Gestione delle reazioni avverse

G. Cambié
AVIS Lombardia

Evento avverso

Reazione avversa (RA)

Conoscere e gestire le RA =

1. Prevedere
2. Prevenire
3. Riconoscere
4. Trattare
5. Notificare

1 - PREVEDERE

Incidenza globale di RA

Incidenza media RA:
1 ogni 159 donazioni (63 per 10 000)
RA severe:
4,4% = 1 ogni 3638 donazioni.

(ISTARE, 2006-2016)

Incidenza media RA:
1 ogni 339 donazioni (29 per 10 000)
RA severe:
9,9% = 1 ogni 3521 donazioni.

(Sistema trasfusionale italiano, 2016-2019)

	Definition
A. Local Symptoms	
A1 Blood outside vessel	
Haematoma (bruise)	Accumulation of blood in tissues
Arterial puncture	Puncture of brachial artery or brachial artery branch
Delayed bleeding	Rebleeding after initial bleeding has stopped
A2 Arm pain	
Nerve injury/irritation	Injury or irritation of a nerve
Duration < or > 12 months	
Other arm pain	Pain without characteristics of nerve irritation, large haematoma, or other possibly painful complications
A3 Localized infection/inflammation of vein or soft tissue	
Localized infection/inflammation	Inflammation along the course of a vein, which may progress to localized infection; there may be clotting
Optional split into 2 categories:	
Thrombophlebitis	Redness, swelling, tenderness extend along the vein
Cellulitis	Redness, swelling, tenderness not localized to the vein
A4 Other major blood vessel injury – must be medically diagnosed	
Deep Venous Thrombosis	Thrombosis of a deep vein in phlebotomy arm
Arteriovenous fistula	Acquired connection between vein and artery
Compartment syndrome	Increased intracompartment pressure leading to necrosis
Brachial artery pseudoaneurysm	Collection of blood outside an artery, contained by adventitia or the surrounding tissues alone

ISBT 2014
Goldman 2015, Land 2018, Townsend 2020

	Definition
B. Generalized symptoms – vasovagal reactions	
General feeling of discomfort and weakness with anxiety, dizziness and nausea, which may progress to loss of consciousness (faint)	
No loss of consciousness	The donor does not faint
Loss of consciousness	The donor faints for a period of time
>60 sec, and/or complications	
<60 sec, without complications	
With or without injury	Injury caused by falls or accidents
On or off collection site	Before or after donor has left donation site
C. Related to apheresis	
Citrate reactions	Neuromuscular hyperactivity related to reduced Ca^{2+}
Haemolysis	Damaged donor red cells, releasing haemoglobin
Air embolism	Air bubble introduced into the donor's circulation
Infiltration	Intravenous solute (saline solution) enters tissues
D. Allergic reactions	
Local	Red or irritated skin at the venipuncture site
Generalized (anaphylactic)	Anaphylactic reactions may begin soon after starting the procedure, progress rapidly to cardiac arrest
E. Other serious complications – must be medically diagnosed, imputability assessed	
F. Other	
Major cardiovascular event	MI , cardiac arrest, other acute cardiac symptoms, TIA , CVA , or death within 24 hours after donation

ISBT 2014
Goldman 2015, Land 2018, Townsend 2020

RA alla donazione
Classificazione e incidenza relativa

Frequency and incidence of rare reaction of definite, probable, possible imputability

2015–2017

	Frequency n (%)	Incidence rate per 100,000 donations (95% CI)	Incidence rate: 1 per × donations
Systemic			
Vasovagal reaction, loss of consciousness, with injury or occurring off-site	350 (72.9%)	1.53 (1.38–1.70)	65,285
Air embolism	7 (1.5%)	0.03 (0.01–0.06)	3,264,251
Acute cardiac symptoms (except myocardial infarction)	6 (1.3%)	0.03 (0.01–0.06)	3,808,293
Hemolysis	5 (1.0%)	0.02 (0.01–0.05)	4,569,951
Cerebrovascular accident	3 (0.6%)	0.01 (0.00–0.04)	7,616,585
Myocardial infarction	1 (0.2%)	0 (0.00–0.03)	22,849,755
Anaphylactic reaction	1 (0.2%)	0 (0.00–0.03)	22,849,755
Localized			
Cellulitis	71 (14.8%)	0.31 (0.25–0.39)	321,828
Deep venous thrombosis	21 (4.4%)	0.09 (0.06–0.14)	1,088,084
Nerve injury <12 months	4 (0.8%)	0.02 (0.01–0.05)	5,712,439
Compartment syndrome	3 (0.6%)	0.01 (0.00–0.04)	7,616,585
Nerve injury >12 months	3 (0.6%)	0.01 (0.00–0.04)	7,616,585
Brachial artery pseudoaneurysm	2 (0.4%)	0.01 (0.00–0.03)	11,424,878
Complex regional pain syndrome	2 (0.4%)	0.01 (0.00–0.03)	11,424,878
Thrombosis	1 (0.2%)	0 (0.00–0.03)	22,849,755

Young 2021

Incidence of UEs and technical Ues in plasmapheresis by category and donor status.

Technical UEs	
Blood counts out of limits	T-BC
Donor compliance	T-DC
Incomplete RBC return	T-RR
Lipemia	T-LP
Machine failure	T-MF
Operator error	T-OE
Disposable defective	T-SD
Repeat venipuncture[a]	T-RP[b]
Venous access	T-VA

Diekamp 2014

RA per tipologia e gravità (/10.000 donazioni)

RA	Totali /10.000	Severe %	Tipologia di donazione	
			WB*	Aferesi*
RVV totali: media (mediana)	46 (31)		34	15
RVV Immediata	44	3,7		
RVV Immediata con incidente	0,2	44		
RVV Ritardata	2	8,8		
RVV Ritardata con incidente	0,08	33		
Ematoma	11		4	42
Citrato	4	6,6		4
Altro (dolore al braccio)	2		1	4
Incidenza Totale: media (mediana)	63 (32)		39	65

* Mediana relativa alle sole nazioni che hanno fornito dati distinti per sangue intero (WB) e aferesi

Wiersum-Osselton 2020
(dati 2006-2016)

RA per tipologia e gravità (/10.000 donazioni)

RA	Totali	Per tipologia di donazione	
		WB	Aferesi
RVV Immediata Lieve	16	15	26-28
RVV Immediata Mod/Sev	4-5	4	7
RVV Ritardata Lieve	3	2	3
RVV Ritardata Mod/Sev	1	1	2
Ematoma	2	<1	9-11
Citrato Lieve	-	-	4
Citrato Mod-Sev	-	-	<1
Altro	2	1	2
Incidenza Totale	28-30	24	54-58

93%

70%

Catalano 2018, Piccinini CNS 2022
(dati 2016-2019)

2 - PREVENIRE

RA locali

ACCESSO VASCOLARE

FOSSA CUBITALE

- vena mediana
- vena cefalica
- vena basilica
- arteria brachiale
- tendine bicipite brachiale
- nervo radiale
- nervo mediano
- nervo cutaneo laterale dell'avambraccio

RA locali

Fattori predittivi

- esperienza dell’operatore
- prima donazione
- sito di venipuntura
- bassa pressione venosa

RA generalizzate cardiovascolari

Whole blood or Apheresis donation:

Blood volume loss

- Hypotension
- Vasovagal reactions (VVR)

RA generalizzate cardiovascolari

- Patients appear to progress through 4 phases: (1) early stabilization, (2) circulatory instability, (3) terminal hypotension, and (4) recovery.
- Although the order of phases is consistent, the time spent in each phase may vary.
- In teenagers and young adults, progressive hypotension during phases 2 and 3 can be driven by vasodilatation or falling cardiac output. The fall in cardiac output is secondary to a progressive decrease in stroke volume because blood is pooled in the splanchnic veins.
- In adults a fall in cardiac output is the dominant hypotensive mechanism because systemic vascular resistance always remains above baseline levels.

Jardine 2017

RA generalizzate cardiovascolari
Fattori predittivi

Phlebotomy type	Observable donor characteristics	Unobservable donor characteristics	Contextual factors
Whole blood	Young age First-time donors Female White donors Low BMI/weight Low estimated blood volume	Low blood pressure Elevated pulse Less sleep duration Greater time after eating Less caffeine intake History of VVR Greater anxiety Greater anticipated anxiety Greater fear of blood and injury Greater fear of blood draw Pain Anticipated pain Anticipated disgust Perceived blood loss	Spring season Less experienced phlebotomist Lower phlebotomist social skills Longer wait time Longer bleed time Witnessing a VVR
Apheresis	Young age First-time donors Female Low BMI Low estimated blood volume	Elevated pulse Less sleep duration Greater time after eating	

Thijsen 2017

Plasmaferesi	Multicomponent	Donazione di sangue intero
Durata 30 – 60 min.	Durata 20 – 70 min.	Durata 7 – 15 min.
Volume raccolta 600 – 700 ml	Volume max raccolta 700 ml	Volume raccolta 405 – 495 ml
Cambiamenti graduali del volume intravascolare	Cambiamenti graduali del volume intravascolare	Cambiamenti rapidi del volume intravascolare
Compensazione transcapillare (0,5 – 2 ml/min)	Compensazione transcapillare (0,5 – 2 ml/min.)	Compensazione transcapillare irrisoria
Possibile sostituzione del volume donato con liquidi e.v.	Possibile sostituzione del volume donato con liquidi e.v.	Non prevista sostituzione del volume donato
Infusione di soluzione anticoagulante	Infusione di soluzione anticoagulante	Nessuna infusione di anticoagulante
Cicli multipli	Cicli multipli	Singola fase di raccolta
Raccolta di solo plasma	Raccolta di eritrociti e/o piastrine e/o plasma	Raccolta di eritrociti, leucociti, piastrine e plasma
Eritrociti (quasi) completamente reinfusi	Reinfusione selettiva. Possibile riduzione di eritrociti e ferro	Riduzione del patrimonio di eritrociti e ferro

RA generalizzata cardiovascolare in corso di procedura aferetica

Inizio donazione

Ipotensione acuta severa*

45 ± 20 min
602 ± 240 ml plasma
≈ 1000 ml ECV

NaCl 0,9%
2 x 500 ml

Risoluzione
49 ±18 min

* Rischio maggiore in giovani, donne, prima o seconda donazione

Evers 2014

Reinfusione in corso di procedura aferetica

Inizio donazione

NaCl 0,9%
> 250 ml

NaCl 0,9%
< 250 ml

Evers 2014

Prevenzione RVV

- Strategie fisiologiche
  - Carico di liquidi pre-donazione
  - Movimenti muscolari volontari (AMT: Applied Muscle Tension)
  - Consumo di caffeina
- Strategie psicologiche
  - Distrazione audio-visiva
  - Personale esperto ed empatico (competenze tecniche e relazionali)
  - Focalizzare l'attenzione su elementi rassicuranti
  - Stimolare la razionalità, più che le emozioni

Thijsen 2017

Conseguenze delle RVV

- Nel 4-9% dei casi: lesioni da sincope e caduta (Bravo 2011, Narbey 2016)
- Frequente causa di autosospensione definitiva delle donazioni (fino al 75% dei casi) (Riga 2015, Burkhardt 2015)
- La rinuncia alle donazioni è più frequente:
  - nei donatori periodici (33% vs 20% dei donatori alla prima donazione) (France 2004)
  - negli uomini (OR 3.95, 95% CI 2.19-7.11 vs donne OR 1.78, 95% CI 1.35-2.35) (Veldhuizen 2012)
- L'essere testimoni della RVV di altri donatori correla con comparsa di sintomi di RVV nei donatori periodici e con minore tasso di ritorno nei due anni successivi per i donatori alla prima donazione (Ditto 2014)

Tossicità da citrato

Fattori predittivi

- Basso peso corporeo (volemia < 4 litri) e/o alto ematocrito
- Basso livello basale di Albumina, Mg, vitamina D
- Alcalosi da iperventilazione
- Tipo di soluzione anticoagulante (ACD-A)
- Aferesi a flusso intermittente
- Altri : sesso femminile, età

Prevenzione: schemi proposti

Dieta ricca di calcio

Ca citrato o carbonato 500+500 mg: il giorno prima e appena prima della donazione

Ca carbonato o citrato/fosfato 1000 mg + vit.D3: prima e durante la donazione (ogni 20')

Weinstein 2018

3 - RICONOSCERE

A.1 STRAVASO EMATICO	
A.1.1 EMATOMA	Accumulo extravasale di sangue nei tessuti
LIEVE: contusione, soffusione cromatica cutanea, gonfiore di dimensione inferiore a 5 cm, con risoluzione dopo trattamento topico con leggero fastidio localizzato, avvenuto durante la flebotomia. **MODERATO**: contusione, soffusione cromatica cutanea, gonfiore di dimensione inferiore a 5 cm, con risoluzione dopo trattamento topico con maggior disagio per lo svolgimento delle normali attività. **SEVERO**: contusione, soffusione cromatica cutanea, gonfiore di qualsiasi dimensione, ma non rispondente a trattamento topico, con raccolta ematica nei tessuti profondi che comporti la lesione/compressione di un'arteria, di un nervo, la necrosi tissutale o la sindrome compartimentale (vedi voce specifica). Necessità di trattamento e/o visita specialistica.	
A.1.2 PUNTURA ARTERIOSA	Puntura dell'arteria brachiale o di una delle sue branche. Può esitare in fistola artero-venosa (vedi voce specifica). A causa del flusso rapido del sangue, aumenta il rischio di un vasto ematoma e conseguentemente quello di una sintomatologia dolorosa maggiore. I segni per il sospetto sono: l'ago ed il tubo possono pulsare, il sangue fluisce rapidamente nel dispositivo di raccolta, il sangue raccolto nel dispositivo di raccolta appare di un colore rosso più chiaro.
MODERATO: sintomi o fastidi localizzati avvenuti durante la flebotomia con eventuale comparsa di un ematoma; i sintomi o fastidi possono persistere anche dopo la raccolta. Non necessita di visita specialistica. **SEVERO**: sintomi o fastidi localizzati avvenuti durante la flebotomia con comparsa di un ematoma; i sintomi o fastidi persistono anche dopo la raccolta e non rispondono a trattamento topico e sono associati a una raccolta ematica nei tessuti profondi che comporti la lesione/compressione di un'arteria, di un nervo, la necrosi tissutale o la sindrome compartimentale (vedi voce specifica). Necessità di trattamento e/o visita specialistica.	

CNS, Linee di indirizzo per il reporting di emovigilanza nel Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) - 2023

A.2 DOLORE AL BRACCIO (lesioni caratterizzate principalmente da dolore)	
A.2.1 LESIONE DI UN NERVO/IRRITAZIONE	Lesione, danno o irritazione di un nervo, colpito direttamente durante l'inserzione/estrazione dell'ago o indirettamente a causa della pressione esercitata da ematoma/infiammazione dei tessuti molli circostanti. Include i casi diagnosticati obiettivamente dal medico e i casi riportati sulla base di sintomi riferibili ad una lesione nervosa periferica.
LIEVE: dolore improvviso di tipo "scossa elettrica" nel sito della venipuntura e/o parestesie tipo formicolii, sensazione di bruciore che si irradiano alla mano, polso, spalla. Raramente può svilupparsi una sensazione di debolezza dell'arto **con** durata e risoluzione dei sintomi entro alcuni giorni. **MODERATO**: dolore improvviso di tipo "scossa elettrica" nel sito della venipuntura e/o parestesie tipo formicolii, sensazione di bruciore che si irradiano alla mano, polso, spalla. Sensazione di debolezza dell'arto **con** durata e risoluzione dei sintomi entro 6 mesi. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.** **SEVERO**: dolore improvviso di tipo "scossa elettrica" nel sito della venipuntura e/o parestesie tipo formicolii, sensazione di bruciore che si irradiano alla mano, polso, spalla. Sensazione di debolezza dell'arto **con** durata sintomi oltre 6 mesi **oppure** permanenti. Impotenza funzionale. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.**	
A.2.2 DOLORE AL BRACCIO CON LESIONE DI TENDINE	Dolore al braccio con lesione traumatica di un tendine durante la fase della donazione.
MODERATO: lesione parziale del tendine con forte dolore locale, non radiante, insorgenza immediata al momento della venipuntura. Necessità di trattamento e/o visita specialistica. Risoluzione completa entro 6 mesi. **SEVERO**: lesione parziale del tendine con forte dolore locale, non radiante, insorgenza immediata al momento della venipuntura. Necessità di trattamento e/o visita specialistica. Durata dei sintomi superiore a 6 mesi.	

CNS 2023

A.3 INFEZIONE/INFIAMMAZIONE LOCALE	
A.3.1 INFEZIONE LOCALE ***(incluse tromboflebite superficiale, cellulite e dermatite)***	Nella zona della flebotomia e lungo il decorso del vaso: sensazione di bruciore, tensione, dolenzia locale. Possibile evoluzione in un'infezione localizzata svariati giorni dopo la flebotomia. Include tromboflebite superficiale, cellulite e dermatite.
LIEVE: segni e sintomi localizzati con risoluzione dopo trattamento topico. **MODERATO**: comparsa nella zona della flebotomia e lungo il decorso del vaso di sensazione di bruciore, tensione, dolenzia locale; all'ispezione lungo il decorso del vaso riscontro di eritema ed edema; cute calda e dolente alla palpazione (tromboflebite); presente ipertermia corporea (sospetta batteriemia e/o cellulite) con necessità di trattamento antibiotico per via orale e necessità di visita specialistica. **SEVERO**: comparsa nella zona della flebotomia e lungo il decorso del vaso di sensazione di bruciore, tensione, dolenzia locale; all'ispezione lungo il decorso del vaso riscontro di eritema ed edema; cute calda e dolente alla palpazione; presente ipertermia corporea (sospetta batteriemia) con necessità di trattamento antibiotico ev, necessità di visita specialistica e/o ospedalizzazione.	

CNS 2023

A.4 ALTRE LESIONI MAGGIORI DEI VASI SANGUIGNI	
A.4.1 TROMBOSI VENOSA PROFONDA	Trombosi di una vena profonda nel braccio sottoposto a flebotomia (evento raro). Una trombosi venosa superficiale può progredire nelle vene del circolo profondo, ma può anche accadere senza sintomi e segni. Un fattore di rischio addizionale è rappresentato dall'uso di estro-progestinici.
SEVERO: edema e dolore dell'arto interessato. Può essere associato a sintomi di infiammazione e trombosi superficiali. La diagnosi deve essere sempre medica. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.**	
A.4.2 FISTOLA ARTERO-VENOSA	Connessione acquisita tra vena ed arteria in conseguenza della lacerazione/fissurazione conseguente alla venipuntura; tra la vena lacerata e l'arteria si forma una soluzione di continuità nell'immediato post-puntura o nella fase di cicatrizzazione. Può essere correlata alla puntura arteriosa.
SEVERO: massa pulsante con fremito palpabile e diffuso; l'area affetta può essere calda, mentre la parte distale dell'arto può essere fredda se c'è un significativo shunt artero-venoso. La parte distale della vena può essere dilatata e pulsante. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.**	
A.4.3 SINDROME COMPARTIMENTALE	Incremento della pressione intra-compartimentale che esita in necrosi muscolare e dei tessuti molli. Il sangue si può accumulare nell'area profonda del piano volare dell'avambraccio, facendo collabire i piccoli vasi con risultante necrosi dei muscoli e del tessuto nervoso. Può essere correlata a puntura arteriosa.
SEVERO: arto dolente, accentuazione del dolore col movimento, edema, parestesie e paralisi parziale. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.**	
A.4.4 PSEUDOANEURISMA ARTERIA BRACHIALE	Raccolta di sangue all'esterno di un'arteria, contenuto solo dall'avventizia e dai tessuti circostanti. Dopo una puntura traumatica di un'arteria, il sangue può spandersi fuori e accumularsi nello spazio circostante.
SEVERO: massa pulsante nell'arto. Può accompagnarsi a dolore e parestesie e può essere preceduto da un vasto ematoma. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.**	

B. COMPLICANZE CON SINTOMI GENERALIZZATI: REAZIONI VASOVAGALI	
B.1 REAZIONE VASOVAGALE DI TIPO IMMEDIATO	Sensazione generica di disagio psicofisico, debolezza (astenia), ansietà, vertigini, nausea; può progredire a **perdita di coscienza (PdC)**. È la più comune complicanza acuta correlata alla donazione. Sono importanti sia fattori fisiologici che psicologici. La reazione è scatenata dal sistema nervoso autonomo ed ulteriormente stimolata da fattori psicologici e dal volume di sangue rimosso (correlato all'entità del volume ematico totale del soggetto). La reazione può accadere prima della flebotomia (rara), durante o immediatamente dopo, quando il donatore si alza, nell'area ristoro, **dentro** la Struttura Trasfusionale.
LIEVE: solo sintomi soggettivi senza PdC. Usualmente sono presenti alcuni dei seguenti sintomi/segni: sensazione generica di disagio psicofisico, debolezza, ansietà, vertigini, nausea e/o vomito, brividi, sudorazione, pallore, iperventilazione, tachi-bradicardia. **Risoluzione spontanea dopo idratazione orale.** **MODERATO: segni oggettivi**, accompagnata da **PdC con o senza altri segni obiettivi** (ipotensione, incontinenza sfinterica, convulsioni). Si può avere, PdC<60'' o PdC≥60''. **Risoluzione dopo idratazione endovenosa.** **SEVERO**: come moderata, ma **sempre PdC≥60'' e altri segni obiettivi. Necessità di ulteriori accertamenti e trattamenti e/o ospedalizzazione.**	
B.1.1 REAZIONE VASOVAGALE DI TIPO IMMEDIATO CON COMPLICAZIONI	Sensazione generica di disagio psicofisico, debolezza (astenia), ansietà, vertigini, nausea, con o senza perdita di coscienza (PdC), **complicata da traumi (danno causato da caduta o incidente)**.
LIEVE: trauma di lieve entità con risoluzione spontanea (solo osservazione). **MODERATO**: trauma che richiede trattamento farmacologico o di piccola chirurgia ambulatoriale (ad esempio posizionamento di punti sutura). **SEVERO**: trauma che richiede trattamento farmacologico e/o chirurgico, con **necessità di visita specialistica e/o ospedalizzazione.**	
B.2 REAZIONI VASOVAGALI DI TIPO RITARDATO	La reazione accade dopo la donazione, **fuori** dalla struttura trasfusionale, anche dopo 12 h dalla flebotomia; può progredire a **perdita di coscienza (PdC)**; reazione potenzialmente grave perché accade **fuori** dalla Struttura Trasfusionale.
B.2.1 REAZIONI VASOVAGALI DI TIPO RITARDATO CON COMPLICAZIONI	La reazione accade dopo la donazione, **fuori** dalla struttura trasfusionale, anche dopo 12 h dalla flebotomia, con o senza perdita di coscienza (PdC), **complicata da traumi (danno causato da caduta o incidente)**.

C. COMPLICANZE CORRELATE ALL'AFERESI	
C.1 REAZIONE DA CITRATO	Tossicità da citrato che causa iperattività neuromuscolare per riduzione dei livelli ematici di calcio ionizzato. Può precedere/associarsi a reazione vasovagale senza PdC. Fattori di rischio: sesso femminile, età più avanzata, ridotto volume ematico totale.
LIEVE: parestesia isolata che interessa un solo distretto corporeo (ad es. intorpidimento e/o formicolii delle labbra e delle dita, sensazione di vibrazione, sapore metallico) con **risoluzione spontanea.** **MODERATO**: parestesie che interessano più distretti corporei. Intorpidimento e/o formicolii delle labbra e delle dita, sensazione di vibrazione, sapore metallico, brividi, tremori, sensazione di costrizione; tali sintomi possono precedere contratture muscolari, tachi-bradicardia, respiro corto. I sintomi si risolvono dopo somministrazione di calcio per via orale. **SEVERO**: come "moderato" ma i sintomi possono progredire a spasmi carpo-podalici e vomito con evoluzione verso reazioni generalizzate di contrazione muscolare (tetania), shock, polso irregolare ed arresto cardiaco. I sintomi non si risolvono dopo somministrazione di Calcio per via orale; necessità di ulteriore trattamento e/o visita specialistica.	
C.2 EMOLISI	Danno a carico delle emazie con fuoriuscita di emoglobina. Può essere causato da: valvole malfunzionanti, attorcigliamento dei tubi del kit, installazione scorretta del circuito o malfunzionamento tecnico del circuito extracorporeo oppure per uso di liquido di sostituzione incompatibile.
SEVERO: plasma di colore rosato o rosso, il sangue nelle linee o nel filtro può apparire scuro. Il donatore riferisce emissione di urine rosa/rosse dopo la donazione con febbre, brividi, dolore toracico e dorsale, sensazione di bruciore, ansia, ipotensione, emoglobinuria, emoglobinemia. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.**	
C.3 EMBOLIA GASSOSA	Bolle d'aria introdotte nel circolo ematico del donatore. L'aria può penetrare nelle linee del circuito per priming incompleto dovuto a malfunzionamento dell'apparecchio o difetto nel circuito di raccolta o per manipolazione scorretta dell'operatore. L'aria nel circolo polmonare può occludere le arterie polmonari e causare sintomi cardiopolmonari. L'aria può passare al circolo arterioso attraverso un difetto del setto interatriale e ridurre il flusso ematico al cervello.
SEVERO: suoni o sensazione di gorgoglio nel sito della venipuntura. Tosse, dispnea, apprensione, sudorazione, dolore toracico, confusione, tachicardia, ipotensione, nausea e vomito. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.**	

D. REAZIONI ALLERGICHE	
D.1 REAZIONE ALLERGICA LOCALE	Eritema/irritazione nel sito della venipuntura. Reazione causata da allergeni o irritanti contenuti nel disinfettante (iodio povidone o clorexidina) o usati nella manifattura dei dispositivi di prelievo, cerotti adesivi, lattice dei guanti, etc. La reazione può occorrere subito dopo, dopo ore oppure dopo giorni dalla donazione.
LIEVE: eritema/irritazione nel sito di contatto (venipuntura, area disinfettata o ricoperta da cerotto adesivo) **con risoluzione spontanea.** **MODERATO**: eritema/irritazione nel sito di contatto (venipuntura, area disinfettata o ricoperta da cerotto adesivo) **con risoluzione dopo trattamento topico.** **SEVERO**: eritema/irritazione nel sito di contatto (venipuntura, area disinfettata o ricoperta da cerotto adesivo). **Necessità di ulteriore trattamento e/o visita specialistica.**	
D.2 REAZIONE ALLERGICA DIFFUSA (ANAFILASSI)	La reazione di tipo anafilattico generalmente insorge appena iniziata la donazione e può progredire in modo rapido fino all'arresto cardiaco.
SEVERO: apprensione, ansia, vampate di calore, gonfiore labbra e/o lingua e/o occhi. Cianosi, tosse, sibili, dispnea, rigidità del torace, crampi, nausea, vomito, diarrea, tachicardia, ipotensione, confusione mentale. **Necessità di trattamento e/o visita specialistica.**	

CNS 2023

E. ALTRE COMPLICANZE SEVERE	
E.1 EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI ***SINTOMI CARDIACI ACUTI***	Include ***angina pectoris*** e ***aritmia cardiaca*** (ad esempio tachicardia sopraventricolare, fibrillazione atriale, etc.). Segnalare solo i casi con imputabilità certa, probabile o possibile insorti entro le 24 ore dopo la donazione.
E.1.1 INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO (IMA)	**Segnalare solo i casi con imputabilità certa, probabile o possibile insorti entro le 24 ore dopo la donazione.**
E.1.2 ARRESTO CARDIACO	**Segnalare solo i casi con imputabilità certa, probabile o possibile insorti entro le 24 ore dopo la donazione.**
E.1.3 INCIDENTI NEUROLOGICI ACUTI [ATTACCO ISCHEMICO TRANSITORIO (TIA), STROKE]	**Segnalare solo i casi con imputabilità certa, probabile o possibile insorti entro le 24 ore dopo la donazione.**
SEVERO: Necessità di trattamento e/o visita specialistica.	
E.1.4 MORTE	**Segnalare solo i casi con imputabilità certa, probabile o possibile entro le 24 ore dalla donazione.**
SEVERO	

CNS 2023

4 - TRATTARE

RA LOCALI

Ematoma da lesione venosa o puntura arteriosa
Se in fase iniziale: possibile re-venipuntura (se RA lieve-moderata).
Se in corso di procedura: interrompere e rimuovere l'ago

RICE (rest, ice, compression, elevation).
Compressione locale 10-60', medicazione compressiva/elastica, crioterapia, osservazione >60'

Farmaci topici (ad azione anti-infiammatoria, anti-edemigena, analgesica)

Nei casi lievi/moderati: guarigione di regola entro 14 giorni.
Dopo i primi giorni, in caso di mancato riassorbimento: riferimento a specialista

RA LOCALI

Lesione di un nervo

Monitoraggio (ev. terapia analgesica)
In caso di mancata risoluzione entro 24-48 ore, riferimento a specialista

Lesione di un tendine

Riferimento a specialista (ev. terapia analgesica)

Infezione locale

Nei casi circoscritti al sito di venipuntura: farmaci topici (ad azione anti-infiammatoria, antisettica)
In tutti gli altri casi: riferimento a specialista

TVP, fistola A-V, s. compartimentale, pseudoaneurisma a. brachiale

Riferimento a specialista (se sospetta s. compartimentale: ricovero urgente)

RA GENERALIZZATE

RVV lievi
Sorveglianza per un trattamento precoce
Tranquillizzare, ridurre l'ansia
Dimostrare attenzione!

Trendelenburg (minimo effetto su PA)
Tensione muscolare arti/addome (Hand grip, Arm tensing, Leg crossing

In genere non necessaria l'infusione di liquidi

RA GENERALIZZATE

RVV moderate/gravi

Se si manifesta durante la donazione: Intervenire rapidamente; interrompere la donazione e rimuovere l'ago

Se dopo la donazione:

Prevenire trauma cranico

Gestire manifestazioni correlate: es. mantenere libere le vie aeree, prevenire lesioni da convulsioni, favorire la ripresa di coscienza

Monitorare il donatore fino a sufficiente recupero emodinamico

Nei casi più gravi:

Infusione di liquidi

Atropina fl e.v. (0,3-1,0 mg)

BLS(D) (airway, breath, circulation, (defibrillation)) - ACLS

Riferimento a servizio emergenza-urgenza

RA GENERALIZZATE

Tossicità da citrato

Minore:
ridurre velocità di reinfusione
aumentare ratio sangue / AC

Moderata:
interruzione procedura, ago in situ
calcio per os (1000-1500 mg/die)

Severa:
interruzione procedura, ago in situ
calcio gluconato fl ev LENTA (1-2 boli da 500 mg = 5-10 ml)
In caso di tetania non responsiva: riferimento a specialista

5 - NOTIFICARE

Breakdown of vasovagal reactions (VVR) by severity and Country rates of vasovagal reactions (VVR): average over each country

Wiersum-Osselton 2020

Category-wise respondent percentage per severity grading, validation study 2019

Severity Grading Tool for Blood Donor Adverse Events

Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide

AVIS Sede Nazionale
ASSOCIAZIONE VOLONTARI ITALIANI SANGUE ODV

A User Brochure

Introduction:

The severity assignment tool is designed to be used with the Standard for Surveillance of Complications Related to Blood Donation published in 2014 by ISBT/AABB/IHN. Severity assignment can be hampered by subjectivity; this tool was created to enhance objective assignment of severity. The Severity assignment is patterned after an established clinical severity scale, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE1) v 5.0, which rates severity by Grades 1-5 with 1 through 5 being roughly associated with mild, moderate, severe, life-threatening and death. Definitions and general considerations for severity grading include:

Severity Grade	General factors to consider in assigning severity Donor Adverse Event (DAE) Severity Tool	(DAE) Examples
Grade 1	No Outside Medical Care (OMC) *AND* Short duration ≤ 2 weeks *AND* No limitation on Activities of Daily Living (ADL) *AND* Resolved with no or minimal intervention	Arterial puncture, pressure bandage applied, resolved without intervention or sequelae Vasovagal event that resolves with comfort care and/or oral hydration Citrate reaction resolved with oral calcium or reduction in infusion rate
Grade 2	OMC, no hospitalization *OR* Duration >2 weeks- ≤ 6 months *OR* Limitations on ADL for ≤2 weeks	Superficial thrombophlebitis resolved with oral antibiotics, no sequelae Vasovagal event that requires transport to ER for IV hydration Lacerations requiring sutures
Grade 3	Not life-threatening *AND any of the following* Hospitalization *OR* Duration >6 months *OR* Limitations on ADL >2 weeks *OR* Require surgery *OR* Other serious complications (Category E)	Arteriovenous fistula requiring surgical repair Fracture, dental injury, or concussion TIA and other cardiovascular events , which are not life-threatening
Grade 4*	Immediate medical intervention required to prevent death	LOC with fall and intracranial bleed Anaphylaxis requiring intubation or tracheostomy
Grade 5*	Death	Death

* Grade 4 and Grade 5 are not shown in the Grading Severity of Blood Donor Adverse Events Tool.

CTCAE v 5: Common Terminology for Adverse Events Version 5.0; published November 27, 2017; US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute

AABB Donor Hemovigilance Working Group

AVIS Regionale Lombardia
E.C.M. Educazione Continua in Medicina
Programma Nazionale per la Formazione degli operatori della Sanità

Instructions for Use

- Determine category of Donor Adverse Event (DAE) using ISBT/AABB/IHN Standard for Surveillance of Complications Related to Blood Donation, December 2014.
- For Grade 1, the reaction must satisfy all criteria listed
- Select the highest applicable grade of severity; for example, if a vasovagal reaction resulted in a fall and the donor was seen in the emergency room where she required sutures (Grade 2) to repair a laceration on her arm and was also diagnosed with a concussion (Grade 3), the final severity assignment would be **Grade 3**.
- Occasionally a donor may experience multiple adverse events. Assigning a severity grade in such cases requires judgement.
  - If the reactions are distinct, with more than one type DAE classification, assign each DAE a separate Severity Score based on the Grading Tool. (Example, citrate reaction that resolves with oral calcium **[Gr1]** plus a nerve injury that impacts ADL for more than 2 weeks **[Gr3]**).
  - If the DAEs are related or difficult to distinguish , then assign a single Severity Grade based on the highest applicable Severity Grade.
- Not all Grades are applicable for all DAE; for instance, all DAE involving major blood vessel injury, cardiac and cerebrovascular incidents are graded at least Grade 3 ; no option for Grade 1 or 2 is given. Likewise, DAEs involving arm pain are not life-threatening and are limited to Grades 1, 2 or 3.
- Grades 4 (Life-threatening) and 5 (Death) are very rare. **Neither Grade 4 nor Grade 5 is shown in the Severity Assessment Table/Tool**, and should only be selected when the final diagnosis is confirmed in consultation with appropriate medical personnel. (See definition of Life-threatening).
- Death due to a blood donation or if donation was a contributing factor should be reported to the competent authority as required by law.
- Imputability: This grading tool is developed to assist with assignment of severity. Imputability must be assessed separately for determination of the relationship of the donation to severe DAEs, as required for fatality reporting. Please refer to Standard for Surveillance of Complications Related to Blood Donation 2014 -- ISBT/AABB/IHN.

Working Definitions and Abbreviations for Use in Grading Reactions:

- ***Outside Medical Care (OMC):*** donor is evaluated and/or treated by Emergency Medical Response (EMR), Health Care Professional (HCP), urgent care, hospital emergency room (ER) without admission to the hospital. Please note that if EMR is called (an ambulance) and the donor is evaluated but not transported, then it is still considered OMC.
- ***Hospitalization:*** admission to the hospital; does NOT include being seen and discharged from urgent care or hospital emergency department.
- ***Life-threatening***: any adverse event that places the subject at ***immediate*** risk of death without intervention.
  - A DAE should be graded as life-threatening, ***Grade 4***, only if the situation required immediate action to prevent death. For instance, the following interventions would suggest a life-threatening DAE: intubation or tracheostomy for stridor, wheezing, bronchospasm or laryngeal edema (anaphylactic shock).
  - A situation that is ***potentially*** life-threatening should NOT be given a ***Grade 4***; ***Grade 4*** is reserved for only those DAE that actually required intervention to prevent death.
- ***Surgery***: Any procedure that required regional (spinal, block), inhalation or general anesthesia. The following are NOT considered surgery: simple sutures, staples, butterfly closure.
- ***Activities of Daily Living (ADL):*** Include everyday household chores, doing necessary business, shopping, going to work or school, or getting around for other purposes. ADL are impacted if the donor
  - Needs the help of other persons with bathing or showering, dressing, eating, getting in or out of bed or chairs, using the toilet, and getting around the home (Self-care ADL)
  - Cannot work, attend school or manage routine personal/family activities because of the Donor Adverse Event (Instrumental ADL).

Challenges for benchmarking: causes of differences in reported incidence of complications

Wiersum-Osselton 2020

True differences in rates	Differences in reporting
Donation process, for example	Applied definitions
Whole blood vs. apheresis	Protocol re what is captured
Volume collected	Staff awareness, knowledge, and time to report
Citrate concentration, use of replacement fluid, extracorporeal volume in apheresis	Are donors encouraged to report symptoms?
Care given, for example	Mechanisms (if any) re late complications
Adequate donor screening and information, phlebotomy skills, smooth process, explanation and attention given	Differences in application of definitions (even where definitions are the same)
Environment, recovery area, atmosphere and refreshments	Differences in severity assessment
Donor population and circumstances:	• Between centres within one organization
Male vs. female	• Between organizations within one country
1st donation vs. repeat, number of previous donations	• Between countriesAccessibility of data for monitoring
Age	
Estimated blood volume, haemoglobin levels	
Ambient temperature, etc.	

Severità di una RA (esempi)

- **Severa**
  - RA locali: TVP, fistola AV, s. compartimentale, pseudoaneurisma
  - RA sistemiche: sintomi oggettivi con necessità di trattamento e/o visita specialistica e/o ospedalizzazione e/o disabilità-incapacità o morte (es. RVV con sincope >60'' e necessità di trattamento, tetania, anafilassi, emolisi, embolia, eventi cardiovascolari o cerebrovascolari)
- **Moderata**
  - RA locali: sintomi di durata prolungata (es. danno neurologico persistente)
  - RA sistemiche: sintomi oggettivi (es. RVV con sincope e risoluzione spontanea, contratture muscolari)
- **Lieve**
  - RA locali: es. dolore in sede di venipuntura, ematoma < 5 cm, con minimo fastidio)
  - RA sistemiche: solo sintomi soggettivi (es. astenia in pre-sincope, parestesie di nuova insorgenza)

CNS, Linee di indirizzo per il reporting di emovigilanza nel Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) - 2023

Imputabilità di una RA alla donazione

- **Certa**: evidenza sicura, con prove inoppugnabili, oltre ogni ragionevole dubbio, dell'attribuzione alla donazione
- **Probabile**: prove chiaramente a favore
- **Possibile**: le prove non consentono di attribuire con certezza la RA alla donazione piuttosto che ad altre cause
- **Esclusa / Improbabile**: evidenza conclamata, con prove inoppugnabili, oltre ogni ragionevole dubbio, dell'attribuzione ad altre cause
- **Non valutabile**: mancanza di dati sufficienti per valutare l'imputabilità

CNS, Linee di indirizzo per il reporting di emovigilanza nel Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) - 2023

Obiettivi del reporting

Obiettivi	Azioni di reporting
Creazione di casistiche confrontabili, regionali, nazionali e internazionali	TUTTE le RA, anche quelle lievi
Monitoraggio della qualità e analisi del rischio per la gestione locale della struttura sede di raccolta	
Monitoraggio degli elementi di deviazione rispetto alla migliore pratica trasfusionale, per interventi, anche sistemici, di miglioramento e prevenzione	Incidenti gravi, errori, near-miss
Monitoraggio della qualità e sicurezza di prodotti e processi, per azioni di tutela della salute generale di donatori e pazienti da parte delle Autorità competenti, nazionali e sovranazionali	Incidenti gravi e RA gravi (Rapid Alert)

Grazie