice Sangue” indipendentemente dal soddisfacimento dei criteri di cui sopra, in questo caso il medico deve descrivere l’indicazione nello spazio denominato NOTE MEDICHE presente sulla scheda in allegato 3. La check-list aiuta MED ed INF ad eseguire la procedura e funziona come supporto fisico per la raccolta dei dati tracciabili. La check-list è stata realizzata in collaborazione con il SIMT e tenendo conto di quanto previsto dal DM 02/11/2015, adeguandone il contenuto alle esigenze del paziente critico in fase preospedaliera.

8.3 Procedura

Se si sospetta un quadro emorragico maggiore l’equipe sanitaria deve in prima istanza provvedere a controllare le emorragie esterne e a mettere in atto tutte le possibili manovre di emostasi meccanica (anche mediante l’utilizzo di tourniquet e pelvic binder), quindi deve essere somministrato Acido Tranexamico 1 gr (EV/IO). L’Acido Tranexamico è sicuro ed efficace se somministrato entro tre ore dall’evento. Inoltre, può essere tentata una cauta espansione volemica con cristalloidi isotonici (Vedi diagramma di flusso decisionale).

Se persistono segni di instabilità emodinamica tali da soddisfare i criteri e/o le circostanze di cui al paragrafo 8.2, il MED dichiara il “Codice Sangue” ed applica insieme all’INF la procedura che segue:

- a. MED e INF procedono alla identificazione del paziente:
 - o prendere busta trasparente con numero progressivo più basso dalla tasca esterna del GHB;
 - o applicare al polso del paziente il braccialetto presente all’interno della busta trasparente;
 - o all’interno della busta si trovano anche check-list trasfusionale e provetta per Type & Screen (TS). Braccialetto, check-list e provetta sono etichettate in modo da recare lo stesso numero progressivo (vedi figura 2).

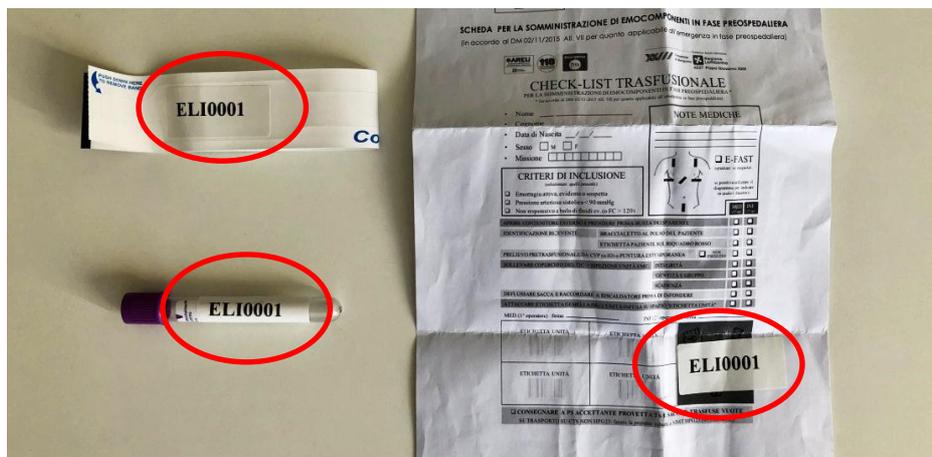


Figura 2 – Bracciale, check-list e provetta sono pre-etichettati in modo da recare lo stesso numero progressivo ed associare in modo univoco la triade: paziente, check-list, provetta.

- b. Se le circostanze lo consentono, deve essere eseguito prelievo pretrasfusionale per TS secondo le modalità descritte nell'allegato 1. Tuttavia, la somministrazione di EMC in emergenza non impone l'invio di campione ematico pretrasfusionale al SIMT, pertanto *se l'equipe sanitaria di elisoccorso giudica le circostanze ambientali (per esempio luogo impervio o condizioni meteo avverse) e/o cliniche (per esempio ACC traumatico imminente) non permissive il prelievo pretrasfusionale può essere omesso.* L'omissione del prelievo viene esplicitata spuntando la casella dedicata presente sulla check-list trasfusionale (allegato 3).
- c. Il GHB viene aperto. Il contenuto non varia e viene sempre trovato disposto nello stesso modo. Il contenuto è descritto nel dettaglio nell'allegato 1. L'apertura dell'elemento refrigerante interno vale come effettivo utilizzo degli EMC anche nel caso in cui il MED decida di interrompere la procedura. In questa circostanza il GHB andrà restituito al SIMT al termine della missione di soccorso.
- d. MED e INF insieme devono:
 - o ispezionare le unità di EMC e verificarne la corretta conservazione: sulle unità di GRCE sono applicati degli indicatori (HEMOCONTROL) di tempo/temperatura colorimetrici in grado di rivelare il deterioramento del contenuto in caso di cattiva conservazione (vedi figura 1);
 - o verificare l'identità delle unità di EMC incrociandone i dati con quelli riportati sul modulo "bleeding list" prodotto dal software gestionale del trasfusionale (Emonet) e abbinato in modo univoco a ciascuna unità, confermandone tra l'altro gruppo e data di scadenza. Per maggiore praticità ciascuna unità di EMC si trova imbustata singolarmente insieme al proprio modulo Emonet.

- e. Poiché gli EMC all'interno del contenitore sono conservati alla temperatura di 2-8°C la loro infusione rapida può causare ipotermia. Allo scopo di prevenire tale effetto indesiderato è necessario che gli EMC vengano trasfusi con l'ausilio di un riscaldatore e relativo circuito. A tale scopo gli Elicotteri sono equipaggiati con dispositivo "M-warmer" (46). L'allegato 4 costituisce una rapida guida all'uso di detto dispositivo. Le prestazioni del dispositivo sono state indipendentemente validate dal SIMT (vedi allegato 5).
- f. Le etichette recanti il codice CDM dell'EMC che si sta trasfondendo vanno staccate dal retro della sacca ed applicate sulla relazione di soccorso e sulla check-list (allegato 3) che nel suo terzo inferiore presenta quattro spazi dedicati. Le sacche vuote degli EMC trasfusi vanno conservate e consegnate al personale del PS accettante.
- g. I pazienti che sanguinano attivamente e che ricevono trasfusioni di emocomponenti possono sviluppare ipocalcemia anche a causa della presenza di citrato che chela il calcio ionizzato riducendone la concentrazione plasmatica (49). Il calcio ionizzato gioca un ruolo critico nei processi emostatici, pertanto, se viene deciso di trasfondere GRFC si dovrà procedere con la somministrazione di 10 ml di Calcio Cloruro al 10% (EV/IO). Il Calcio Cloruro è preferibile al Calcio Gluconato per il reintegro rapido di calcio ionizzato (37). La somministrazione di Calcio Cloruro non può essere effettuata simultaneamente a quella di GRFC attraverso lo stesso accesso EV o IO.
- h. Il MED chiama la SOREU competente e comunica il "Codice Sangue" precisandone l'indicazione. La SOREU destina il paziente, contatta e informa il PS accettante. Il MED, appena possibile, provvederà ad allertare il SIMT di riferimento dell'avvenuta applicazione della procedura Codice Sangue. L'allegato 1 dettaglia il materiale presente all'interno del contenitore descrivendo in particolare i passaggi necessari a garantire la tracciabilità del paziente e degli EMC trasfusi.
- i. Al rientro in base il MED compila la scheda di raccolta dati (Allegato 6).

8.4 Gestione reazioni avverse

Eventuali reazioni avverse vengono gestite da MED e INF (allegato 7). In caso di reazioni trasfusionali, MED descrive la reazione, le eventuali terapie e l'esito in cartella clinica e riconsegna l'unità implicata al SIMT accompagnata dall'allegato 3 e – se possibile - da un campione di sangue del paziente.

9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Oyeniyi et al: Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle care. *Injury*, 48 (2017) 5-12.
2. Champion et al: Time and place of death from automobile crashes: Research endpoint implications. *J Trauma Acute Care Surg*, 81 (2016) 420-426.
3. Jenkins et al: Trauma Hemostasis and Oxygenation Research position paper on remote damage control resuscitation: definitions, current practice, and knowledge gaps. *Shock*, 41 (2014) 3-12.
4. Brohi et al: Acute Coagulopathy of Trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*, 64 (2008) 1211-1217.
5. Brohi et al: Acute Traumatic Coagulopathy. *J Trauma*, 54 (2003):1127-1130.
6. Naumann et al: Endotheliopathy of trauma is an on-scene phenomenon and is associated with multiple organ dysfunction syndrome: a prospective observational study. *Shock*, 49 (2018) 420-428.
7. Bjerkgvig et al: "Blood failure" time to view blood as an organ: how oxygen debt contributes to blood failure and its implications for remote damage control resuscitation. *Transfusion*, 56 (2016) S182-S189.
8. White et al: Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg*, 82 (2017) S41-S49.
9. Naumann et al: Future strategies for remote damage control resuscitation after traumatic hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*, 86 (2018) 163-166.
10. Holcomb: Transport time and preoperating room hemostatic interventions are important: improving outcomes after severe truncal injury. *Crit Care Med*, 46 (2018) 447-453.
11. Haut et al: Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a national trauma data bank analysis. *Ann Surg*, 253 (2011) 371-378.
12. Hussmann et al: Prehospital volume therapy as an independent risk factor after trauma. *BioMed Research International* (2015).
13. Zielinsky et al: Prehospital blood transfusion programs: capabilities and lessons learned. *J Trauma Acute Care Surg*, 82 (2017) s70-s78.
14. Naumann et al: What fluids are given during air ambulance treatment of patients with trauma in the UK, and what might this mean for the future? Results from the RESCUER observational cohort study. *BMJ Open*, 8 (2018).
15. Newgard et al: Revisiting the "Golden Hour": an evaluation of out-of-hospital time in shock and traumatic brain injury. *Ann Emerg Med*, 66 (2015) 30-41.
16. Sperry et al: Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*, 379 (2018) 315-326.
17. Shackelford et al: Association of prehospital blood product transfusion during medical evacuation of combat casualties in Afghanistan with acute and 30-days survival. *JAMA*, 318 (2017) 1581-1591.
18. Woolley et al: Trauma Hemostasis and Oxygenation Research network position paper on the role of hypotensive resuscitation as part of remote damage control resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg*, 84 (2018) S3-S13.
19. Chang et al: Remote Damage Control Resuscitation in austere environments. *Wilderness Environ Med*, 28 (2017) S124-S134.
20. Holcomb et al: The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA surg*, 148 (2013) 127-136.
21. Holcomb et al: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*, 313 (2015) 471-482.
22. Cannon et al: Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care*, 82 (2017) 605-617.
23. Peng et al: Fresh frozen plasma lessens endothelial inflammation and hyperpermeability after hemorrhagic shock and is associated with loss of syndecan 1. *Shock*, 40 (2013) 195-202.
24. Kozar et al: Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg*, 112 (2011) 1289-1295.
25. Barelli et al: The role of plasma transfusion in massive bleeding: protecting the endothelial glycocalyx? *Front Med*, 5 (2018) 91.
26. Shock-induced systemic hyperfibrinolysis is attenuated by plasma first resuscitation. *J Acute Care Trauma Surg*, 79 (2015) 897-904.
27. Robinson et al: Application of the Berlin definition in PROMMTT patients: the impact of resuscitation on the incidence of hypoxemia. *J Trauma Acute Care Surg*, 75 (2013) S61-S67.
28. Balogh et al: Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg*, 138 (2003) 637-642.
29. Haut et al: Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a national trauma data bank analysis. *Ann Surg*, 253 (2011) 371-378.
30. Weaver et al: The effectiveness of a "Code Red" transfusion request policy initiated by pre-hospital physicians. *Injury*, 47 (2016) 3-6.

31. Reed et al: Experience of implementing a National pre-hospital Code Red bleeding protocol in Scotland. *Injury*, 48 (2017) 41-16.
32. Tonglet ML. Early prediction of ongoing hemorrhage in severe trauma: presentation of the existing scoring systems. *Arch Trauma Res*, 5 (2016).
33. Holcomb et al: Prehospital transfusion of plasma and red blood cells in trauma patients. *Prehospital Emergency Care*, 19 (2015) 1-9.
34. Henriksen et al: Pre-hospital transfusion of plasma in haemorrhaging trauma patients independently improves hemostatic competence and acidosis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, (2016) 24:145.
35. Shand et al: What is the impact of prehospital blood product administration for patients with catastrophic haemorrhage: an integrative review. *Injury*, 50 (2019) 226-234.
36. Shakur et al: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 376 (2010) 23-32.
37. Spahn et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*, 23: 98 (2019).
38. Roberts et al: The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*, 377 (2011) 1096-1101.
39. Huebner et al: Tranexamic acid use in prehospital uncontrolled hemorrhage. *Wilderness Environ Med*, 28 (2017) S50-S60.
40. Coccolini et al: Pre-hospital plasma in haemorrhagic shock management: current opinion and meta-analysis of randomized trials. *World J Emerg Surg*, (2019) 14:6.
41. Great North Air Ambulance (GNAA) and The Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Trust. Pre-hospital Blood on Board (BOB) and Golden Hour Box validation summary report.
42. Guyette et al: Prehospital blood product and crystalloid resuscitation in the severely injured patient: a secondary analysis of the Prehospital Air Medical Plasma trial. *Ann Surg*, (2019) Epub.
43. Rijnhout TWH et al: Is prehospital blood transfusion effective and safe in haemorrhagic trauma patients? A systematic review and meta-analysis. *Injury*, 50 (2019): 1017-1027.
44. Gayet-Ageron A et al: Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients. *Lancet*, 391 (2018): 125-32.
45. Knapp J et al., Prehospital blood product transfusion in mountain medicine rescue operations. *Air Medical Journal*, 37 (2018): 392-399.
46. https://www.ambulance.qld.gov.au/docs/clinical/cpp/Cpp_Blood%20warmer_MEQU.pdf
47. Woman trial collaborators: Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 389 (2017): 2105-16.
48. Balvers K et al: Hypothermia as a predictor for mortality in trauma patients at admittance to the intensive care unit. *J Emerg Trauma Shock*, 9 (2016): 97-102.
49. Ditzel RM et al: A review of transfusion – and trauma – induced hypocalcemia. Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *J Trauma Acute Care Surg*, (2019) pubblicato online Dicembre 2019.
50. Pusateri et al: Association of prehospital plasma transfusion with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes: a post hoc analysis of the PAMPer and COMBAT clinical trials. *JAMA* (2019) pubblicato online Dicembre 2019.
51. Codice di Deontologia Medica 18 Maggio 2014 (Consiglio Nazionale Ordine Medici Chirurghi e Odontoiatri).
52. REG 28 Attività di soccorso sanitario con elicottero in Regione Lombardia, Rev. 4 del 01/10/2020 (Agenzia Regionale Emergenza Urgenza).
53. Gianola et al: Accuracy of risk tools to predict critical bleeding in major trauma: A systematic review with meta-analysis *J Trauma Acute Care Surg*. (2022) Jun 1;92(6):1086-1096
54. Maegele et al., Early coagulopathy in multiple injury: An analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury, Int. J. Care Injured* (2007) 38, 298–304.
55. Botteri et al: Effectiveness of massive transfusion protocol activation in pre-hospital setting for major trauma. *Injury*, 53 (2022) 1581–1586.
56. Kleber et al: Requirement for a structured algorithm in cardiac arrest following major trauma: Epidemiology, management errors, and preventability of traumatic deaths in Berlin. *Resuscitation* 85 (2014) 405-410.
57. Lott et al: European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 161 (2021) 152-219.
58. Schroll et al: Accuracy of shock index versus ABC score to predict need for massive transfusion in trauma patients. *Injury, Int. J. Care Injured* 49 (2018) 15–19.
59. SWIFT trial, ISRCTN23657907 <https://doi.org/10.1186/ISRCTN23657907>