



AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA
SAN GIOVANNI BATTISTA DI TORINO

La Trasfusione di Plasma nell'Individuo Adulto

**Linee Guida Aziendali
sulla Trasfusione di Plasma**

Novembre 2006

Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista
Corso Bramante 88/90 - 10126 Torino

Direttore Generale: Dott. Giuseppe Galanzino
Direttore Sanitario: Dott. Ottavio Davini
Direttore Amministrativo: Dott. Paolo Giunta

Redazione a cura del Gruppo Evidence Based Medicine

Progetto Grafico, Impaginazione e Stampa: Visual Data Snc - Torino

© La riproduzione, totale o parziale, di questa pubblicazione a scopo di lucro è vietata.

Copia del documento in formato PDF è disponibile sui siti:
www.molinette.piemonte.it/linee_guida
www.cpo.it/lineeguida

Componenti del gruppo di lavoro aziendale che ha elaborato il documento

Maria Carmen Azzolina	Direzione Sanitaria
Lodovica Bonino	Medicina Urgenza
Anna Maria Bordiga	Banca del Sangue
Antonio Caropreso	Laboratorio Analisi
Elisabetta Cerutti	Rianimazione 6
Giovannino Ciccone ^{°*}	Epidemiologia
Enzo Farina [°]	Chirurgia 7
Patrizia Gianferrari	Rianimazione 9
Alberto Jeantet	Nefrol. Dialisi e Trap.
Marco Lorenzi *	Banca del Sangue
Mario Lupo	Rianimazione 4
Antonio Ottobrelli	Gastroenterologia
Roberto Pagni	Laboratorio Analisi
Cristina Da Pont	Dietologia
Piercarla Schinco	Ematologia/Coagulazione I
Umberto Tagliaferri	Farmacia

[°] Componenti del Gruppo EBM

* Coordinatori del gruppo di lavoro

Revisori esterni:

PierLuigi Bertì	SIT Aosta
Giuseppe Longo	Policlinico di Modena

Ringraziamenti:

Si ringraziano tutti coloro che hanno fornito commenti alla versione preliminare della Linea Guida. Inoltre si ringraziano il dott. Luca Scaglione, per i consigli nella elaborazione delle Linee Guida, la dott.ssa Daniela Di Cuonzo e Daniela Pognant Viù, per lo studio sull'appropriatezza dell'uso del plasma in ospedale, e Marisa Fiordalise, per il supporto nella realizzazione grafica del documento.

Note per gli utilizzatori

Le Linee Guida “evidence based”, basandosi su una valutazione sistematica e critica della migliore letteratura medica disponibile e sul giudizio di panel multidisciplinari di esperti, offrono agli utilizzatori raccomandazioni utili a prendere decisioni appropriate, alla luce dei benefici e dei rischi associati alle diverse scelte. A differenza dei protocolli, non vincolano i sanitari ad un comportamento obbligato od al rispetto di una norma, tuttavia una applicazione critica delle Linee Guida dovrebbe ridurre la variabilità ingiustificata dei comportamenti, dissuadendo dalle pratiche di non provata efficacia o addirittura dannose, riducendo anche il rischio di contenziosi medico-legali.

Le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida sono formulate per gruppi di pazienti; la decisione di trasfondere o non trasfondere plasma nel singolo paziente deve essere presa dal medico combinando le conoscenze espresse dalle raccomandazioni di questa Linea Guida con il giudizio clinico e le specifiche caratteristiche del paziente. In quest’ottica il medico può doversi discostare dalle raccomandazioni fornite dalla Linea Guida, tuttavia, l’allontanarsi in modo significativo dalle raccomandazioni, dovrebbe essere documentato e motivato nella cartella clinica.

Legenda	
BCSH	British Council for Standards in Hematology
GdR	Grado di Raccomandazione
GdL	Gruppo di Lavoro
LdE	Livello di Evidenza
PFC	Plasma Fresco Congelato
PFC S/D	Plasma Fresco Congelato trattato con Solvente Detergente
PFCQ	Plasma Fresco Congelato Quarantenate
PS	Proteina S
PI	Inibitori della Plasmina
SI	Sangue Intero
EC	Emazie Concentrate
RCT	Trial Clinico Randomizzato
CID	Coagulazione Intravasale Disseminata
SEU	Sindrome Emolitica Uremica
PEX	Plasma Exchange
PLTS	Piastrine
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury
GVHD	Graft Versus Host Disease
vCJD	Variant Creutzfeldt Jakob Disease
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome

CAPITOLO

1	Introduzione	7
	1.1 Razionale	7
	1.2 Consumi ed impatto economico	7
	1.3 Obiettivi e destinatari della Linea Guida	8
2	Metodi	11
3	Tipi di plasma	15
	3.1 Plasma S/D	15
	3.2 Plasma quarantenate	16
	3.3 Confronto tra i tipi di plasma	17
4	Revisione della letteratura	19
	4.1 Limiti degli studi disponibili	19
	4.2 Rischi connessi alla trasfusione di plasma	20
	4.3 Sinossi delle Linee Guida	22
5	Raccomandazioni generali sulla trasfusione di plasma	23
	5.1 Scelta del prodotto da trasfondere	23
	5.2 Soglie per la trasfusione profilattica e/o terapeutica di plasma	23
	5.3 Dose da somministrare e velocità di infusione	25
	5.4 Monitoraggio dell'efficacia della trasfusione	25
	5.5 Test pretrasfusionali e compatibilità AB0 del plasma	26
	5.6 Conservazione delle unità di plasma scongelato	27
6	Raccomandazioni specifiche sulla trasfusione di plasma	29
	6.1 Trasfusioni massive	29
	6.2 Deficit di fattori singoli della coagulazione	30
	6.3 Deficit multipli di fattori della coagulazione	30
	6.4 Antidoto del Warfarin	32
	6.5 Microangiopatie trombotiche	32
7	Uso non giustificato del plasma	33
8	Bibliografia	35
	Allegati	39
	Alleg. 1 Flowchart 1: Profilassi per procedure invasive o interventi chirurgici	39
	Alleg. 2 Flowchart 2: Emorragia in atto	40
	Alleg. 3 Flowchart 3: Emorragia in atto e test coagulativi non alterati	41
	Alleg. 4 Modulo per la richiesta di plasma	43
	Appendice	45
	Confronto tra Linee Guida	45

I. Introduzione

I.1 Razionale

Il supporto trasfusionale con plasma fresco congelato continua a trovare una vasta applicazione in ambito ospedaliero, sia con finalità terapeutiche, sia profilattiche.

Il razionale della trasfusione di plasma risiede nella correzione di deficit coagulativi che producono, o fanno prevedere possano produrre, eventi emorragici clinicamente significativi.

Nonostante la trasfusione di plasma sia tradizionalmente accettata e praticata, non esistono ancora convincenti studi clinici che ne dimostrino in modo consistente l'efficacia. Per evitare possibili usi inappropriati del plasma l'ASO S. Giovanni Battista aveva elaborato nel 2001 delle Linee Guida contenenti un elenco di indicazioni, classificate per livello di appropriatezza.

Queste nuove Linee Guida si propongono di rafforzare e aggiornare le indicazioni contenute nella precedente edizione delle Linee Guida Aziendali del 2001 e di far evolvere la considerazione della trasfusione di plasma da procedura di routine di scarso impatto a procedura da applicare criticamente, sottolineando che è una procedura non esente da rischi e costosa, per la quale non esistono ancora convincenti studi clinici che ne dimostrino l'efficacia.

La sicurezza della trasfusione nei confronti della trasmissione di virus è, allo stato delle conoscenze attuali sulle malattie trasmissibili con la trasfusione, estremamente elevata ed è stata incrementata dall'adozione, in aggiunta ai test in sierologia, della ricerca con tecniche di amplificazione genica dei virus HCV, HIV ed HBV su tutte le unità di sangue.

Per ridurre ulteriormente i rischi infettivi connessi alla trasfusione di plasma nel 2004 è stata modificata dalla Regione Piemonte la tipologia di prodotti utilizzabili in ambito clinico. (Raccomandazione 02/2004 dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte che raccomanda: "le strutture trasfusionali della Regione assegnino per uso clinico solo unità di plasma sottoposte ad un livello di sicurezza attualmente disponibile come il plasma quarantenate o sottoposto a procedure di inattivazione virale").

Dal 1 gennaio 2006 nella Regione Piemonte è quindi obbligatorio adottare prodotti che soddisfino questo ulteriore livello di sicurezza relativo alla trasmissione di infezioni.

I prodotti idonei sono attualmente il plasma fresco congelato quarantenate, il plasma trattato con Solvente/Detergente ed il plasma trattato con Blu di Metilene.

Ciascun prodotto ha specifiche caratteristiche delle quali è necessario tener conto nella scelta e nel monitoraggio dell'efficacia e dell'eventuale insorgenza di eventi avversi, sia a breve che a lungo termine.

Alla trasfusione sono legati altri rischi, di natura immunologica e non, la cui incidenza è sicuramente più elevata della trasmissione di virus ed alcuni di questi sono associati specificamente alla trasfusione di plasma come, ad esempio, la TRALI (edema polmonare non cardiogeno), le reazioni allergiche ed anafilattiche (vedi tabella "Rischi della trasfusione di plasma" a pag. 21).

L'attuazione delle indicazioni regionali, naturalmente, non è a costo zero, sia in termini economici che di disponibilità del prodotto.

I.2 Consumi ed impatto economico

L'indice regionale di utilizzo di seguito considerato (litri di plasma trasfuso/10 unità di emazie trasfuse), idealmente uguale od inferiore a 0,6, anche se criticabile sotto molti aspetti, è in grado di fornire una prima descrizione delle variazioni nelle modalità di consumo. I dati riportati nella pagina seguente descrivono come ad una iniziale riduzione dell'uso di plasma dopo la diffusione delle precedenti Linee Guida, adottate nell'anno 2001, abbia fatto seguito una ripresa dell'uso del plasma anche se non ha raggiunto i livelli pre-Linee Guida.

I. INTRODUZIONE

Periodo	Anno	Litri di plasma trasfusi	Unità di emazie trasfuse	Indice regionale di utilizzo
Pre LG	2000	4.662	30.100	1,55
Adozione LG	2001	3.108	27.798	1,12
Post LG	2002	2.666	27.838	0,96
	2003	3.192	30.257	1,05
	2004	3.600	32.120	1,12
	2005	3.376	30.062	1,12

Il corrispettivo economico del consumo di plasma è di ordine diverso utilizzando plasma da separazione (prodotto più usato nel 2005) o plasma S/D (prodotto più usato a partire da gennaio 2006). A titolo di esempio la tabella seguente riporta i corrispettivi economici relativi al 2005 se si fosse utilizzato solo plasma S/D o solo plasma da separazione.

Consumo di plasma nel 2005 in litri	Valorizzazione in Euro utilizzando solo plasma da separazione	Valorizzazione in Euro utilizzando solo plasma S/D	Differenza in Euro (plasma S/D-plasma da separazione)
3.376	270.080	1.390.371	+ 1.120.191

Molte trasfusioni di plasma sono di pertinenza di aree dove si affrontano patologie complesse (ad esempio, ma non solo, cardiocirurgia, trapianti epatici). Non raramente, la trasfusione di plasma viene impiegata in modo non appropriato per la correzione di deficit di altra natura (ipoproteinemia, ipoalbuminemia).

Numerose segnalazioni da varie parti del mondo indicano che la maggior parte delle trasfusioni non necessarie è dovuta al plasma (1, 2).

Dati preliminari relativi alle trasfusioni di plasma praticate nel II semestre del 2004 presso l'Azienda San Giovanni Battista hanno evidenziato che questa situazione potrebbe essere presente anche nella nostra realtà. Infatti il 50 % degli episodi trasfusionali con plasma avverrebbe con test coagulativi di base (INR) nella norma e nel 50% di questi non vi sarebbe neanche sanguinamento. Questi dati sono stati ricavati da database ospedalieri, del Laboratorio di Coagulazione e della Banca del Sangue. Sono in corso verifiche per confermarne la validità.

In conclusione, al consueto bilancio costo/beneficio/rischio, per quanto riguarda la trasfusione di plasma, bisogna aggiungere che questa risorsa, di fatto, sarà sempre più limitata, non facilmente rinnovabile e con costi maggiori.

1.3 Obiettivi e destinatari della Linea Guida

1.3.1 Obiettivi

L'obiettivo primario di queste Linee Guida è di migliorare l'appropriatezza delle trasfusioni di plasma.

Gli obiettivi specifici sono:

- Ridurre l'utilizzo non giustificato del plasma
- Razionalizzare la scelta del tipo di plasma da impiegare
- Favorire una gestione più corretta della trasfusione di plasma
- Migliorare la qualità della documentazione clinica, esplicitando i motivi per i quali viene fatta (o non fatta) la trasfusione e documentando quanto trasfuso.

1.3.2 Destinatari della Linea Guida

Medici ed infermieri coinvolti nella gestione clinica dei pazienti afferenti alle S.C./S.C.U. dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino.

I.3.3 Pazienti cui è diretta la Linea Guida

Pazienti di Medicina e Chirurgia Generale e Specialistica, di Dermatologia e Unità di Terapia Intensiva dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino: Ospedale Molinette, San Giovanni Antica Sede, San Vito per i quali possa essere considerata una trasfusione di plasma.

2. Metodi

Metodo di lavoro

La metodologia impiegata per produrre queste Linee Guida ha seguito le indicazioni del “Manuale Metodologico per l’Elaborazione di Linee Guida Aziendali – Giugno 2003, prodotto dal Gruppo EBM di questa azienda (www.molinette.piemonte.it/lineeguida; www.cpo.it/lineeguida/lgmanualemetodologico.pdf).

In particolare si è scelto di riesaminare le Linee Guida aziendali precedentemente adottate, integrandole con altre Linee Guida internazionali, per aggiornare e completare il documento originale.

Si è limitata la ricerca di fonti primarie a quelle essenziali.

Costituzione di un gruppo multidisciplinare

Nel gruppo di lavoro aziendale che ha elaborato questa Linea Guida sono stati coinvolti specialisti con diverse competenze cliniche (trasfusionisti, ematologi, internisti, nefrologi, gastroenterologi, dietologi, chirurghi, rianimatori), epidemiologi, farmacisti e medici di Direzione Sanitaria.

Il gruppo di lavoro si è costituito nel mese di aprile del 2005 e si è riunito periodicamente per circa 15 mesi.

Ricerca della letteratura disponibile sull’argomento

Per la ricerca di Linee Guida sono stati consultati i siti delle seguenti istituzioni:

- **NICE** - National Institute of Clinical Excellence – Inghilterra;
- **SIGN** - Scottish Intercollegiate Guidelines Network – Scozia;
- **AHRQ** - Agency for Healthcare Research and Quality - Stati Uniti d’America;
- **ANAES** - Agence Nationale d’Accréditation et d’Evaluation en Santé – Francia;
- **HTA** - Health Technology Assessment Programme – Inghilterra;
- **CMA Infobase** – Clinical Practice Guidelines – Canada;
- **CTFPHG** - Canadian Task Force on Preventive Health Care – Canada;
- **MJA Clinical Guidelines** – Australia;
- **National Guidelines Clearinghouse** - Stati Uniti d’America;
- **NHLBI** - The National Heart, Lung, and Blood Institute at NIH - Stati Uniti d’America;
- **New Zeland Guidelines Group** - Nuova Zelanda;
- **PRODIGY** - NHS Dept of Health – Inghilterra;
- **PNLG** – Programma Nazionale Linee Guida – Italia. È stato inoltre ricercato
- **Medline** utilizzando la striscia di ricerca proposta dal GIMBE (<http://www.gimbe.org>).

Valutazione metodologica della letteratura

Le Linee Guida rilevanti sono state valutate sul piano della qualità metodologica da due dei componenti del gruppo di lavoro (ML e GC), utilizzando i criteri AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation).

Il gruppo di lavoro ha deciso per consenso di utilizzare le LG:

- **British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant.** Br J Haematol 2004 Jul; 126(1): 11-28.
- **Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSAPS) Transfusion of fresh coagulated plasma: products, indications. General methods and recommendations.** Transfus Clin Biol 2002 Nov-Dec; 9(5-6): 322-32.

Sono inoltre stati utilizzati i seguenti documenti

- Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried E, Bjarte G, Solheim BG et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002 Oct 31; 107 Suppl 1: S53-7. (53)
- American Society of anesthesiologist task force on blood component therapy. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-47. (54)
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006 Jul; 105(1): 198-208. (55)
- Cable R. et al. Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature 2002 consultata il 10 gennaio 2006 su: <http://www.redcrossblood.com/pgbtprint.pdf> (56)
- National Health and Medical Research Council and the Australasian Society of Blood Transfusion Clinical Practice Guidelines on The Use of Blood Components 2001 consultata il 10 gennaio 2006 su: http://www.nhmrc.gov.au/publications/_files/cp78.pdf (57)
- Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children *CMAJ* 1997; 156(11 suppl): S1. (58)
- Curciarello G. Azienda Sanitaria di Firenze Comitati per il Buon Uso del Sangue Linee Guida all'uso di plasma fresco congelato consultato il 20 giugno 2005 su: <http://www.asf.toscana.it/modules.php?op=modload&name=Sections&file=index&req=viewarticl e&artid=631> (59)

I documenti reperiti sono da considerarsi per la maggior parte degli argomenti affrontati un consenso di esperti per una generale carenza di buona letteratura.

Le principali Linee Guida sono riassunte nei loro punti principali nella tabella "Confronto tra Linee Guida" (appendice pag. 45).

Adattamento

Si è posta particolare attenzione per evitare che la contestualizzazione delle Linee Guida consultate compromettesse i contenuti scientifici delle raccomandazioni. Tuttavia alcune modifiche si sono rese necessarie per adattare il documento alla realtà organizzativa e gestionale locale. Le variazioni apportate sono state discusse all'interno del gruppo di lavoro e si è cercato il consenso.

Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro, una volta completata la stesura del testo, ha deciso di cambiare il sistema di grading rispetto a quello utilizzato nella Linea Guida usata come principale riferimento, prodotta dal British Committee for Standards in Haematology (2004), giudicato riduttivo perché teneva conto esclusivamente della qualità metodologica delle poche evidenze disponibili.

Il sistema di grading adottato per le Linee Guida aziendali è quello proposto dal manuale metodologico del PNLG. Secondo questo sistema, oltre alla valutazione della qualità e consistenza della letteratura esistente, nel definire la forza della raccomandazione (Grado) occorre tenere conto anche di altri fattori quali la trasferibilità dei risultati degli studi al contesto di applicazione della LG, dell'entità dei benefici e dei rischi connessi alla decisione, di aspetti organizzativi, sociali ed etici.

Nelle due tabelle successive si riportano gli schemi di classificazione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni, tratte dal manuale del PNLG.

LIVELLI DI PROVA

- I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
- VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida.

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

L'assegnazione del grado (da A ad E) è avvenuta in due fasi. Nella prima fase, due componenti del gruppo (ML e GC) hanno attribuito, ciascuno in modo indipendente, il grado ad ogni raccomandazione e successivamente hanno discusso i pochi giudizi discordanti per giungere ad una proposta condivisa. Nella seconda fase questa proposta di grading è stata inviata a ciascun componente del gruppo di lavoro con la richiesta di esprimere un consenso o di proporre eventuali modifiche. Sulla base delle risposte ricevute, che nella gran parte dei componenti esprimevano un'approvazione sul grading proposto, è stato raggiunto un consenso di tutto il gruppo.

Revisione

Una versione preliminare di questo documento è stata inviata nel mese di ottobre 2006 a tutti i responsabili di Unità Operative, con la richiesta di discuterne all'interno del reparto e di fornire commenti, critiche e suggerimenti utilizzando un apposito schema. Tutti i commenti pervenuti sono stati analizzati dal gruppo di lavoro e si ringrazia per il contributo fornito.

Il documento è stato infine revisionato da due esperti esterni al gruppo di lavoro.

Ufficializzazione

La presente Linea Guida è stata riconosciuta ufficialmente dalla Direzione Generale di questa Azienda Ospedaliera.

Diffusione e promozione

La Linea Guida è stata presentata e discussa in una riunione tenutasi nell'Aula Magna dell'ospedale in data 04/12/2006 e copia del documento è stata inviata a tutte le unità operative.

Per facilitare l'applicazione della Linea Guida sono stati inoltre predisposti:

- Un sunto tascabile delle raccomandazioni della Linea Guida
- Una flow-chart per la trasfusione di plasma per profilassi in caso di procedure invasive o interventi chirurgici ed una flow-chart per la trasfusione di plasma in caso di emorragia
- Un nuovo modulo di richiesta del plasma che riporta in sintesi le indicazioni considerate appropriate.

Per migliorare l'applicazione della Linea Guida si consiglia di individuare all'interno di ciascuna Unità Operativa alcune figure di riferimento che si occupino di facilitare l'utilizzo delle LG.

Il gruppo di lavoro che ha elaborato il documento è anche disponibile a partecipare presso i singoli Dipartimenti/UU.OO. a riunioni di discussione e di approfondimento e a valutare eventuali difficoltà pratiche di attuazione delle raccomandazioni.

Valutazione di impatto della Linea Guida

La valutazione delle modificazioni indotte dalla Linea Guida sull'uso della trasfusione di plasma rappresenta un elemento essenziale del progetto.

La valutazione sarà orientata a misurare:

- variazioni dell'indice regionale di utilizzo della trasfusione di plasma (0,6L di plasma ogni 10 unità di EC trasfuse)
- modificazioni dell'uso di risorse: % di pazienti che trasfondono plasma e che rispondono alle indicazioni della Linea Guida;

La verifica dell'applicazione della LG sarà condotta utilizzando:

- i dati disponibili attraverso i sistemi informatizzati della BdS del laboratorio analisi, e dei DRG registrati
- la revisione di campioni di cartelle cliniche di pazienti per i quali sono state richieste unità di plasma.

Mentre un basso livello di appropriatezza delle trasfusioni di plasma è stato documentato in diversi paesi, sono poche le dimostrazioni di efficacia di interventi correttivi. I risultati di questi studi sono comunque piuttosto buoni, suggerendo che attraverso interventi mirati è possibile ridurre sensibilmente la quota di trasfusioni inappropriate.

Studi relativi all'appropriatezza della trasfusione di PFC percentuali iniziali e dopo interventi correttivi

		% di trasfusioni di PFC non congrue				% di trasfusioni di PFC non congrue	
paese	anno	iniziali	dopo intervento	paese	anno	iniziali	dopo intervento
Canada	1989	ignota	10	USA	1986	57	
USA	1992	25		India	2004	60	34
Australia	1995	31		Inghilterra	1991	60	
Australia	1997	31	15	Inghilterra	2000	66	
USA	1985	36		Belgio	1994	67	
Australia	2003	37	21	Hong Kong	1996	71	13
USA	1988	43		India	2005	71	
Australia	2001	43		Singapore	2003	73	
Canada	2002	45		Venezuela	1999	74	
USA	1981	48		Messico	1999	80	
USA	1990	52	22	Israele	1989	83	

adattato da: Holland et al (2)

3. Tipi di plasma

Fino al 31 dicembre 2005 erano forniti dalla Banca del Sangue tre tipi di prodotti:

1. Plasma Fresco Congelato da Singola Unità (prodotto per separazione da una unità di sangue intero)
2. Plasma Fresco Congelato da aferesi
3. Plasma trattato con S/D (nome commerciale: Octaplas)

Dal 1 gennaio 2006 non può più essere utilizzato plasma senza ulteriori gradi di sicurezza virale; sono disponibili tre prodotti:

1. Plasma trattato con S/D (nome commerciale: Octaplas/Plasmasafe) confezionato in unità da 200 ml
2. Plasma fresco congelato quarantenate identico al precedente plasma fresco congelato, ma sottoposto a quarantena e utilizzato dopo ripetizione dei test infettivologici sul donatore a distanza di almeno 60 giorni dalla donazione. Il plasma fresco congelato quarantenate è disponibile come:
 - a. Plasma fresco congelato quarantenate da Aferesi confezionato in unità da 500 ml
 - b. Plasma fresco congelato quarantenate da singola unità (prodotto per separazione da una unità di sangue intero) confezionato in unità da 250 ml
3. Un ulteriore prodotto, il plasma trattato con Blu di Metilene (3), soddisfa quanto richiesto dalla Regione Piemonte, ma non è attualmente disponibile presso la Banca del Sangue.

3.1 Plasma trattato con solvente/detergente (plasma S/D) disponibile presso BdS con nome commerciale Plasmasafe od Octaplas

Definizione, caratteristiche e limiti metodica

Il trattamento con S/D (4) prevede lo scongelamento delle singole unità che sono quindi sottoposte a filtrazione per rimuovere elementi e frammenti cellulari, la successiva costituzione di pool ed il trattamento con Tri(n-butyl)fosfato (TNBP) e Triton X-100. Successivamente il solvente ed il detergente sono rimossi con estrazione con olio, cromatografia idrofobica e filtrazione sterile. La dimensione dei pool varia per i diversi produttori. La tecnologia Octaplas/Plasmasafe (Europa) prevede pool di 380 litri, quella VITEX (USA) prevede pool molto più grossi, di 1.500 litri, mentre in Francia sono usati pool di 40 litri. I diversi procedimenti industriali danno luogo a prodotti con caratteristiche simili, ma non identiche.

La metodica è efficace (riduzione 4-6 log) nei riguardi dei virus dotati di envelope (fra i quali HCV, HBV, HIV, WNV), ma non verso quelli non dotati di envelope. I lotti prodotti in Europa sono testati per la contaminazione con HAV e Parvovirus B19. La metodica non è attiva verso i prioni.

La metodica provoca una riduzione dei fattori (riduzione fino al 28% del FVIII) e degli inibitori della coagulazione, rilevante in particolar modo per quanto riguarda Proteina S, Inibitori della plasmina e α I antitripsina.

La proteina clivante il VWF è presente in dosi fisiologiche. I multimeri ad alto peso (HMW) del VWF sono ridotti.

Il contenuto dei fattori della coagulazione è costante nei diversi lotti e non c'è variabilità tra le singole unità.

La produzione in pool è potenzialmente in grado di ridurre la concentrazione di eventuali allergeni e di eventuali anticorpi, inclusi quelli antileucocitari, presenti in singole donazioni e ridurre la frequenza e/o gravità di reazioni allergiche e di TRALI.

Lavori recenti hanno dimostrato l'assenza di anticorpi anti HLA I e II (5) e di anticorpi anti HLA I e II e anti granulocitari in lotti di plasma trattato con S/D (6) e in effetti nessuna segnalazione da sistemi di emovigilanza ha associato questo prodotto alla TRALI.

La produzione in pool è potenzialmente in grado di infettare più riceventi se singole donazioni sono contaminate da agenti non inattivabili (prioni, virus non dotati di envelope).

Indicazioni

Le indicazioni del plasma S/D sono le stesse del plasma fresco congelato (4, 7, 8, 9, 10). Le modalità di somministrazione riportate sulla scheda tecnica del prodotto consigliano di trasfondere lo stesso entro 8 ore dallo scongelamento.

Controindicazioni

Le controindicazioni sono le stesse del plasma fresco congelato. (11-14)

L'uso del plasma S/D (metodica americana) è stato controindicato dalla FDA nei casi di trapianto epatico e nei pazienti coagulopatici con malattia epatica severa.

Tali limitazioni non sono previste da Agenzie Sanitarie o Enti Regolatori Europei.

Il plasma S/D non è indicato per la correzione dell'iperfibrinolisi causata da deficit dell'inibitori della plasmina.

Il plasma S/D disponibile presso la Banca del Sangue è prodotto con la metodica europea, ma quando sia necessario trasfonderne grandi quantità (trapianti epatici, regimi di plasma-exchange intensivi), va usato tenendo presente quanto sopra riportato e con un monitoraggio mirato dell'equilibrio coagulativo (vedi effetti indesiderati).

Dosi

La posologia è la stessa del plasma fresco congelato (10-20 ml/Kg).

Effetti indesiderati

Oltre agli effetti descritti per il plasma fresco congelato, sono stati descritti casi di emorragia e/o trombosi venose profonde in soggetti epatopatici in corso di trapianto epatico e affetti da microangiopatia trombotica sottoposti a plasma-exchange.

Questi effetti sono stati attribuiti alla carenza di inibitori della coagulazione (Proteina S, inibitori della plasmina e α 1 antitripsina). La riduzione di tali fattori è minore con la metodica europea, ma sono stati sporadicamente segnalati anche in casistiche che utilizzavano il plasma S/D europeo (15-17).

3.2 Plasma quarantenateo

Definizione:

È un plasma ottenuto dal frazionamento di sangue intero o da aferesi che viene validato solo in occasione di successive conferme della negatività dei tests di screening virologici del donatore in questione. (18)

È un metodo in grado di ridurre il rischio residuo di infezione virale ed aumentare così la sicurezza trasfusionale.

L'unità di plasma rapidamente congelato entro 6 ore dalla donazione deve essere conservata a temperatura idonea -30° per un periodo sufficiente a coprire l'eventuale sieroconversione (periodo finestra) dei virus testati.

Caratteristiche:

Sono quelle del plasma fresco congelato.

Efficacia:

non sembrano esserci differenze sostanziali tra plasma quarantenato, plasma S/D (le Linee Guida dell'Agence Francese de securit  sanitaire non operano alcuna distinzione).

Sicurezza infettivologica:

La quarantena sembra ridurre il rischio residuo di trasmettere HIV, HCV e HBV di un fattore 10. (Altre infezioni virali quali quelle da sottotipi HIV e HCV e virus emergenti non possono essere prevenute da tale procedura).

Qualit :

La quarantena non modifica la qualit  del plasma in quanto, se correttamente conservato, il plasma mantiene tutti i fattori della coagulazione e gli inibitori a concentrazioni fisiologiche. Riguardo agli standard di qualit  il numero di cellule residue   variabile, sia per il plasma da separazione sia per quello da aferesi, e l'attivit  dei fattori della coagulazione e degli inibitori dipende anche dai valori di partenza del donatore.

Limiti

La quarantena non elimina completamente il rischio di infezioni virali, ma ha il vantaggio di non avere effetti indesiderati sulla qualit  del plasma.

La quarantena aveva sicuramente maggiore importanza quando i test di validazione erano solo sierologici e ha parzialmente perso interesse dal momento in cui   stata introdotta la NAT (per evidente riduzione del periodo finestra). Attualmente, nell'era dei test in biologia molecolare, la quarantena potrebbe richiedere tempi pi  ridotti di stoccaggio.

Presuppone inoltre una complessa organizzazione per quanto riguarda la logistica, la disponibilit  di spazi adeguati per l'immagazzinamento e l'informatica.

3.3 Confronto tra i tipi di plasma

Tipo di plasma	Vantaggi	Svantaggi
Plasma S/D unit� da 200 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Inattivazione virus capsulati • Prodotto standard • Rimozione leucociti e frammenti di leucociti • Riduzione degli HMW vWF • Diluizione di anticorpi (anti HLA) • Minor rischio di TRALI • Milioni di unit� trasfuse 	<ul style="list-style-type: none"> • deriva da pool di donazioni • Carenza antitripsina, inibitori plasmina, proteina S • non inattiva virus non capsulati • non inattiva i prioni
PFC quarantenato Unit� da 500 ml (identico all'attuale Plasma da aferesi)	<ul style="list-style-type: none"> • Prodotto ampiamente sperimentato con indicazioni e rischi definiti • Margine terapeutico efficace • Non necessit� di tecnologie aggiuntive rispetto al presente • La quarantena sembra ridurre il rischio residuo di trasmettere HIV, HCV e HBV 	<ul style="list-style-type: none"> • rischio infettivo basso, ma presente • prodotto disponibile in quantit� estremamente limitata • prodotto non standard • nessuna garanzia per virus emergenti • nessuna garanzia per virus noti mutanti od infezioni croniche non rilevabili con i test attualmente in uso
Unit� da 250 ml (identico all'attuale Plasma fresco da singola unit�)		<ul style="list-style-type: none"> • rischi immunoematologici da anticorpi non ABO non modificati (ad esempio quello di TRALI)

3. TIPI DI PLASMA

Tipo di plasma	Vantaggi	Svantaggi
Plasma MB (attualmente non disponibile c/o ASO S. Giovanni Battista) unità da 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Fattibile nei singoli centri• Su singole unità• Inattivazione parziale dei virus non capsulati• Possibile rimozione di leucociti• Milioni di unità trasfuse	<ul style="list-style-type: none">• prodotto non standard• perdita sensibile di alcuni fattori metodica di preparazione lunga e complessa• non inattiva i prioni

4. Revisione della letteratura

4.1 Limiti degli studi disponibili

Contemporaneamente alla pubblicazione delle Linee Guida inglesi è stata pubblicata, ad opera dello stesso gruppo di lavoro, una rassegna sistematica dei trial clinici randomizzati riguardanti il plasma (10).

Questa rassegna ha identificato gli studi secondo aree omogenee a quelle individuate dalle Linee Guida del BCSH (malattie epatiche, chirurgia vascolare e cardiaca, antidoto del Warfarin, CID e trasfusioni massive, PTT e Sindrome Emolitico Uremica, neonatologia, altre indicazioni).

Le conclusioni sulla qualità degli studi esaminati dalla rassegna sistematica possono essere riassunte così:

- nessuno studio ha tenuto adeguatamente conto dei possibili effetti sfavorevoli della trasfusione di plasma
- per la maggior parte delle situazioni cliniche l'uso di plasma è scarsamente supportato da evidenze derivanti da RCT
- la mancanza di queste prove di per sé non significa necessariamente che l'intervento sia inefficace
- le evidenze più forti sembrano indicare che, in una vasta gamma di situazioni, l'uso profilattico di plasma non è significativamente o consistentemente efficace
- gli studi sul plasma modificato (con S/D o Blu di Metilene) paragonano i nuovi prodotti al prodotto standard, ma non affrontano la questione dell'efficacia di quest'ultimo

Gli studi futuri dovranno tenere in conto non solo l'efficacia dell'intervento stesso, ma, specie nell'ambito della profilassi, gli effetti avversi della trasfusione di plasma che possono invalidare i benefici previsti.

Tabella: rassegna sistematica dei trial sulla trasfusione di plasma

Area	n° trial	n° pazienti	Trattamenti confrontati	Conclusioni
epatopatie	1	20	Plasma vs no plasma	nessuna differenza per morbilità e mortalità da emorragia
epatopatie	3	73	Plasma vs plasma inattivato	nessuna differenza in eventi emorragici o trasfusioni
epatopatie	1	20	Plasma vs Complesso protrombinico	nessuna differenza in eventi emorragici o trasfusioni
epatopatie	1	34	Sangue Intero vs Emazie Concentrate vs Emazie Concentrate +Plasma	nessuna differenza in eventi emorragici o trasfusioni
chirurgia cardiaca e vascolare	5	134	Plasma vs no plasma	un piccolo studio (n pazienti = 15) suggerisce un possibile beneficio per il plasma, nessuna differenza significativa nelle perdite ematiche negli altri
chirurgia cardiaca e vascolare	5	310	Plasma vs colloidali	nessuna differenza significativa nelle perdite ematiche

segue

4. REVISIONE DELLA LETTERATURA

Area	n° trial	n° pazienti	Trattamenti confrontati	Conclusioni
chirurgia cardiaca e vascolare	2	28	Plasma vs plasma inattivato	nessuna differenza significativa nelle perdite ematiche
chirurgia cardiaca e vascolare	1	20	Plasma vs Emazie Concentrate	nessuna differenza significativa nelle perdite ematiche
Warfarin	1	21	Plasma vs fattori	nessuna differenza in esiti neurologici
Warfarin	2	44	Plasma vs plasma inattivato	nessuna differenza in esiti clinici o di laboratorio
CID e trasfusioni massive	1	33 (neonati)	SI vs plasma+PLTS vs controllo	nessuna differenza in test coagulazione o sopravvivenza
CID e trasfusioni massive	1	35	Plasma vs Plasma inattivato	nessuna differenza per vari markers di attivazione della coagulazione
CID e trasfusioni massive	1	41	Plasma vs PLTS (Plasma)	nessuna differenza clinicamente rilevabile per emorragia
Porpora Trombotica Trombocitopenica/SEU	2	111	infusione plasma vs no plasma (SEU)	nessuna differenza in mortalità od esiti renali a lungo termine
Porpora Trombotica Trombocitopenica/SEU	1	102	infusione plasma vs PEX con plasma	incremento significativo di risposta e sopravvivenza con PEX
Porpora Trombotica Trombocitopenica/SEU	1	38	infusione plasma vs PEX con plasma	incremento di risposta e sopravvivenza con PEX
Porpora Trombotica Trombocitopenica/SEU	1	35	Plasma vs criosurnatante (PEX)	in corso
Porpora Trombotica Trombocitopenica/SEU	1	52	Plasma vs criosurnatante (PEX)	in corso, non differenze significative
Porpora Trombotica Trombocitopenica/SEU	1	26	Plasma vs plasma inattivato (PEX)	non differenze significative

adattata da: Stanworth 2004 (10)

4.2 Rischi connessi alla trasfusione di plasma

La sicurezza nei confronti della trasmissione attraverso il sangue di infezioni virali note con la implementazione di test di screening sempre più sensibili attualmente è ottima.

Non sono invece diminuiti i fattori di rischio della trasfusione imputabili ad altri meccanismi.

Per quanto riguarda il plasma questi riguardano reazioni allergiche ed anafilattiche e l'emolisi da incompatibilità AB0, ma i sistemi di emovigilanza stanno riconoscendo sempre più frequentemente ulteriori effetti avversi e tra questi è emersa in particolare la TRALI. (19-20)

La TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) è una reazione trasfusionale grave, potenzialmente fatale, dovuta il più delle volte ad anticorpi antileucocitari del donatore. Questi anticorpi sono riscontrabili con maggior frequenza in donne pluripare. Non esistono al momento test di screening applicabili per ridurre il problema.

4. REVISIONE DELLA LETTERATURA

I casi di TRALI riconosciuti dal sistema di emovigilanza francese sono raddoppiati dal 2002 al 2003. Nelle raccomandazioni del report 2003 dello SHOT (21) (Serious Hazard of Transfusion, il sistema di emovigilanza inglese) si afferma:

- 1) ogni sforzo deve essere fatto per evitare le trasfusioni non necessarie di prodotti contenenti plasma (in specie plasma e piastrine).
- 2) il plasma dovrebbe essere usato solo quando clinicamente indicato secondo le Linee Guida inglesi (BCSH).

Il sistema sanitario inglese ha valutato come grave il problema della TRALI ed ha deciso di non utilizzare per uso clinico il plasma di donatori di sesso femminile. Questa strategia è stata resa possibile considerando gli attuali consumi di plasma del sistema sanitario inglese e sperando in una ulteriore riduzione delle trasfusioni di plasma in seguito alle rinnovate LG sulla trasfusione di plasma.

Anche la Regione Piemonte ha dato un'indicazione in tal senso, tuttavia, visti gli attuali elevati consumi, appare di impossibile applicazione nella realtà di questa Azienda.

Nella tabella che segue sono riportate le stime di rischio per i principali eventi avversi da trasfusione di plasma ed i dati registrati sui casi effettivamente rilevati dai sistemi di emovigilanza in alcuni paesi.

Frequenza stimata degli eventi avversi legati alla trasfusione di plasma	
Complicazione	Frequenza
Reazioni orticarioidi	1/100-300 unità
Anafilassi	1/20.000-50.000 unità
TRALI	Dati in rapida evoluzione (1/5.000-30.000 con il plasma)
Sovraccarico circolatorio	0,5-1% dei pazienti trasfusi
Incompatibilità plasma/emazie ricevente	1/10-20.000 per AB0; rara per altri sistemi anticorpo/antigene eritrocitario
Ipotermia, ipocalcemia, disturbi equilibrio acido-base, tossicità da citrato	Rara fino a trasfusioni pari a 1,5 volte il volume ematico
Reazione febbrile non emolitica	Non tipica del plasma. Febbre e brividi sono anche sintomi di reazioni ad altri emocomponenti
Sepsi	Rara con il plasma
Piastrinopenia per anticorpi anti-HLA o anti antigeni specifici delle piastrine	Infrequente, ma segnalata
GVHD associata alla trasfusione	Improbabile con il plasma
Porpora posttrasfusionale	Improbabile con il plasma
Alloimmunizzazione antieritrocitaria	Improbabile con il plasma
HIV	1/450.000-2.000.000 unità
HCV	1/200.000-1.000.000 unità
HBV	1/30.000-250.000 unità
vCJD	Probabilmente estremamente rara

Adattamento da: (22) Goodnough 1999, (23) Regan 2002

Frequenza degli eventi avversi legati alla trasfusione di plasma effettivamente rilevati dai sistemi di emovigilanza francesi, danesi e del Quebec ricalcolati per 10.000 unità trasfuse

Sovraccarico di volume	2,06
TRALI	0,18
Porpora post trasfusionale	0,04
Trasmissione di virus	0
Anafilassi severa con deficit di IgA	0
GVHD associata alla trasfusione	0
Reazioni allergiche minori	16,2
Reazioni febbrili non emolitiche	5,3
Incompatibilità immunologica	2,9
Trasfusione dell'emocomponente sbagliato	0,84
Non specificato	1,3
Altro	0,90

Adattamento da: (24) Norda 2006

4.3 Sinossi delle Linee Guida

Sono state esaminate otto Linee Guida pubblicate tra il 1996 ed il 2006.

Tutte le Linee Guida erano di ambito generale, tranne una (American Society of Anesthesiologists 1996 e 2006) di ambito chirurgico ed ostetrico.

Le Linee Guida sono basate sull'analisi della letteratura rilevante e su consenso di esperti.

Tuttavia la qualità dei trial clinici randomizzati sull'argomento non ha consentito di produrre raccomandazioni basate prevalentemente su robuste evidenze sperimentali.

Nelle raccomandazioni generali e su specifiche situazioni cliniche vi è tuttavia una sostanziale omogeneità e concordanza delle Linee Guida consultate.

La valutazione delle indicazioni alla trasfusione di plasma e della sua efficacia è affrontata in modo specifico da due delle Linee Guida esaminate.

Le Linee Guida inglesi e francesi prendono in esame l'eventuale ruolo dei test al letto del paziente per guidare la terapia con emocomponenti nelle situazioni più complesse.

Le Linee Guida francesi ritengono obbligatorio il monitoraggio dell'efficacia dell'intervento prescrivendo l'esecuzione dei test di coagulazione post trasfusione.

Una tabella sinottica che confronta le raccomandazioni tratte da queste Linee Guida è riportata in appendice.

5. Raccomandazioni generali sulla trasfusione di plasma

5.1 Scelta del prodotto da trasfondere

Sono disponibili alcuni trial controllati randomizzati che comparano il plasma al plasma S/D (10). Questi studi non dimostrano l'efficacia della trasfusione, ma sono mirati a valutare differenze tra i due prodotti nella capacità emostatica e nella comparsa di effetti indesiderati.

La capacità emostatica e l'effetto clinico dei due prodotti non hanno fatto registrare differenze. Non sono state rilevate differenze nella comparsa di effetti collaterali tra i due prodotti, anche perchè la frequenza degli effetti collaterali del plasma genericamente inteso è sufficientemente bassa, tanto che eventuali differenze potrebbero essere documentate solo con studi di dimensioni notevolmente superiori.

Alcuni studi riportano una minor concentrazione di PS e PI con l'uso di plasma S/D ed in una delle Linee Guida considerate (GB) viene ricordato che il plasma S/D in situazioni cliniche specifiche (Plasma exchange ripetuti per microangiopatia trombotica, trapianto epatico, gravi epatopatie) possa essere coinvolto nella patogenesi di fenomeni tromboembolici (15 -16) e potrebbe essere opportuno non usarlo.

Il plasma trattato con S/D non risulta essere coinvolto in casi di TRALI, neanche nelle situazioni in cui il rischio è più elevato (cardiochirurgia, infezioni, oncoematologia, SIRS).

Non essendo possibile generalizzare indicazioni nelle situazioni come quelle sopra citate è utile comunicare col Centro Trasfusionale per concordare la scelta del prodotto ed eventuali aggiustamenti successivi.

Raccomandazioni

B

Nella maggior parte delle situazioni nelle quali è indicata una trasfusione di plasma possono essere usati sia il plasma S/D, sia il plasma fresco congelato quarantenato, in quanto equivalenti in termini di profilo emostatico e di effetti collaterali (LdE I).

C

È utile segnalare al Centro Trasfusionale la presenza di condizioni favorevoli rispettivamente l'impiego di plasma S/D (cardiochirurgia, oncoematologia, infezioni, SIRS) o di plasma quarantenato (Plasmaferesi ripetute per microangiopatie trombotiche, trapianto epatico, gravi epatopatie).

C

L'uso di PFC quarantenato è da riservare, anche come quota parziale, ai casi in cui si verifichi o sia programmata l'infusione di grandi quantità di plasma (superiore ad 1,5 volumi plasmatici/die).

B

L'uso di PFC quarantenato è da preferire nei rari casi di deficit noti di Proteina S (PS) o di Inibitori della Plasmina (PI).

B

È utile monitorare il livello di Proteina S (PS) e di Inibitori della Plasmina (PI) nei casi di terapia prolungata con plasma S/D.

5.2 Soglie per la trasfusione profilattica e/o terapeutica di plasma

L'indicazione a trasfondere plasma sia profilatticamente, sia come terapia di un'emorragia in atto, presuppone che esista una coagulopatia che sia clinicamente significativa e che sia correggibile con la trasfusione di plasma. (2, 25, 26, 27)

La definizione dei valori di INR e/o aPTT e/o fibrinogenemia in grado di aumentare il rischio emorragico in modo tale da giustificare la trasfusione di plasma deriva da valutazioni di esperti e precedenti Linee Guida.

5. RACCOMANDAZIONI GENERALI SULLA TRASFUSIONE DI PLASMA

Il range di queste soglie varia da 1,5 a 2 volte la media dei valori normali di PT ed aPTT.

Per uniformità con le migliori LG è stato deciso di adottare come soglia un valore di 1,8 sia per l'INR, sia per l'aPTT ratio.

Questi valori soglia sono da intendere come il valore sopra il quale la trasfusione di plasma può essere presa in considerazione, non come valori che, se superati, richiedono necessariamente la trasfusione.

Nel valutare l'opportunità della trasfusione di plasma devono rientrare anche altre considerazioni di ordine clinico e laboratoristico, ad esempio:

- valori basali di Hb
- capacità di tollerare eventuali emorragie
- conteggio piastrinico
- precedenti emorragici noti
- tipo di procedura o intervento
- strutture anatomiche prevedibilmente interessate all'emorragia.

Inoltre devono essere valutate anche questioni di tipo logistico/organizzativo, ad esempio:

- possibilità di monitoraggio del paziente
- tempestività del monitoraggio coagulativo
- disponibilità di test coagulativi diversi (ad esempio Tromboelastogramma)
- disponibilità di plasma già scongelato o di congelatori/scongelatori in Reparto/Sala operatoria
- tempi di trasporto degli emocomponenti necessari.

È stata condotta di recente una revisione sistematica delle evidenze disponibili per quanto riguarda le procedure invasive, allo scopo di definire se l'aumento di PT/INR può essere predittivo di eventi emorragici (28).

Le procedure considerate sono: broncoscopia, incannulamento di vene centrali, arteriografia femorale, biopsia epatica (incluso l'approccio transgiugulare), paracentesi e toracentesi e biopsia renale.

Pur riconoscendo limitazioni nella letteratura, che impediscono affermazioni definitive al riguardo, le conclusioni di questo lavoro sono che:

- esistono poche prove che valori alterati di PT/INR prima di procedure invasive siano predittivi di un aumento del rischio di sanguinamento;
- in particolare, aumenti lievi o moderati di PT/INR prima di procedure invasive non predicano un aumento del rischio di sanguinamento e pertanto non rappresentano un'indicazione alla trasfusione di plasma o di fattori della coagulazione.

Raccomandazioni

B

Ai fini dell'opportunità della trasfusione di plasma i test INR, aPTT e fibrinogeno sono quelli da utilizzare per valutare la funzionalità della coagulazione.

I valori soglia utili ad individuare i pazienti per i quali dovrebbe essere presa in considerazione la trasfusione di plasma sono:

- per INR ed aPTT ratio: valori $>$ a 1,8
- per il fibrinogeno: valori inferiori a 100 mg/dL

Questi risultati dovrebbero sempre essere integrati da considerazioni di ordine clinico, laboratoristico e organizzativo per decidere sull'opportunità di trasfondere plasma. (LdE III).

B

Il valore soglia scelto, relativo ai comuni test coagulativi, deve essere inteso come quello che indica se è ragionevole valutare la trasfusione di plasma per correggere una coagulopatia, non come valore che indica che è comunque necessario trasfondere plasma.

5.3 Dose da somministrare e velocità di infusione

Le Linee Guida attuali raccomandano dosaggi di plasma compresi tra 10-20 ml/kg di peso corporeo.

I fattori della coagulazione sono presenti nelle unità di plasma quarantenato in concentrazione fisiologica; ma nel processo dalla donazione alla trasfusione può esserci una riduzione della loro concentrazione di partenza, così che più del 60% delle unità di plasma ha INR $\geq 1,1$. Pertanto, in pazienti con valori di INR minimamente elevati, potrebbe essere molto difficile modificare tali valori e riportarli alla normalità attraverso trasfusioni di plasma. (25-27).

Alcuni fattori della coagulazione sono in concentrazione ridotta nel plasma S/D rispetto al plasma quarantenato. L'entità di questa riduzione è paragonabile a quella del plasma (nativo e quarantenato) di gruppo 0 rispetto agli altri gruppi sanguigni.

Non si è ritenuto pratico usare dosaggi distinti per i due prodotti, così come non è mai entrato nell'uso un dosaggio distinto per gruppo sanguigno del plasma (inoltre non è normalmente impiegato plasma S/D di gruppo 0).

Tutti gli emocomponenti, se non diversamente indicato, dovrebbero essere inizialmente (almeno per i primi 15 minuti) trasfusi molto lentamente (5ml/min), monitorando la comparsa di eventuali reazioni. Successivamente la velocità di infusione degli emocomponenti deve essere regolata dalla rapidità con cui si vuole ottenere la correzione richiesta (nelle trasfusioni massive di solito è usata una velocità di infusione di almeno 30 ml/min) e dalle altre eventuali condizioni relative al paziente (possibilità di sovraccarico circolatorio).

Raccomandazioni

B

La dose minima di plasma da somministrare è indicativamente di 10-20 ml/kg di peso corporeo.

D

Trasfusioni con dosi di plasma inferiori a 10 ml/kg di peso, specialmente per valori di INR minimamente elevati, non è prevedibile modifichino in modo significativo l'assetto coagulativo del ricevente e dovrebbero essere evitate. (LdEV)

5.4 Monitoraggio dell'efficacia della trasfusione

La valutazione dell'efficacia della trasfusione di plasma andrebbe verificata dopo ogni trasfusione per gli opportuni eventuali adeguamenti terapeutici.

Nel paziente emorragico coagulopatico la fine dell'emorragia è un buon indice per giudicare efficace la trasfusione del plasma.

La trasfusione profilattica di plasma dovrebbe essere effettuata quanto più vicino possibile all'intervento o procedura invasiva programmata e tenendo conto dell'emivita dei fattori della coagulazione.

Emivita dei fattori della coagulazione nel plasma

Fattore	Emivita in ore	Fattore	Emivita in ore
F II	50-80	F IX	24
F V	12-24	F X	30-60
F VII	6	F XI	40-80
F VIII	12	F XIII	150-300

adattata da: (29) Humphries 2005

Nella pratica iniziare la trasfusione di plasma 1-2 ore prima dell'intervento o procedura consente di concludere la trasfusione, verificare il risultato e mantenere un buon livello di fattori durante l'intervento o procedura.

5. RACCOMANDAZIONI GENERALI SULLA TRASFUSIONE DI PLASMA

Nei pazienti in cui la correzione della coagulopatia per cui è stato trasfuso il plasma deve essere efficace per tempi prolungati i valori di laboratorio rilevanti dovrebbero essere controllati con regolarità dopo ogni trasfusione di plasma.

La comparsa di effetti collaterali riferibili alla trasfusione di plasma va segnalata tempestivamente al Centro Trasfusionale per poter valutare la necessità di provvedimenti relativi agli emocomponenti in successive trasfusioni (incluse quelle di emazie e piastrine) e riesaminare il rapporto rischio/beneficio della trasfusione di plasma.

Raccomandazioni

B

L'efficacia della terapia con plasma dovrebbe essere verificata clinicamente e/o laboratoristicamente dopo ogni trasfusione. (LdE VI).

B

Nelle trasfusioni profilattiche, con valori iniziali di INR o aPTT ratio > 2, è necessario verificare prima di eseguire la procedura a rischio il raggiungimento del valore soglia desiderato INR < 1,8.

A

Le reazioni indesiderate alla trasfusione di plasma devono essere segnalate tempestivamente al Centro Trasfusionale.

B

Trasfusioni di plasma profilattiche per interventi e/o procedure invasive dovrebbero essere effettuate in un momento quanto più possibile vicino all'intervento o procedura, in conseguenza del breve tempo di emivita di alcuni fattori della coagulazione.

5.5 Test pretrasfusionali e compatibilità AB0 del plasma

Nelle unità di plasma sono presenti gli anticorpi del sistema AB0. Questi anticorpi, in caso di incompatibilità AB0 tra unità e ricevente, sono in grado di provocare emolisi anche fatale.

Gli standard di sicurezza per i test pretrasfusionali sono gli stessi relativi alle trasfusioni di emazie.

Per trasfondere plasma omogruppo è necessaria la determinazione del gruppo AB0 e un distinto controllo dello stesso ed il rispetto delle procedure per garantire la corretta identificazione del paziente e degli emocomponenti, sia al momento dei prelievi per i test, sia dell'infusione del plasma.

La presenza nel plasma di eventuali anticorpi verso altri antigeni eritrocitari è oggetto di screening da parte del centro trasfusionale.

Nel plasma non sono di norma presenti globuli rossi e la compatibilità Rh può essere ignorata.

Compatibilità AB0 per il plasma

Ricevente	Plasma compatibile			
0	0	A	B	AB
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			

5. RACCOMANDAZIONI GENERALI SULLA TRASFUSIONE DI PLASMA

Raccomandazioni

A

Il plasma deve essere trasfuso sulla base della compatibilità ABO e la correttezza delle procedure per i test pretrasfusionali e l'infusione dell'emocomponente deve essere verificata prima di procedere alla trasfusione. (LdE V)

D

Il plasma può essere trasfuso senza considerare il fattore Rh: non è pertanto richiesta profilassi nei pazienti Rh negativi che trasfondono PFC Rh positivo. (LdE III)

5.6 Conservazione delle unità di plasma scongelato

Plasma quarantenato

Il plasma quarantenato mantiene la concentrazione più alta di fattori della coagulazione se trasfuso immediatamente dopo lo scongelamento. Le evidenze disponibili indicano che tutti i fattori della coagulazione decadono progressivamente dopo lo scongelamento. Il fattore che più velocemente diminuisce è il FVIII.

Se conservato a $2C^{\circ} \pm 2$ la concentrazione di fattori è terapeuticamente efficace fino a 24 ore dallo scongelamento.

Plasma S/D

I termini di trasfondibilità del plasma S/D sono indicati sulla scheda tecnica del prodotto disponibile in Azienda Ospedaliera (PlasmaSafe/Octaplas). Tale scheda tecnica indica che il plasma S/D scongelato deve essere trasfuso entro 8 ore dallo scongelamento se conservato a $+4 C^{\circ}$.

Il fattore temporale limitante è l'attività di proteina S e degli inibitori delle proteasi che decadono più velocemente, ma non sono significativamente variati nel tempo che intercorre tra il termine dello scongelamento e le 8 ore successive. (30-32)

Modalità di conservazione del plasma dopo lo scongelamento

Tipo di plasma	Tempo ideale per trasfusione dopo scongelamento	Modalità di conservazione	Tempo massimo per trasfusione dopo scongelamento
Plasma quarantenato	< 1 ora	In emoteca a $\pm 2C^{\circ}$	24 ore
Plasma S/D	< 1 ora	In emoteca a $\pm 2C^{\circ}$	8 ore

Raccomandazioni

A

Il plasma quarantenato scongelato se trasfuso immediatamente dopo lo scongelamento (entro 1 ora), specie se è necessaria una fonte di FVIII, è più efficace, ma mantiene una soddisfacente efficacia terapeutica se trasfuso entro le 24 ore dallo scongelamento. (LdE V). La legislazione vigente prescrive la trasfusione entro e non oltre questo termine.

A

Il plasma S/D dovrebbe essere trasfuso immediatamente dopo lo scongelamento (entro 1 ora). Se non è possibile trasfondere il plasma S/D entro 1 ora dallo scongelamento va conservato a $2C^{\circ} \pm 2$ e la trasfusione va comunque completata entro 8 ore dallo scongelamento. (LdE V)

6. Raccomandazioni specifiche per la trasfusione di plasma

6.1 Trasfusioni massive

Rientrano nella definizione di trasfusione massiva diverse condizioni, quali:

- la sostituzione di un volume ematico nelle 24 ore
- la sostituzione del 50% del volume ematico in 3 ore
- la trasfusione di 4 o più unità di EC in 1 ora, se sono prevedibili ulteriori necessità.

Una delle variabili che ha reso difficile la valutazione del ruolo del plasma nelle trasfusioni massive è la composizione delle unità di globuli rossi trasfuse. (33)

Il contenuto di plasma delle unità di globuli rossi usati negli studi inerenti l'argomento varia dai circa 200 ml delle unità di sangue intero a quantità considerate ininfluenti delle emazie concentrate.

Le unità di emazie concentrate ed emazie concentrate povere di leucociti prodotte dalla Banca del Sangue contengono rispettivamente, in media, circa 100 e circa 40 ml di plasma. La temperatura di conservazione dei globuli rossi non consente però una ottimale conservazione dei fattori della coagulazione.

Tutte le Linee Guida esaminate concordano nel giudicare indicato l'uso di plasma se nelle trasfusioni massive c'è sanguinamento microvascolare ed alterazione dell'assetto coagulativo (PTT, INR, fibrinogeno).

La trasfusione di plasma profilattica od in base a formule di rimpiazzo precostituite (numero di unità di PFC da trasfondere per numero di unità di emazie trasfuse, ad esempio 2 unità di PFC ogni 5 unità di emazie trasfuse) non è generalmente considerata indicata.

L'uso di formule di rimpiazzo, pur non raccomandata, tuttavia può risultare utile nelle situazioni più acute e rapidamente evolutive, specie se la disponibilità dei test coagulativi non è tempestiva.

Il gruppo di lavoro, sulla base di raccomandazioni espresse da lavori recenti e da alcune Linee Guida (LG francesi, 33-38) ritiene che la trasfusione di plasma nella trasfusione massiva può essere comunque indicata precocemente se:

- i test di coagulazione non sono disponibili tempestivamente;
- in assenza di test di coagulazione alterati l'emorragia deriva da traumatismo cranico o sito non aggredibile chirurgicamente;
- la trasfusione massiva deriva da traumatismo e non da intervento chirurgico di elezione.

Il gruppo di lavoro ritiene inoltre che in situazioni in cui i test di coagulazione non sono disponibili tempestivamente e/o la situazione clinica è in fase evolutiva può essere giustificata anche la richiesta di plasma scongelato da tenere a disposizione in BdS o presso il reparto, per ridurre i tempi tecnici pretrasfusionali nei casi in cui l'evoluzione della situazione clinica richieda una trasfusione di plasma in urgenza.

Raccomandazioni

A

La trasfusione di plasma nelle trasfusioni massive è indicata se sono presenti alterazioni dell'assetto coagulativo e dovrebbe essere modulata sulla base di test coagulativi tempestivi (LdE IV).

D

La trasfusione di plasma in base a formule di rimpiazzo non è indicata in condizioni controllate (LdE IV).

C

La trasfusione di plasma può essere indicata precocemente, anche quando i test coagulativi non siano ancora disponibili, in presenza di emorragia non controllabile chirurgicamente, o quando l'emorragia deriva da trauma.

6. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE PER LA TRASFUSIONE DI PLASMA

C

Nelle condizioni in cui la tempestività della trasfusione di plasma può essere compromessa dai tempi di ottenimento dei test di coagulazione e/o di scongelamento e trasporto del plasma, può essere utile richiedere preventivamente lo scongelamento ed eventualmente la consegna di una quota della dose necessaria, anche se non sono ancora realizzate le condizioni cliniche e di laboratorio per la trasfusione di plasma.

6.2 Deficit di fattori singoli della coagulazione

Il plasma non dovrebbe essere usato per la correzione di deficit coagulativi indotti da fattori per cui esistono i prodotti specifici, virus inattivati o ricombinanti. Non esistono fattori virus inattivati o ricombinanti per il Fattore V ed il Fattore XI.

Raccomandazioni

A

Il plasma è indicato per correggere deficit di fattori singoli della coagulazione quando non esistono gli specifici fattori inattivati necessari. Questa evenienza è limitata al deficit grave di Fattore V (dosaggio <5U/100 ml), al deficit grave di Fattore XI, associato ad emorragia grave.

B

Il dosaggio da raggiungere per il Fattore V è di 20U/100 ml in caso di emorragia o di interventi chirurgici; tenendo conto che l'emivita di questo fattore è breve, il dosaggio necessario di plasma è da ripetere ogni 12 ore.

B

Il dosaggio da raggiungere per il Fattore XI è di 20U/100 ml in caso di emorragia o di interventi chirurgici; tenendo conto che l'emivita di questo fattore è lunga e il dosaggio necessario di plasma è da ripetere ogni 24 ore.

6.3 Deficit multipli di fattori della coagulazione

Il plasma è generalmente indicato nei deficit multipli della coagulazione che si riscontrano in varie situazioni cliniche se è presente emorragia grave od in previsione di interventi chirurgici o procedure invasive.

CID

Non esistono trial clinici randomizzati che delineino chiaramente il ruolo del plasma nella CID. Il trattamento è in larga parte empirico, ma tutte le Linee Guida concordano nel ritenerlo indicato nella terapia della CID in unione ad altri presidi ed in subordine alla rimozione del fattore scatenante.

In corso di CID tutte le Linee Guida concordano nel ritenere indicato il plasma se è presente emorragia grave o quando sia previsto un intervento chirurgico od una procedura invasiva.

Raccomandazioni

A

Il plasma è indicato nei deficit multipli della coagulazione, inclusa la CID, associati ad emorragia grave o in previsione di interventi chirurgici o procedure invasive (LdEV).

E

Il plasma non è indicato nella CID cronica, in assenza di altri fattori di rischio di sanguinamento. (LdEV).

Epatopatie

Il maggior vantaggio del plasma nelle coagulopatie complesse è che è in grado di apportare in modo bilanciato inibitori e fattori della coagulazione in concentrazioni fisiologiche. Il maggior svantaggio del plasma è che per correggere coagulopatie complesse, riportando la funzionalità della coagulazione a valori accettabili, essendo inibitori e fattori della coagulazione in concentrazioni fisiologiche, sono necessari dosaggi elevati non sempre raggiungibili negli epatopatici. (39-40)

La maggior parte delle Linee Guida concordano nel ritenere non indicato il plasma prima di procedure invasive minori (paracentesi, toracentesi, posizionamento di cateteri centrali, biopsie percutanee) con INR moderatamente elevati ($1,5 < \text{INR} < 2$) se non sono presenti altri fattori di rischio emorragico.

Raccomandazioni

D

Il plasma non è indicato profilatticamente nei pazienti con coagulopatia epatopatica, in assenza di altri fattori di rischio emorragico, prima di procedure minori come paracentesi, toracentesi, posizionamento di cateteri centrali, biopsie epatiche percutanee se non con valori di INR >2 (LdEV).

Cardiochirurgia

I pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici hanno un rischio emorragico multifattoriale, principalmente dovuto a: emodiluizione, ipotermia, bioincompatibilità, piastrinopatia, uso di farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti.

Le Linee Guida prese in esame che hanno affrontato specificamente l'argomento, per quanto riguarda i by-pass, ritengono non indicata la trasfusione profilattica di plasma.

Prima od insieme alla trasfusione di plasma viene suggerito di controllare altre cause di sanguinamento (eparina non neutralizzata, ipotermia, ematocrito, conta piastrinica). (41-43)

Sono disponibili alcuni studi che hanno valutato l'uso di farmaci antifibrinolitici (44) come acido tranexamico, acido epsilonaminocaproico ed aprotinina per ridurre il sanguinamento ed ottenere un minor consumo di emocomponenti, in particolare di emazie. La maggior parte di questi studi sono stati condotti in ambito cardiocirurgico, ma riguardano anche altri settori, come ad esempio la chirurgia ortopedica ed epatica.

L'analisi degli studi clinici randomizzati permette di riconoscere con l'uso di questi farmaci un certo vantaggio riguardo alle variabili considerate. Tale vantaggio è maggiore per l'aprotinina. In Italia non è utilizzabile l'aprotinina e gli unici farmaci disponibili sono l'acido tranexamico e l'acido epsilonaminocaproico.

Gli orientamenti più recenti (44-46), ripresi anche da alcune Linee Guida, ritengono utile avere un algoritmo trasfusionale per la prescrizione degli emocomponenti che utilizzi in modo sistematico le metodiche disponibili di valutazione biologica della coagulazione, incluse quelle al letto del paziente.

In alcuni di questi algoritmi è valutata la presenza di iperfibrinolisi e questi farmaci (acido epsilonaminocaproico) sono utilizzati in modo mirato.

Raccomandazioni

D

In ambito cardiocirurgico la trasfusione profilattica postoperatoria di plasma non è indicata se non coesistono sanguinamento microvascolare ed alterazioni sufficientemente importanti dei test di coagulazione (LdEV).

C

Anche quando la trasfusione di plasma è indicata, alcuni farmaci (acido tranexamico, acido epsilonaminocaproico) possono essere impiegati per ridurre la quantità di emocomponenti (incluso il plasma) da trasfondere, in particolare se il loro uso è previsto in un algoritmo di prescrizione degli emocomponenti basato sui rilievi clinici e sulle metodiche di indagine della coagulazione disponibili nelle specifiche situazioni, incluse le metodiche applicabili al letto del paziente.

6.4 Antidoto del Warfarin

L'eccessiva anticoagulazione iatrogena da Warfarin può essere contrastata da una serie di misure: sospensione del Warfarin, somministrazione orale o parenterale di vitamina K, trasfusione di plasma, trasfusione di fattori della coagulazione. Si fa riferimento a quanto già definito nelle LG aziendali sulla terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale non valvolare (disponibili sul sito <http://www.cpo.it/linee-guida.htm>). (60)

In questi casi l'uso di plasma non è da considerare come prima scelta. La trasfusione di plasma andrebbe riservata ai casi in cui non sono disponibili i fattori della coagulazione. (61)

Raccomandazioni

D

Il plasma non è indicato per contrastare l'iperdosaggio da anticoagulanti orali se non c'è evidenza di sanguinamento. (LdE III).

B

Per la correzione dei valori di coagulazione eccessivamente alterati dal Warfarin l'uso di concentrati di fattori (complesso protrombinico + fattore VII: vedi LG aziendali sulla terapia antitrombotica), se disponibili, è preferibile rispetto al plasma. (LdE IV).

6.5 Microangiopatie trombotiche

Nella Porpora Trombotica Trombocitopenica è consolidata l'indicazione alla trasfusione di plasma, preferibilmente utilizzandolo come liquido di sostituzione in una procedura di plasmaferesi. (47-50)

La terapia con plasma è più efficace nel contesto di una procedura di aferesi, ma la terapia infusioneale con plasma non va ritardata se la procedura di aferesi non è immediatamente allestibile.

Uno dei possibili effetti terapeutici del plasma in questo contesto è l'apporto di una metalloproteasi (ADAMTS-13) che cliva i complessi ad alto peso molecolare del Fattore von Willebrand.

Tutte le preparazioni di plasma disponibili contengono la metalloproteasi la cui ridotta attività è coinvolta nella patogenesi della Porpora Trombotica Trombocitopenica.

Il criosurnatante derivato dal plasma ed il plasma S/D sono poveri di complessi ad alto peso molecolare del vWF ed è stato ipotizzato che fossero perciò più efficaci in particolar modo nei casi refrattari alla terapia o recidivanti a breve termine.

Attualmente non sono stati completati studi clinici randomizzati che dimostrino una superiore efficacia terapeutica di preparazioni di plasma a minor contenuto di complessi ad alto peso molecolare del vWF.

È stato segnalato che l'uso di plasma S/D (specialmente quello prodotto negli stati Uniti) come liquido di sostituzione nella Porpora Trombotica Trombocitopenica potrebbe aumentare la frequenza di trombosi venosa.

Raccomandazioni

A

La terapia con plasma è indicata nella Porpora Trombotica Trombocitopenica (LdE II).

A

Il plasma dovrebbe essere preferibilmente usato nel contesto di un ciclo di aferesi. (LdE IV).

D

Non è provato che l'uso di plasma povero di complessi ad alto peso molecolare del vWF (criosurnatante) sia superiore al plasma standard, pertanto il suo uso non è da adottare routinariamente (LdE III).

7. Uso non giustificato del plasma

Molte Linee Guida definiscono situazioni in cui l'uso di plasma non è giustificato, perchè esistono alternative terapeutiche altrettanto o più efficaci e/o a minor costo e/o a minor rischio.

Raccomandazioni

E

Il plasma non deve essere utilizzato per correggere deficit di fattori della coagulazione specifici quando esistono fattori completamente inattivati o ricombinanti.

E

Il plasma non deve essere impiegato per correggere le ipoproteinemie.

E

Il plasma non deve essere utilizzato come mezzo per espandere il volume intravascolare.

E

Il plasma non deve essere utilizzato nelle ipogammaglobulinemie.

E

Il plasma non deve essere impiegato come liquido di sostituzione nelle procedure di plasmaexchange quando non indicato da altri motivi.

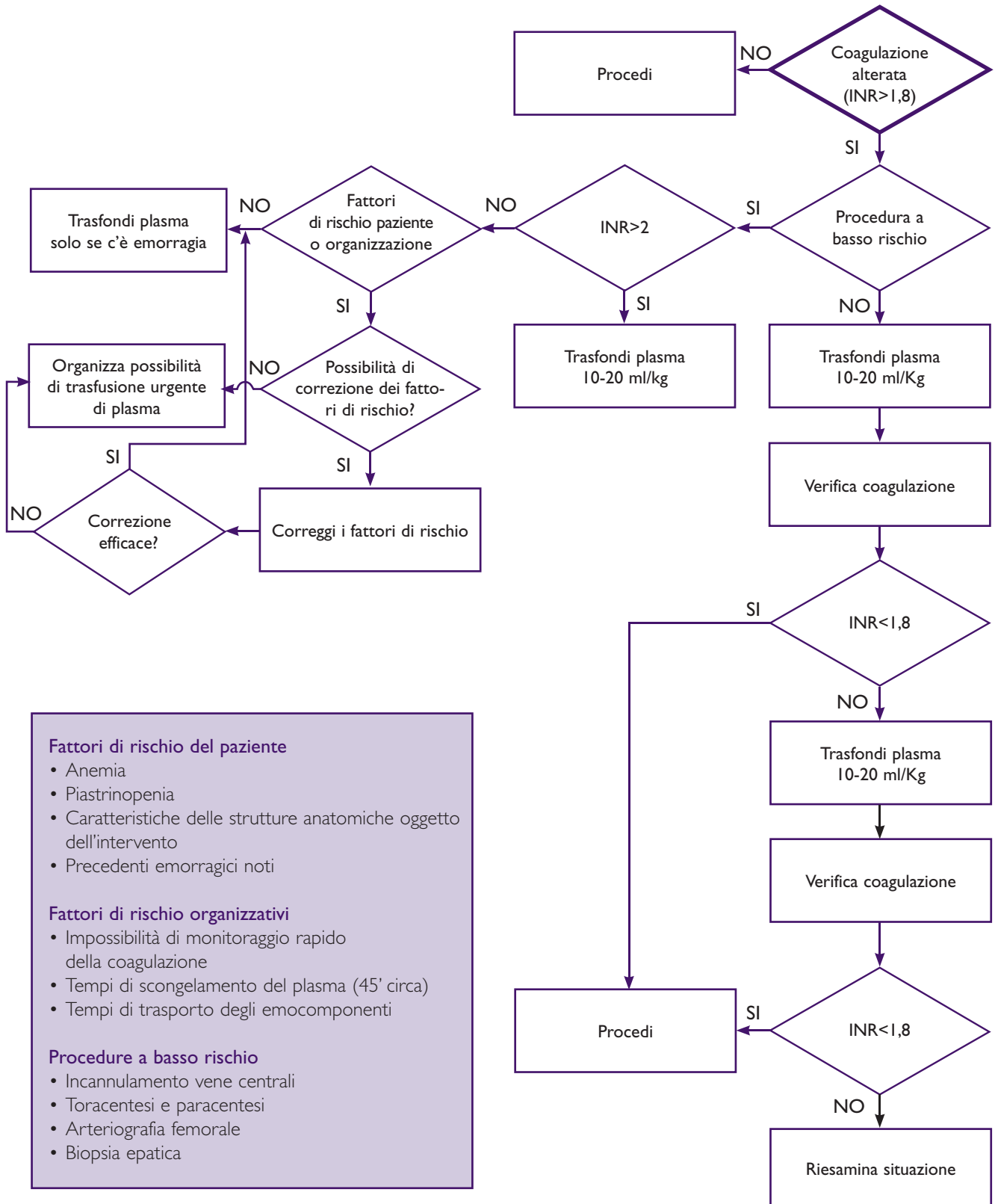
1. Spence RK. Clinical use of plasma and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(1): 83-96.
2. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(1): 133-9.
3. Hornsey VS, Krailadsiri P, MacDonald S, Seghatchian J, Williamson LM, Prowse CV. Coagulation factor content of cryoprecipitate prepared from methylene blue plus light virus-inactivated plasma. *Br J Haematol* 2000; 109(3): 665-70.
4. Hellstern P, Haubelt H. Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus-inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic efficacy. *Thromb Res* 2002; 107 Suppl 1:S3.
5. Sinnott P, Bodger S, Gupta A, Brophy M. Presence of HLA antibodies in single-donor-derived fresh frozen plasma compared with pooled, solvent detergent-treated plasma (Octaplas). *Eur J Immunogenet* 2004; 31(6): 271-4.
6. Sachs UJ, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion* 2005; 45(10): 1628-31.
7. Doyle S, O'Brien P, Murphy K, Fleming C, O'Donnell J. Coagulation factor content of solvent/detergent plasma compared with fresh frozen plasma. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14: 283-7.
8. Santagostino E, Mancuso ME, Morfini M, Schiavoni M, Tagliaferri A, Barillari G, Mannucci PM. Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders. dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Haematologica* 2006; 91: 634-9.
9. Chekrizova V, Murphy WG. Solvent-detergent plasma: use in neonatal patients, in adult and paediatric patients with liver disease and in obstetric and gynaecological emergencies. *Transfus Med* 2006; 16: 85-91.
10. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126(1): 139-52.
11. Williamson LM, Llewelyn CA, Fisher NC, Allain JP, Bellamy MC, Baglin TP, Freeman J, Klinck JR, Ala FA, Smith N, Neuberger J, Wreghitt TG. A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999; 39(11-12): 1227-34.
12. Freeman JW, Williamson LM, Llewelyn C, Fisher N, Allain JP, Bellamy M, Baglin TP, Klinc J, Ala FA, Smith N, Neuberger J, Wreghitt T. A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during. Orthotopic Liver Transplantation. *Vox Sang* 1998; 74 Suppl 1: 225-9.
13. Sarode R/ Williamson LM letter/reply Efficacy of SD-treated plasma during liver transplantation. *Transfusion* 2000; 40: 886-8.
14. Haubelt H, Blome M, Kiessling AH, Isgro F, Bach J, Saggau W, Hellstern P. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh-frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox sanguinis* 2002; 82: 9-14.
15. Jain N, Kirschbaum N, Gaines A, Coignard B, Jarvis W, & Silverman T. Pulmonary embolism in liver transplant setting associated with the use of solvent detergent plasma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1(Suppl. 1), abstract no. OC159 e reperibile in rete: <http://www.blackwellpublishing.com/isth2003/abstract.asp?id=7870>
16. Yarranton H, Cohen H, Pavord SR, Benjamin S, Hagger D, Machin SJ. Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003; 121(5): 778-85.

17. Salge-Bartels U, Breitner-Ruddock S, Hunfeld A, Seitz R, Heiden M. Are quality differences responsible for different adverse reactions reported for SD-plasma from USA and Europe? *Transfus Med* 2006; 16(4): 266-75.
18. Beeck H, Hellstern P. In vitro characterization of solvent/detergent-treated human plasma and of quarantine fresh frozen plasma. *Vox Sang* 1998; 74 Suppl 1: 219-23.
19. Popovsky MA, Abdel MD, Moore SB. Transfusion-related Acute Lung Injury associated with passive transfer of antileucocyte antibodies. *Am Rev Resp Dis* 1983; 128: 185-9.
20. Moore SB. Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI): Clinical Presentation, Treatment and Prognosis. *Crit Care Med* 2006; 34 Suppl 5: s114-s7.
21. SHOT Report 2003 consultabile su <http://www.shotuk.org>
22. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, Au Buchon JP. Transfusion medicine. First of two parts-- blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 438-47.
23. Regan F, Taylor C. Blood transfusion medicine. *BMJ* 2002; 325(7356): 143-7.
24. Norda R, Tynell E, Akerblom O. Cumulative risks of early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in Europe. *J Trauma* 2006; 60(6 Suppl): S41-5.
25. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46(8): 1279-85.
26. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6): 1391-4.
27. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; 125(1): 69-73.
28. Segal JB, Dzik WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45(9): 1413-25.
29. Humphries JE, Ortel TL. Treatment of acquired disorders of hemostasis. In: Mintz PD editor. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*, Bethesda MD: AABB Press; 2005. p 91-120.
30. Nifong TP, Light J, Wenk RE. Coagulant stability and sterility of thawed S/D-treated plasma. *Transfusion* 2002; 42: 1581-4.
31. Heger A, Romisch J, Svae TE. Stability of solvent/detergent-treated plasma and single-donor fresh-frozen plasma during 48 h after thawing. *Transfusion and apheresis science* 2005; 33: 257-67.
32. Buchta C, Felfernig M, Hocker P, Macher M, Kormoczi GF, Quehenberger P, Heinzl H, Knobl P. Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4° for 6 days. *Vox sanguinis* 2004; 87: 182-6.
33. Johansson PI, Hansen MB, Sorensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? *Vox Sang* 2005; 89(2): 92-6.
34. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000; 85: 487-91.
35. Ketchum L, Hess R, Hiippala S. Indication for Early Fresh Frozen plasma, Cryoprecipitate and Platelet Transfusion in Trauma. *J Trauma* 2006; 60: s51-s5.
36. Hess JR, Zimrin AB. Massive blood transfusion for trauma. *Curr Opin Hematol* 2005; 12(6): 488-92.

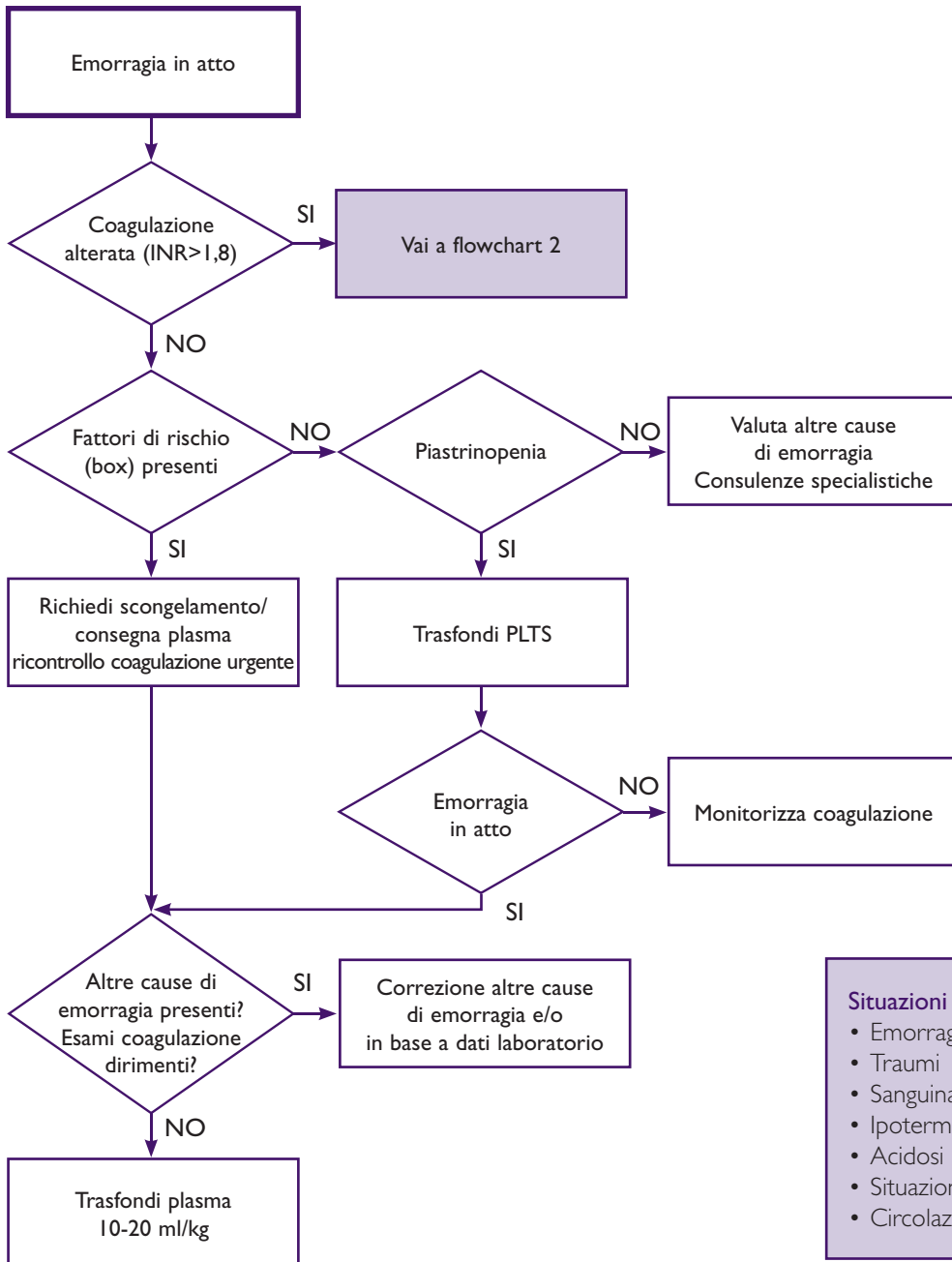
37. Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM. The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005; 89(3): 123-7.
38. Stainsby et al. Guidelines on the Management of Massive Blood Loss. British Committee for Standards in Haematology (2006). BCSH approved documents consultabile su www.bcshguidelines.com
39. Mueller MM, Bomke B, Seifried E. Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Research* 2002; 107: s9-s17.
40. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(1): 127-42.
41. Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, Rege K, Johnson T. The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia* 2005; 59: 550-8.
42. Alvarez JM, Jackson LR, Chatwin C, Smolich JJ. Low-dose postoperative aprotinin reduces mediastinal drainage and blood product use in patients undergoing primary coronary artery bypass grafting who are taking aspirin: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(3): 457-63.
43. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Deakin CD, Gill RS. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br J Anaesth* 2005; 94(3): 271-8.
44. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV, Ereth MH. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001; 94(5): 773-81.
45. Pierson JL, Hannon TJ, Earles DR. A blood-conservation algorithm to reduce blood transfusions after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004 Jul; 86-A(7): 1512-8.
46. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Schellino MM, Skurzak S, Rizzetto M, Tamponi G, Salizzoni M. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation Liver transplantation 2004; 10: 289-94.
47. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 393-7.
48. Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Galicier L, Boulanger E, Veyradier A, Leblanc T, Alberti C, Azoulay E, Le Gall JR, Schlemmer B. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic syndrome. *Medicine* 2003; 82: 27-38.
49. Darmon M, Azoulay E, Thiery G, Ciroldi M, Galicier L, Parquet N, Veyradier A, Le Gall JR, Oksenhendler E, Schlemmer B. Time course of organ dysfunction in thrombotic microangiopathy patients receiving either plasma perfusion or plasma exchange. *Crit Care Med* 2006; 34: 2127-33.
50. Rock G, Anderson D, Clark W, Leblond P, Palmer D, Sternbach M, Sutton D, Wells G. Canadian Apheresis Group; Canadian Association of Apheresis Nurses. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol* 2005; 129(1): 79-86.
51. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126(1): 11-28.
52. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSAPS) Transfusion of fresh coagulated plasma: products, indications. General methods and recommendations *Transfus Clin Biol* 2002; 9(5-6): 322-32.

53. Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried E, Bjarte G, Solheim BG. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 107 Suppl 1: S53-7.
54. American Society of anesthesiologist task force on blood component therapy. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-47.
55. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105(1): 198-208.
56. Cable R et al. Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature 2002 consultata il 10 gennaio 2006 su: <http://www.redcrossblood.com/pgbtprint.pdf>
57. National Health and Medical Research Council and the Australasian Society of Blood Transfusion Clinical Practice Guidelines on The Use of Blood Components 2001 consultata il 10 gennaio 2006 su: http://www.nhmrc.gov.au/publications/_files/cp78.pdf
58. Expert Working Group (Crosby E et al) Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *CMAJ* 1997; 156(11 suppl): S1.
59. Curciarelo G. Azienda Sanitaria di Firenze Comitati per il Buon Uso del Sangue Linee Guida all'uso di plasma fresco congelato, consultato il 20 giugno 2005 su: <http://www.asf.toscana.it/modules.php?op=modload&name=Sections&file=index&req=viewarticle&artid=631>
60. <http://www.cpo.it/lineeguida/lgterapiantitrombotica.pdf>
61. Baker R, Coughlin PB, Gallus SA, Harper PL, Salem HH, Wood EM. the Warfarin Reversal Consensus Group Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian society of Thrombosis and haemostasis. *MJA* 2004; 181: 492-7.

Profilassi per procedure invasive o interventi chirurgici Flowchart I



Emorragia in atto e test coagulativi non alterati
Flowchart 3



Situazioni ad alto rischio evolutivo

- Emorragia/trasfusione massiva
- Traumi
- Sanguinamento microvascolare
- Ipotermia
- Acidosi
- Situazioni cliniche associate a CID
- Circolazione extracorporea

	LG BCSH Inghilterra (2004) (51)	LG ANAES Francia (2002) (52)	LG Hellstern Germania (2002) (53)	LG CMAJ Canada (1997) (58)	LG REDCROSS USA (2003) (56)	LG ASA USA (2006) (54)	LG ASO S. Giovanni Battista Torino (2001)
TRIGGER	Fibrinogeno < 100 mg/dL INR e APTT ratio > 1,5 (citato in trasfusioni massive)	Fibrinogeno < 100 mg/dL PT e APTT > 1,5-1,8 il valore di riferimento	PT e APTT > 1,5 la media dei controlli		PT e APTT > 1,5 midrange valori normali; PT > 1,5 midrange normale, APTT > 1,5 limite superiore normale	INR > 2; aPTT > 2; fibrinogeno < 100 mg/dL	Non precisati. Viene indicato: incrementi significativi di INR o PTT ratio)
SINGOLI	Per il rimpiazzo di Fattori non virus safe (FV e FXI)		Carenza severa di FV; carenza severa di FXI; carenza di FXI associata ad emorragia	Solo quando DDAVP e fattori specifici sono inefficaci o non disponibili e il paziente è sanguinante o è ragionevole aspettarsi che sanguini		Quando non sono disponibili i fattori specifici	In mancanza di emoderivati specifici
MULTIPLI	Associati a sanguinamento severo e/o CID					Per correzione di emorragia microvascolare con coagulazione alterata	
EPATOPATIE	Uso routinario discutibile, non benefico in biopsie se PT > 4s del valore normale superiore, risultato imprevedibile, raccomandato controllo posttrasfusione efficace	La trasfusione di PFC non è giustificata nei pz di rianimazione con deficit coagulativi da quadri multiviscerali se non sono emorragici o sottoposti a procedure invasive. Idem nei cirrotici con deficit cronici coagulativi	Indicata se: coagulopatia complessa che causa, mantiene o pone a rischio di emorragia fatale; prima di chirurgia o procedure invasive; non è obbligatoria nell'OLT; prima di procedure minori non è indicata; somministrare bolo di 10-20 ml/kg; il sanguinamento da iperfibrinolisi non risponde al trattamento con solo PFC	Il PFC è raccomandato quando c'è sanguinamento in atto in epatopatici con > di PT, INR, APTT. Il PFC può essere trasfuso per preparare alla chirurgia o procedure invasive pazienti con test di coagulazione sufficientemente anomali. Il PFC non è indicato per biopsie epatiche percutanee, paracentesi, toracentesi negli epatopatici con INR = < 2,0	Se PT > 1,5 midrange normale		In preparazione di interventi chirurgici e nelle emorragie attive in pazienti epatopatici

segue

	LG BCSH Inghilterra (2004) (51)	LG ANAES Francia (2002) (52)	LG Hellstern Germania (2002) (53)	LG CMAJ Canada (1997) (58)	LG REDCROSS USA (2003) (56)	LG ASA USA (2006) (54)	LG ASO S. Giovanni Battista Torino (2001)	
CID	No consenso su terapia ottimale. Indicata combinazione di emocomponenti; emocomponenti non indicati se non c'è sanguinamento, indipendentemente da test coagulazione; non evidenze per la trasfusione profilattica	Indicata la trasfusione di PFC nella CID ostetrica; necessari test ripetuti frequentemente per guidare la terapia	Se non c'è rischio di sovraccarico trasfondere rapidamente 10-20 ml/kg rapidamente; AT non è normalizzabile solo col PFC; emorragia da iperfibrinolisi non può essere trattata solo con il PFC	Il PFC è indicato nella CID con emorragia in atto e aumento di PT, INR o APTT posto che la condizione scatenante possa essere trattata con efficacia				Nei pazienti con CID acuta
TRASFUSIONI (TX) MASSIVE	Da usare sulla base di test coagulativi aggiornati (anche al letto del paziente). Non raccomandato usare rimpiazzi a formula	Associazione di traumatismo cranico e emorragia massiva di un sito non aggredibile chirurgicamente può giustificare l'uso precoce di PFC	Emorragia in atto > 100 ml/min dopo la tx di 4 ec; perdita di > 1 volume ematico (4-12 ec) e dati coagulazione non disponibili; PT > 18s o APTT > 45s o fibr < 100; l'infusione deve essere rapida in dosi di 10-15 ml/kg	PFC dovrebbe essere trasfuso in tx massive (> 1 Volume ematico) se c'è sanguinamento microvascolare associato ad > PT, INR, APTT. Se questi ultimi non sono testabili tempestivamente, PFC può essere trasfuso nel tentativo di fermare il sanguinamento diffuso non chirurgico.	Non trasfusione profilattica. Sanguinamento microvascolare indica la necessità di PFC se PT/APTT > 1,5 normale ed il fibrinogeno è stato portato a 80-100 con il crioiprecipitato (non disponibile BdS) e/o l'eparina è stata completamente antagonizzata	Per correzione di emorragia microvascolare in pazienti trasfusi con > 1 volume ematico e PT o APTT non disponibili	In presenza di emorragia microvascolare e/o alterazioni dell'INR o PTT ratio. Uso profilattico controverso	
CHIRURGIA		Neurochirurgia: valide indicazioni di tx massiva. I valori coagulativi soglia possono essere più liberali. No indicazione se disturbi coagulazione assenti.						

	LG BCSH Inghilterra (2004) (51)	LG ANAES Francia (2002) (52)	LG Hellstern Germania (2002) (53)	LG CMAJ Canada (1997) (58)	LG REDCROSS USA (2003) (56)	LG ASA USA (2006) (54)	LG ASO S. Giovanni Battista Torino (2001)
CARDIOCHIRURGIA	<p>By-pass: citare varie possibilità di test anche al letto, per indagare la coagulazione</p>	<p>Trasfusione proflattica non indicata. Sono elencati i fattori di rischio da correggere prima della trasfusione di PFC. Nella CEC tx di PFC indicata se si associano emorragia microvascolare e deficit coagulazione (PT <40% o APTT >1,8 valore riferimento o fibrin. < 100 o fattori <40%). Ogni cardiocirurgia dovrebbe avere un algoritmo trasfusionale e possibilità di eseguire test al letto.</p>		<p>Nessuno studio indica che la trasfusione di PFC (terapeutica o proflattica) migliora l'emostasi dopo by-pass.</p>	<p>Non trasfusione proflattica. Sanguinamento microvascolare indica la necessità di PFC se PT/APTT > 1,5 normale il fibrin è stato portato a 80-100 con il crioprecipitato (non disponibile BdS) e/o l'eparina è stata completamente antagonizzata</p>		<p>Uso controverso nelle emorragie non correggibili chirurgicamente di pazienti sottoposti a circolazione extracorporea (CEC)</p>
WARFARIN	<p>Non usare FFP se non in presenza di emorragia severa</p>	<p>Uso di PFC per questa indicazione da considerare come eccezione. Tali casi sono sostanzialmente quelli in cui non sono disponibili fattori della coagulazione e in cui è indicato anche un supporto volemico (emorragia massiva)</p>				<p>Antidoto urgente Warfarin</p>	<p>In preparazione di interventi chirurgici e/o procedure invasive o nell'emorragie attive in pazienti in terapia con dicumarolici</p>

segue

	LG BCSH Inghilterra (2004) (51)	LG ANAES Francia (2002) (52)	LG Hellstern Germania (2002) (53)	LG CMAJ Canada (1997) (58)	LG REDCROSS USA (2003) (56)	LG ASA USA (2006) (54)	LG ASO S. Giovanni Battista Torino (2001)
TTP	Si, associato a PEX	Porpora Trombotica Trombocitopenica e HUS	Porpora Trombotica Trombocitopenica e HUS	Porpora Trombotica Trombocitopenica e HUS			Microangiopatie trombotiche
DOSE	Dose tradizionale di 10-15 ml/kg potrebbe essere insufficiente in tx massiva	10-15 ml/kg	10-20 ml/kg		10-15 ml/kg		Non specificata
NO MAI	<ul style="list-style-type: none"> - Ipovolemia, - PEX (eccetto Porpora Trombotica Trombocitopenica) - correzione di INR allungato in assenza di emorragia 	<ul style="list-style-type: none"> - come liquido di sostituzione nella PEX - come rimpiazzo volumico - come proflassi in pazienti non sanguinanti e non coagulopatici 	<ul style="list-style-type: none"> - ipovolemia, - ipoproteinemia, - deficit immunitari 	<ul style="list-style-type: none"> - Espansione volume intravascolare, - liquido di sostituzione nella plasmateresi (se non espressamente indicato); - per correggere ipoalbuminemia o ipoproteinemia - correzione ipogammaglobulinemia - trattamento emofilia e vWD invece del DDAVP e dei concentrati di fattori specifici - trattamento di altri deficit di fattori se esistono fattori concentrati inattivati o ricombinanti 			<ul style="list-style-type: none"> - Per espandere il volume intravascolare. - Per correggere ipoproteinemia, ipoalbuminemia, ipogammaglobulinemia, nei deficit di singoli fattori della coagulazione se esistono emoderivati specifici, per la profilassi del sanguinamento in pazienti cirrotici se non sottoposti a manovre invasive e/o interventi, come proflassi nei pazienti sottoposti a CEC
Altro	Le unità di PFC da plasmateresi e da SI sono equivalenti in termini di emostasi e effetti collaterali. Nelle epatopatie se c'è iperfibrinolisi andrebbe usato con cautela il PFC/SD per il deficit relativo di proteina S (rischio di CID)	La non tempestività dei test (ed i tempi richiesti per lo scongelamento del prodotto) permettono di comprendere l'impiego precauzionale, in situazioni particolari, prima della comparsa di anomalie biologiche. utile monitoraggio dell'emostasi al letto					

