



# LINEE GUIDA AZIENDALI SULLA TRASFUSIONE DI EMOCOMPONENTI NEL PAZIENTE ADULTO

Redazione / Aggiornamento		Verifica / Approvazione		Autorizzazione alla diffusione	
07/08/2008	<i>Dr.ssa C.Melli Dr.ssa .Battello Dr.ssa C. Dri, Dr.G.M.Guarrera, D.ssa M.Licari, D.ssa B.Martinez, D.ssa L.Mattioni D.ssa F.Patriarca, Dr.I.Vendramin</i>	09/09/2008	<i>Direttore SOC Medicina Trasfusionale Dr. V.De Angelis  Coordinatore Cobus Dr.G.M.Guarrera</i>	09/09/2008	<i>Comitato Aziendale per il Buon Uso del sangue</i>
Firma		Firma		Firma	

## RIFERIMENTI CHIAVE DELLA LINEA GUIDA

Capitolo Manuale JCI	Argomento specifico	ICD9-CM / MeSH	MeSH
Cura del paziente	Sangue ed emoderivati	Trasfusione di sangue e componenti ematici [99.0]	Blood Transfusion [E02.095.135]

## INDICE

• Scopo	Pag. 3
• Campo di applicazione	Pag. 3
• Destinatari	Pag. 3
• Storia del documento	Pag. 3
• Distribuzione del documento	Pag. 3
• Contenuto	Pag. 3
• Raccomandazioni per la trasfusione di concentrati eritrocitari	Pag.4
• Indicazioni alla trasfusione di concentrati eritrocitari	Pag.5
• Indicazioni inappropriate alla trasfusione di CE	Pag.13
• Raccomandazioni per la trasfusione di plasma	Pag.14
• Indicazioni alla trasfusione di plasma	Pag.14
• Indicazioni inappropriate alla trasfusione di plasma	Pag.15
• Modulo richiesta di plasma fresco congelato	Pag.16
• Raccomandazioni per la trasfusione di piastrine	Pag.17
• Indicazioni alla trasfusione di piastrine	Pag.17
• Indicazioni inappropriate alla trasfusione di piastrine	Pag.17
• Riferimenti bibliografici e legislativi	Pag.20
Allegato 1-scelta del fenotipo AB0 delle unità da trasfondere	Pag.24
Allegato 2-riepilogo indicazioni alla trasfusione	Pag.25
Allegato 3-tromboelastografia	Pag.27

- **Scopo**

Il presente documento vuole essere un punto di riferimento, uno strumento culturale utile ai clinici per utilizzare in modo oculato e motivato la risorsa sangue così anche da ottenerne il miglior rapporto costo-efficacia.

Non esistono studi controllati prospettici randomizzati che dimostrino in modo conclusivo l'utilità degli emocomponenti.

L'evidenza si basa sull'opinione degli esperti, su case reports e su studi osservazionali.

Esistono delle indicazioni cliniche sulle quali le LINEE GUIDA internazionali e nazionali concordano e delle controindicazioni ampiamente condivise.

L'evidenza dell'efficacia della trasfusione è indispensabile ai fini di una valutazione di appropriatezza ed è fondamentale per conferire maggiore base scientifica alla pratica trasfusionale.

La legislazione attualmente in vigore (1) richiede la verifica dell'appropriatezza della richiesta di emocomponenti come precisa prestazione di medicina trasfusionale.

Solo la conoscenza delle indicazioni appropriate e non appropriate e delle controindicazioni, a fronte di una richiesta trasfusionale compilata in tutte le sue parti, consente di ottimizzare il rapporto rischio-beneficio del "farmaco" sangue.

- **Campo di applicazione**

La linea guida si applica ogni qual volta si ritenga necessario ricorrere alla somministrazione di **emocomponenti omologhi** nei **pazienti adulti** medici o chirurgici, in elezione o urgenza.

L'autotrasfusione non è oggetto del presente documento.

- **Destinatari**

La linea guida è indirizzata a medici ed infermieri dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine coinvolti nell'impiego clinico degli emocomponenti.

- **Storia del Documento**

La presente linea guida aggiorna le raccomandazioni aziendali per la trasfusione degli emocomponenti alla luce di quanto segnalato nella letteratura più recente.

Revisione	Data	Motivo	Prossima revisione/aggiornamento
0	07/08/2008	Creazione del primo format del documento	2 anni dall'ultima revisione
1	14/06/2010	- <b>MSBOS aziendale</b> : modifiche in chir. generale, urologia, ortopedia, chirurgia vascolare -Revisione indicazioni <b>irradiazione emocomponenti</b>	

- **Distribuzione della linea guida**

La linea guida viene resa disponibile in intranet e in formato cartaceo presso le strutture aziendali.

- **Contenuto**

**Raccomandazione per la trasfusione di concentrati eritrocitari**

Terapia trasfusionale nell'anemia di pertinenza medica

Terapia trasfusionale nell'anemia di pertinenza chirurgica

MSBOS

Terapia trasfusionale nell'anemia acuta

### **Raccomandazioni per la trasfusione di plasma**

Modulo per la richiesta trasfusionale di plasma

### **Raccomandazioni per la trasfusione di piastrine**

## **RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI ERITROCITARI**

La trasfusione di concentrati eritrocitari(CE) è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti,quando la concentrazione di emoglobina è bassa e/o la capacità ossiforetica è ridotta,in presenza di meccanismi di compenso fisiologici inadeguati (tabella 1).

**Tabella 1** - Meccanismi di adattamento all'anemia.

- Aumento della gittata cardiaca:
  - Aumento della frequenza cardiaca ( meccanismo prevalente)
  - Aumento della frazione di eiezione
- Aumento del flusso ematico arterioso coronario (diminuito nei pazienti con lesioni stenotiche)
- Ridistribuzione del flusso ematico (da aree con bassa estrazione a tessuti con elevata richiesta di ossigeno)
- Aumento dell'estrazione di ossigeno
- Aumento del 2,3-difosfoglicerato eritrocitario

*Menitove J.E. : Red Cell Transfusion Therapy in Chronic Anemia, in Mintz P.D.:  
Transfusion Therapy, Clinical Principles and Practice. AABB Press 1999.*

Non esiste un valore assoluto di Hb che imponga la trasfusione; ogni paziente va valutato in base alla sua capacità di tollerare l'anemia: I pazienti cardiopatici e broncopneumopatici hanno rispettivamente una maggiore richiesta ed una minore saturazione di O<sub>2</sub> e pertanto hanno una maggiore necessità di ripristinare il potere ossiforetico del sangue.

Fattori clinici che alterano i meccanismi fisiologici di compenso all'anemia sono (2):

- fattori associati a ridotto incremento dell'output cardiaco:**  
ipovolemia,coronaropatie,patologie valvolari cardiache,cardiopatia congestizia,farmaci inotropi negativi;
- fattori associati ad una diminuita possibilità di incrementare l'estrazione di O<sub>2</sub>:**  
Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS),Systemic Inhalatory Response Sindrome (SIRS),  
Sindrome da ischemia-riperfusion-danno traumatico,sepsi;
- fattori associati con un incremento del consumo di O<sub>2</sub>:**  
febbre,dolore,stato d' ansia,stress,sepsi,SIRS,Sindromi da iperventilazione;
- fattori associati ad alterato scambio gassoso:**  
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO),ARDS.

## INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI CE

I criteri di compatibilità gruppo-ematica per la trasfusione di globuli rossi sono riportati nell'allegato 1.

Non ci sono parametri vincolanti per guidare la necessità di trasfondere globuli rossi. La decisione di trasfondere è complessa e dipende dai fattori causa dell'anemia, dalla severità e dalla cronicità dell'anemia, dalla capacità del paziente di compensare l'anemia, dall'aspettativa di ulteriori perdite e dalla necessità di procurare una riserva prima della comparsa della ipossia tissutale. I rischi della trasfusione devono essere anche bilanciati nei riguardi dei benefici attesi (3).

- A. Terapia trasfusionale nell'**anemia cronica di pertinenza internistica**
  
- B. Terapia trasfusionale nell'**anemia di pertinenza chirurgica**  
Maximum Surgical Blood Order Schedule (**MSBOS**)
  
- C. Terapia trasfusionale nell'**anemia acuta**
  
- D. Indicazioni a **trattamenti specifici**

### A. TERAPIA TRASFUSIONALE NELL'ANEMIA CRONICA DI PERTINENZA INTERNISTICA

- **Anemia cronica** non curabile con altre terapie
  
- **L'anemia cronica** va trattata, quando possibile, con terapia farmacologia specifica (ferro, vitamina B12, folati nelle forme carentiali e/o eritropoietina umana ricombinante nell'insufficienza renale cronica o nei pazienti con patologie oncoematologiche sottoposti a chemioterapia.  
Il ricorso alla trasfusione di CE deve essere preso in considerazione in presenza di un'anemia cronica grave, sintomatica, e non curabile in altro modo.

In accordo con le linee guida emanate da varie organizzazioni professionali, come il National Institute of Health (Consensus Conference, 1988), l'American College of Physicians (1992), l'American Society of Anesthesiologists (1996 e 2006), il Canadian Expert Working Group

(1997), il College of American Pathologists (1998), il British Committee on Standards in Haematology (2001), sono tollerati i seguenti valori soglia (trigger):

- **Hb inferiore a 8 g/dL (Hb intorno a 6-7 g/dL ed Hct circa 20%):** valore soglia di solito ben sopportato in caso di anemia cronica, con normale funzione dei meccanismi di compenso fisiologico.
- **Hb superiore a 8 g/dL (Hb circa 9-10 g/dL ed Hct circa 30%):** valore soglia per pazienti con compromissione dei meccanismi di compenso fisiologico (marcata riduzione dell'ossigenazione tissutale, della funzionalità cardiocircolatoria o respiratoria, malattia vascolare cerebrale o periferica)
- **Hb superiore a 10 g/dL:** in linea generale NON giustifica la trasfusione di CE, tranne rare eccezioni fra i pazienti che hanno impegnato al massimo tutte le risorse dei meccanismi di compenso fisiologico (grave malattia coronarica, grave pneumopatia cronica o grave malattia vascolare)

#### Indicazioni trasfusionali particolari:

- In pazienti sottoposti a trattamenti con chemioterapia o radioterapia, nei quali non si può attendere l'effetto della terapia con eritropoietina o questa non può essere usata, si può suggerire una soglia trasfusionale di 9-10 g/dL, per l'effetto protettivo dell'ipossia sulle neoplasie e per l'aumento della tossicità di alcuni chemioterapici in situazioni di anemia (10-12).
- La talassemia richiede, generalmente, una soglia trasfusionale di 9-9,5 g/dL di Hb, allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale (3).
- Nella drepanocitosi, le indicazioni fondamentali alla terapia trasfusionale con CE sono l'anemia e le occlusioni vascolari. La terapia trasfusionale non è generalmente indicata per valori di Hb > 7 g/dL; per la terapia trasfusionale di questi pazienti si devono utilizzare CE privi di Hb S; è improbabile lo sviluppo di occlusioni vascolari quando la percentuale di Hb S è inferiore al 30-40%; l'eritroexchange è indicato in previsione di interventi chirurgici maggiori, di chirurgia oculistica e per prevenire o trattare crisi vaso-occlusive acute (3,13).
- Nei pazienti piastrinopenici può essere indicata la terapia trasfusionale con CE per mantenere l'Hct intorno al 30% e ridurre il rischio emorragico (14,15). Gli eritrociti infatti modulano l'emostasi primaria favorendo l'aggregazione e la marginazione delle piastrine.

## B. TERAPIA TRASFUSIONALE NELL'ANEMIA di PERTINENZA CHIRURGICA

Storicamente il livello di Hb che era assunto come indicazione alla trasfusione nel paziente chirurgico era pari a 10 g/dL.

Più recentemente si è passati dalla semplice valutazione di un singolo parametro ad un più complesso criterio valutativo che tende a considerare attentamente il rapporto rischi/benefici nel singolo paziente abbassando peraltro notevolmente il valore di Hb di riferimento.

Dall'analisi comparativa delle linee guida si evince infatti una generale tendenza ad adottare dei **criteri sempre più restrittivi** nel ricorso alla trasfusione di CE.

In un recente studio condotto su pazienti cardiopatici ricoverati in terapia intensiva è emerso che il mantenimento di un range emoglobinico fra 7 g/dL e 9 g/dL invece che fra 10 g/dL e 12 g/dL non alterava l'outcome e la mortalità ad eccezione dei pazienti con un infarto miocardico acuto o una angina instabile (16). Risultato analogo in un trial multicentrico che ha coinvolto una popolazione estremamente eterogenea di pazienti ricoverati in terapia intensiva (17). Anche in una più recente review (18) in cui sono stati esaminati pazienti privi di patologie cardiache importanti (sia di tipo chirurgico, sia con perdita ematica acuta e trauma, sia ricoverati in terapia intensiva), una condotta trasfusionale restrittiva (trigger con Hb compresa fra 7 g/dL e 10 g/dL, più frequentemente trasfusi con Hb compresa fra 8 g/dL e 8,9 g/dL) è apparsa ugualmente sicura rispetto a una condotta trasfusionale più libera.

Nello studio pubblicato su JAMA nel 1998 sono stati valutati 8.787 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura di femore con età superiore a 60 anni: la mortalità a 30 e 90 giorni dall'intervento è stata sovrapponibile nei pazienti trasfusi e non trasfusi postoperatoriamente con Hb compresa fra 8 e 10 g/dL, indipendentemente da concomitanti malattie cardiovascolari e da altri fattori di rischio associati. Con valori di Hb > a 8 g/dL la trasfusione pre-operatoria non sembra influenzare la mortalità a 30 giorni postintervento (19).

In pazienti con **Hb > 10 g/dL la trasfusione non è quasi mai appropriata.**

Con Hb compresa fra **6 g/dL e 10 g/dL** la decisione di trasfondere un paziente deve essere supportata dalla concomitante presenza di segni e sintomi riferibili all'anemia (e non all'ipovolemia) oppure per prevenire eventi avversi gravi in pazienti con comorbidità importanti.

Con **Hb < 6-7 g/dL** la trasfusione è spesso appropriata, anche se in pazienti sani senza sintomi e segni riferibili all'anemia la soglia trasfusionale può essere abbassata (6,7,20-22).

Nelle linee guida scozzesi (21) è inoltre specificato il trigger trasfusionale nei pazienti cardiopatici: Hb < 8 g/dL.

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico vi sono evidenze a sfavore di una condotta trasfusionale libera con mantenimento di un elevato ematocrito (23-24).

La decisione di trasfondere CE dipende da:

- concentrazione di Hb (tabella 2)
- tipo di intervento
- entità e rapidità delle perdite ematiche (cfr. "Terapia trasfusionale nell'anemia acuta")
- condizioni cliniche del paziente (età, malattie cardiache, respiratorie)

**Tabella 2**-Criteri decisionali per la trasfusione perioperatoria

<b>Livello di emoglobina:</b>	<b>Indicazione alla trasfusione</b>
> 10 g/dL	CE raramente indicati
< 7 g/dL	CE generalmente indicati
7-10 g/dL	Valutazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• durata dell'anemia,</li> <li>• volume intravascolare,</li> <li>• entità dell'intervento chirurgico,</li> <li>• perdite ematiche previste</li> <li>• condizioni patologiche concomitanti, come una funzione polmonare compromessa, una gittata cardiaca inadeguata, un'ischemia miocardica, malattie circolatorie cerebrali o periferiche.</li> </ul>

*Consensus Conference on Perioperative Red Blood Cell Transfusion, JAMA 1988.*

La letteratura più recente (7) abbassa il trigger trasfusionale a 6 g/dL nel paziente giovane, asintomatico specialmente quando l'anemia è acuta.

In tutti i casi nei quali è prevedibile e/o necessario il ricorso all'uso di sangue allogeneico, si suggerisce di richiedere al Servizio Trasfusionale un numero di unità di CE non eccedente l'indicazione **MSBOS** per quel determinato intervento.

Uno studio retrospettivo delle richieste trasfusionali per intervento chirurgico in chirurgia generale, ortopedia, urologia e chirurgia vascolare ha permesso di elaborare un MSBOS aziendale che sostituisce quello indicato dal *British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force* (27) per ogni tipologia di intervento.

Per quanto riguarda le rimanenti tipologie di intervento rimangono valide le indicazioni del *British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion* (27) che riportano la richiesta massima accettabile in condizioni operatorie standard e in presenza di una buona pratica trasfusionale (tabella 3) in attesa di definire un MSBOS aziendale.

**Tabella 3** - Proposta di Richiesta Massima di Sangue per Tipo di Intervento-MSBOS

<b>Chirurgia generale</b>	<b>nr. massimo di unità-nuovo MSBOS</b>
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco	(*) T&S
Laparotomia esplorativa	2
Plastica della parete addominale	T&S
Vagotomia	T&S
Esofagectomia	2 anziché 4
Ernia iatale per via laparotomia	T&S
Gastrostomia ed enterostomie	T&S
Resezioni gastriche	T&S
Gastrectomia totale	T&S anziché 2
Esofago-gastrectomia	4
Biopsia epatica	T&S
Resezioni epatiche	T&S anziché 2
Epatectomia	2 anziché 4
Splenectomia	T&S

Resezione del retto per via addomino-perineale	T&S anzichè 4
Resezione anteriore del retto	T&S anzichè 2
Resezione anteriore del retto laparoscopica	T&S
Resezioni ileali	T&S anzichè 4
Resezioni coliche	T&S anzichè 2
Resezione colica laparoscopica	T&S
Emicolectomia,colectomia	2
Mastectomia semplice	T&S
Tiroidectomia	T&S
Paratiroidectomia	T&S
Surrenalectomia	3
Pancreasectomia	4
Trapianto di rene	T&S anzichè 2
Trapianto di fegato	10
Prelievo di midollo	2
<b>Chirurgia toracica</b>	<b>nr. massimo di unità</b>
Biopsia polmonare	T&S
Pneumonectomia	2
Lobectomia	2
Mediastinoscopia	T&S
Decorticazione pleurica	2
Toracotomia esplorativa	T&S
<b>Chirurgia cardio-vascolare</b>	<b>nr.massimo di unità-nuovo MSBOS</b>
Amputazione gamba	T&S
Simpaticectomia	T&S
Tromboendarteriectomia (TEA) femorale	T&S
Tromboendarteriectomia (TEA) carotide	T&S
By-pass aorto-femorale	2
By-pass aorto-iliaco	3 anziché 4
Aneurismectomia aorta addominale	3 anziché 4
Aneurismectomia aorta toracica	6
Safenectomia varicectomia	T&S
Sostituzioni valvolari	4
By-pass aorto-coronarico	4
<b>Neurochirurgia</b>	<b>nr.massimo di unità</b>
Ipofisectomia	T&S
Laminectomia per ernia discale lombo-sacrale	T&S
Derivazioni per idrocefalo	T&S
Asportazione meningioma	2
Asportazione tumori cerebrali	2
Ematoma subdurale cronico	T&S
Aneurismectomia cerebrale	2
Cranioplastica	T&S
<b>Urologia</b>	<b>n° massimo di unità-nuovo MSBOS</b>
Resezione transuretrale prostata(TURP)	T&S
Adenomectomia prostatica a cielo aperto	2

Prostatectomia radicale	T&S anzichè 4
Resezione transuretrale della vescica (TUR)	T&S
Cistectomia	2 anzichè 4
Nefrectomia radicale	2
Pielolitotomia radicale	T&S
<b>Ostetricia/Ginecologia</b>	<b>n° massimo di unità</b>
Taglio cesareo	T&S
Isterectomia addomino/vaginale	T&S
Laparo-isterectomia + annessiectomia bilaterale	4
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2
<b>Chirurgia ortopedica</b>	<b>n° massimo di unità-nuovo MSBOS</b>
Osteotomia/biopsia ossea	T&S
Innesto osseo da cresta iliaca	2
Artrodesi di colonna	2
Protesi totale d'anca, di ginocchio, di spalla, di gomito	T&S anzichè 2
Rimozione di mezzi di sintesi dell'anca, di chiodo femorale	T&S
Revisione artroprotesi d'anca	3 anzichè 4
Revisione artroprotesi di ginocchio	2
Sostituzione di protesi d'anca	4

**Legenda:**

(\*) **T&S = Type and Screen** (*Type* = tipizzazione eritrocitaria con determinazione del gruppo ABO e del tipo Rh; *Screen* = ricerca degli anticorpi irregolari anti-eritrocitari)

L'MSBOS serve anche come guida per l'indicazione all'**autotrasfusione**, da limitarsi a interventi di chirurgia elettiva per i quali sia prevista la trasfusione di almeno due unità di sangue e tempi adeguati per la raccolta (si raccomanda un intervallo di almeno una settimana fra un predeposito e l'altro e tra l'ultimo predeposito e la data dell'intervento).

### C. TERAPIA TRASFUSIONALE NELL'ANEMIA ACUTA

Le trasfusioni di sangue omologo si effettuano sempre **dopo aver corretto con soluzioni di cristalloidi o di colloidi l'eventuale ipovolemia associata.**

La **concentrazione di Hb** rappresenta solo una delle variabili da considerare. Va ricordato che i pazienti con anemia acuta possono presentare valori di Hct normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato. Diviene quindi molto importante la **valutazione clinica** del paziente, considerando la capacità del paziente di aumentare l'output cardiaco e l'estrazione di O<sub>2</sub>, le necessità metaboliche tissutali ed il potenziale rischio di complicanze.

L'**entità della perdita ematica** è l'altro importante parametro da considerare (tabella 4).

Ad eccezione delle situazioni di emergenza occorre rivalutare il paziente dopo ogni singola trasfusione al fine di minimizzare l'impiego di emazie da donatore.

**Tabella 4-**Reazione all'emorragia acuta di crescente gravità e indicazioni trasfusionali

Classe di emorragia	Riduzione vol. ematico totale	mL *	Segni clinici e provvedimenti terapeutici
Classe I	< 15%	< 750	<i>Talora reazione vaso-vagale nei donatori.</i> Soluzioni cristalloidi/colloidi <b>CE non necessari, se non è preesistente anemia</b>
Classe II	15-30%	750-1.500	<i>Tachicardia da sforzo.</i> Soluzioni cristalloidi/colloidi. <b>CE non necessari, se non è preesistente un'anemia e/o una malattia cardiopolmonare</b>
Classe III	30-40%	1.500-2.000	<i>Tachicardia da sforzo e ipotensione ortostatica, ansietà</i> Soluzioni cristalloidi/colloidi. <b>Probabile necessità di trasfondere CE</b>
Classe IV	> 40%	> 2.000	<i>Pressione venosa centrale, portata cardiaca e pressione arteriosa diminuite, fame d'aria, polso rapido e filiforme, cute fredda e sudata, oliguria, confusione. Shock grave, letargia, coma, morte.</i> <b>Necessaria infusione rapida di soluzioni cristalloidi/colloidi e di CE</b>

\* In persona adulta di peso corporeo di 70 Kg e con volume ematico totale di 5000 ml.

- *Mc Collough, : J Transfusion medicine. Mc Graw Hill 1998 (25)*
- *Kennedy, M.S. : Blood transfusion therapy. AABB Press 1985 (26)*

## D. INDICAZIONI A TRATTAMENTI SPECIFICI

### 1. CE LEUCODEPLETI (FILTRATI)

**Contengono un numero di leucociti inferiore a  $1 \times 10^6$**  per unità in seguito ad un processo di filtrazione *pre-storage* (in linea) o *post-storage* (in laboratorio o *bedside*).

- Prevenzione dell'alloimmunizzazione antileucocitaria nei casi di un supporto trasfusionale a lungo termine (28,29)
- Prevenzione delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche indotte dalla presenza di anticorpi anti-leucocitari (28,29)
- Prevenzione di un'infezione da CMV in caso di deficit immunitario (28,29)
- Prevenzione dell'alloimmunizzazione HLA (contro antigeni del trapianto) in pazienti candidati al trapianto di cellule staminali emopoietiche (28,29)
- Prevenzione della refrattarietà alla trasfusione piastrinica. (28,29)
- Trasfusioni intrauterine (28,29)

### 2. CE LAVATI

**Contengono una quantità ridotta al minimo di proteine plasmatiche**, in seguito alla rimozione della maggior parte del plasma residuo, dopo lavaggio dell'unità di globuli rossi con soluzione fisiologica.

- Prevenzione di reazioni allergiche (orticarioidi non sensibili agli antistaminici o anafilattiche) nei confronti delle proteine plasmatiche infuse (per es. in soggetti con storia di reazioni allergiche da plasma o con deficit di IgA)
- Reazioni febbrili post-trasfusionali, presenti anche con l'impiego di emazie leucodeplete

### 3. CE IRRADIATI

**Contengono linfociti inattivati**, in seguito all'irradiazione pre-trasfusionale con una dose di raggi  $\gamma$  di almeno 25 Gy.

L'irradiazione è il solo metodo attualmente disponibile per prevenire la graft versus host disease (GvHD) associata alla trasfusione nei seguenti casi:

- Trasfusione intrauterina (30)
- Immunodeficit congeniti cellulari (30)
- Trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I e II grado (30)
- Trapianto allogenico: dall'inizio del condizionamento fino alla fine della profilassi della GvHD (30)
- Donatore di midollo per trapianto allogenico (30)
- Autotrapianto di midollo o staminali : nei 7 giorni prima della raccolta del midollo o delle staminali e fino a 3 mesi dopo il trapianto o 6 mesi per i pazienti sottoposti ad irradiazione totale (30)
- Linfoma di Hodgkin e pazienti affetti da malattie linfoproliferative trattati con analoghi delle purine (fludarabina, cladribine e Deoxicoformicina) (30)
- Anemia aplastica

## INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DI CE

- Hb superiore a 10 g/dL (a parte rare eccezioni);
- per espandere il volume vascolare quando è adeguata la capacità di trasporto di ossigeno;
- in sostituzione di ematinici (ferro, vitamina B12, folati);
- per aumentare il senso di benessere.

## RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI PLASMA

**L' indicazione all'uso del plasma è limitata essenzialmente alla correzione di un deficit della coagulazione associato a emorragia in atto o a grave rischio emorragico (7,31-35).**

I prodotti a disposizione in Azienda sono:

- **plasma fresco congelato (PFC):** emocomponente preparato da sangue intero o raccolto mediante aferesi e adeguatamente congelato per preservare i fattori labili della coagulazione
- **plasma inattivato con solvente/detergente (PFC S/D):** è un prodotto farmaceutico, ottenuto da un pool di circa 1.000 unità di PFC

**La somministrazione del plasma senza test laboratoristici di verifica della coagulopatia non è in genere giustificata.** Le eccezioni sono rappresentate da situazioni di emergenza (risultati laboratoristici non disponibili per ragioni di tempo) come in presenza di sanguinamento microvascolare nella trasfusione massiva.

Per la trasfusione di plasma, in presenza di sanguinamento, il **valore soglia** è rappresentato da un valore di INR o di aPTT ratio maggiore di 1.5 volte e/o fibrinogeno < 1 g./l e/o prolungamento del parametro R del tromboelastogramma (TEG) (cfr. Allegato 3).

Il **dosaggio** raccomandato è : **10-15 ml./Kg.**

### INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI PLASMA:

- a) Deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione** in presenza di sanguinamento o procedure invasive quando non sono disponibili i concentrati dei singoli fattori (in genere fatt. V e XI) (7,31-35)
- b) Nella coagulazione intravascolare disseminata (CID)** in presenza di sanguinamento attivo con INR e aPTT ratio >1,5 (7,31-35)
- c) Come antagonista degli anticoagulanti orali** in presenza di sanguinamento severo o in preparazione di procedure invasive urgenti con INR  $\geq 2,2$ ; si raccomanda anche vitamina K alla dose di 5 mg. e.v. (7,31-35); in caso di emorragia intracranica o emorragia maggiore a rischio vitale il concentrato di complesso protrombinico è di prima scelta (36-37)
- d) Nel trattamento della porpora trombotico trombocitopenica**, in associazione a plasmaferesi
- e) In alcuni casi di terapia aferetica (Plasma exchange)** (7,31-35)
- f) Nella trasfusione massiva** in presenza di sanguinamento microvascolare con INR e aPTT ratio >1,5 e piastrine >50.000/ul e sempre dopo normalizzazione della volemia (7,31-35)
- g) In caso di severa epatopatia** con INR  $\geq 2$  e sanguinamento in atto; l'uso in profilassi non è indicato per alcune procedure invasive se INR < 2 (7,31-35).
- h) In caso di sanguinamento e tempo di reazione R del TEG lungo** (cfr. Allegato 3).
- i) In caso di sanguinamento e presenza al TEG di angolo alpha ridotto o parametro K allungato ed in assenza di disponibilità di crioprecipitati** (cfr. Allegato 3).

## INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DI PLASMA:

- a) Utilizzo come plasma expander
- b) Per incremento della protidemia
- c) Deficit congeniti o acquisiti dei fattori della coagulazione, non accompagnati da emorragia
- d) A scopo profilattico in caso di trasfusione massiva o di circolazione extracorporea
- e) Nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia.

## CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE ALLA TRASFUSIONE DI PLASMA:

- Deficit di IgA con Ac anti-IgA

Analisi retrospettive e case reports suggeriscono un' associazione tra i ridotti livelli di attività di proteina S trovati nel **PFC S/D** ed il tromboembolismo venoso quando il PFC S/D viene impiegato nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica (40,41) o somministrato durante il trapianto di fegato (42,43). L'eccessivo sanguinamento causato dall'iperfibrinolisi, verosimilmente causato dai bassi livelli di attività dell'inibitore della plasmina, ha destato ulteriore preoccupazione sull'utilizzo del PFC S/D (43).

In realtà, da una revisione della letteratura, sembra che il significato clinico dei ridotti livelli di attività di proteina S e di inibitore della plasmina siano stati sopravvalutati, ma al momento non è possibile escludere che possano contribuire all'attivazione della coagulazione nel contesto della porpora trombotica trombocitopenia e del trapianto di fegato (44). Pertanto se ne controindica l'utilizzo nel trapianto di fegato. Nella porpora trombotica trombocitopenia deve essere utilizzato insieme al PFC nei plasma exchange.

**Compatibilità AB0/RhD:** deve essere utilizzato plasma AB0-compatibile con il ricevente, mentre non è necessario rispettare la compatibilità Rh.

I criteri di compatibilità AB0 sono riportati in Allegato 1.

**Modalità di scongelamento:** in agitazione continua alla temperatura di 37°C in bagnetto termostato.

**Conservazione dopo scongelamento:** in caso di ritardo della trasfusione il plasma deve essere conservato a 4°C e trasfuso entro 4 ore, se è richiesto il rimpiazzo del fattore VIII, o entro 24 ore. Trascorso tale periodo l'unità di plasma deve essere declassata ed inviata al frazionamento industriale.

**Monitoraggio:** auspicabile un controllo di INR e aPTT ratio 4 ore dopo l'infusione per valutare l'efficacia della trasfusione.

**Modulo di richiesta di PFC :** viene riportato nella pagina seguente.

**Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine**  
S.O.C. di Medicina Trasfusionale  
Direttore Dr. Vincenzo de Angelis

**RICHIESTA DI PLASMA FRESCO CONGELATO**

Paziente: ..... data di nascita: .....peso: .....

Patologia di base:.....Ospedale: .....Reparto: .....

**INDICAZIONI NON APPROPRIATE ALL'USO DEL PLASMA FRESCO CONGELATO**

1. plasma expander
2. incremento protidemia
3. deficit coag. congenito o acquisito in assenza di emorragia
4. a scopo profilattico in caso di CEC o di trasfusione massiva
5. nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia

**INDICAZIONI ALL'USO DEL PLASMA FRESCO CONGELATO**

**VALORI SOGLIA** PT e aPTT ratio > 1,5 e/o fibrinogeno < 1 g./l.

**Inserire i dati richiesti e selezionare una delle indicazioni seguenti**

PT(sec.) = ..... aPTT(sec)= ..... INR= ..... FIBRINOGENO(mg/dl)= .....

INDICAZIONE	LINEE GUIDA PER L'USO DI PLASMA FRESCO CONGELATO
-------------	--

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Antidoto iperdosaggio warfarin<br><br><input type="checkbox"/> Coag.intravascolare disseminata(CID)<br><input type="checkbox"/> Porpora trombotica trombocitopenica<br><input type="checkbox"/> Trasfusione massiva<br><input type="checkbox"/> Deficit fatt.coag.<br><input type="checkbox"/> Malattia epatica<br><input type="checkbox"/> Altro<br><b>da compilare se non rientra nelle precedenti indicazioni</b> | in presenza di <u>sanguinamento severo</u> o in preparazione di <u>procedure</u> invasive <u>urgenti</u> con <b>INR ≥ 2,2</b> ; si raccomanda anche vitamina K alla dose di 5 mg. e.v.; in caso di emorragia intracranica o emorragia maggiore a rischio vitale il concentrato di compl. protrombinico è di prima scelta<br><br>in presenza di <u>sanguinamento attivo</u> con INR e aPTT ratio >1,5<br><br>nel trattamento in associazione a <u>plasmaferesi</u><br><br>in presenza di <u>sanguinamento microvascolare</u> con INR e aPTT ratio >1,5 e piastrine > 50.000/uL e <b>sempre dopo normalizzazione della volemia</b> in assenza dei concentrati specifici( in genere fatt. V e XI ) e solo in caso di <u>sanguinamento</u> o <u>procedure</u> invasive<br><br>in caso di severa epatopatia con INR ≥ 2 e <u>sanguinamento</u> in atto; l'uso in profilassi non è indicato per alcune <u>procedure</u> invasive se INR < 2.<br><br>.....<br>.....<br>..... |
|---|---|

DOSAGGIO RACCOMANDATO : 15 ml/Kg

Data: .....

**QUANTITA' RICHIESTA(in ml.)** : .....

**Timbro e firma del medico**

## RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

La trasfusione di concentrati piastrinici è indicata per la **profilassi e la terapia delle emorragie** nei pazienti affetti da **piastrinopenia o da deficit funzionali primitivi o secondari delle piastrine** (32,45-53).

La causa della piastrinopenia dovrebbe, dove possibile, essere stabilita prima dell' intervento trasfusionale, in quanto l'efficacia della terapia sostitutiva dipende dalla patologia di base. La trasfusione di piastrine non trova indicazione nelle piastrinopenie autoimmuni, salvo che per correggere una emorragia a rischio vitale per il paziente.

La somministrazione di piastrine determina frequentemente la comparsa di alloimmunizzazione, con conseguente refrattarietà trasfusionale.

### INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

#### Pazienti internistici

- a) in condizioni stabili e senza complicanze con **piastrine  $\leq 10.000/ul$**  (32,45-53);
- b) con sanguinamento in atto con **piastrine  $\leq 20.000/ul$**  (32,45-53);
- c) in presenza di : ipertensione arteriosa, febbre elevata, rapido calo delle piastrine, infezione chemioterapia, anomalità della coagulazione con **piastrine  $\leq 20.000/ul$**  (32,45-53)

#### Pazienti chirurgici

- a) con **piastrine  $< 50.000/ul$**  (6,7,32,45,51,52);
- b) con **piastrine  $< 100.000/ul$**  per procedure a cielo coperto, neurochirurgia, campi operatori altamente vascolarizzati (6,7,32,45,51,52), post CEC o altro con disfunzione piastrinica e sanguinamento in atto (6,7,45);
- c) con **conta piastrina nella norma**, in presenza di una riconosciuta **disfunzione piastrinica** (es. secondaria a terapia con aspirina in periodo preoperatorio) e sanguinamento microvascolare in atto (6,7,45);
- d) con documentata alterazione della funzionalità piastrinica (con il TEG o con l'aggregometro) e sanguinamento in atto, se non ci sono controindicazioni alla trasfusione piastrinica (cfr. Allegato 3).

### INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

- a) Piastrinopenie da eccessiva distruzione o piastrinopatie, se non in presenza di emorragia a rischio vitale per il paziente (32,45).
- b) Porpora Trombotica Trombocitopenica ed altre microangiopatie, se non in presenza di emorragia a rischio di vita per il paziente (32,45).
- c) Piastrine  $> 10.000/ul$  in condizioni stabili e senza complicazioni (45).
- d) Profilassi durante circolazione extracorporea e trasfusione massiva (39,45).
- e) Trombocitopenia da eparina, se non in presenza di episodi di sanguinamento a rischio vitale per il paziente (45,54).
- f) CID "cronica" in assenza di sanguinamento (45).

## Compatibilità AB0/RhD

I concentrati piastrinici dovrebbero essere AB0-identici per una resa efficace o,almeno, AB0-compatibili.

Può essere prudente utilizzare piastrine AB0 compatibili soprattutto laddove si ipotizzi un prolungato supporto trasfusionale. Tuttavia, in caso di trasfusione urgente in assenza di piastrine AB0 compatibili la trasfusione NON deve essere ritardata (55).

---

I criteri di compatibilità AB0 sono riportati in Allegato 1.

**Monitoraggio:** auspicabile una conta piastrinica dopo un'ora e dopo 24 ore dall'infusione per valutare l'efficacia della trasfusione ed evidenziare i pazienti che risultano refrattari.

## Refrattarietà alla trasfusione piastrinica

Si verifica quando l'”incremento corretto” del n° delle piastrine calcolato un'ora e/o 24 ore dopo la trasfusione è inferiore rispettivamente a 7.500/ul ed a 4.500/ul.

L'”incremento corretto” si ottiene con l'applicazione della seguente formula:

$$\frac{(\text{conta piastrinica post-trasfusione} - \text{conta pre-trasfusione}) \times \text{superficie corporea in mq}}{\text{N° piastrine trasfuse (x } 10^{11})}$$

Un incremento corretto normale alla prima ora e ridotto a 24 ore è significativo di un aumentato consumo piastrinico indotto da cause non immunologiche quali: febbre, sepsi, splenomegalia, emorragia importante, CID, somministrazione di amfotericina B (56).

Un incremento corretto ridotto già alla prima ora è generalmente caratteristico di un'alloimmunizzazione verso antigeni leucocitari e piastrinici (antigeni HLA di classe I e antigeni piastrino-specifici, in particolare l' HPA-1°).

## Trattamento di pazienti refrattari (56):

- Trasfusione di PLT fresche.
- Attendere 2 ore dall'infusione di amfotericina B.
- Trasfusione di PLT compatibili selezionate da: donatori HLA-compatibili, donatori compatibili con prova di compatibilità.

Si segnala che la trasfusione di piastrine HLA-compatibili non è una strategia di prima linea perché implica la presenza di un numero molto elevato di donatori di piastrine da aferesi tipizzati.

## INDICAZIONI A TRATTAMENTI SPECIFICI

### **1. CONCENTRATI PIASTRINICI LEUCODEPLETI (FILTRATI)**

- a) Prevenzione dell'alloimmunizzazione antileucocitaria e della refrattarietà piastrinica nei casi di un supporto trasfusionale a lungo termine (45)
- b) Prevenzione delle reazioni febbrili non emolitiche (45)
- c) Prevenzione dell'alloimmunizzazione HLA (contro antigeni del trapianto) in pazienti candidati al trapianto di cellule emopoietiche (45)
- d) Riduzione del rischio di trasmissione di virus a localizzazione intraleucocitaria, fra i quali il CMV (45)

Si rammenta che **i concentrati piastrinici prodotti presso la nostra struttura sono tutti filtrati alla produzione.**

### **2. CONCENTRATI PIASTRINICI LAVATI**

- a) Prevenzione di reazioni allergiche o anafilattiche in pazienti con deficit di IgA (45)
- b) Pazienti con ripetute reazioni dopo trasfusione di piastrine(45)

I lavaggi comportano una riduzione del contenuto di piastrine.

### **3. CONCENTRATI PIASTRINICI IRRADIATI**

---

**Contengono linfociti inattivati**, in seguito all'irradiazione pre-trasfusionale con una dose di raggi  $\gamma$  di almeno 25 Gy (45).

#### INDICAZIONI:

PREVENZIONE DELLA GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD)-TRASFUSIONE-ASSOCIATA NEL CASO DI:

- Trasfusione intrauterina (30)
- Immunodeficit congeniti cellulari (30)
- Trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I e II grado (30)
- Trapianto allogenico : dall'inizio del condizionamento fino alla fine della profilassi della GvHD ( 30)
- Donatore di midollo per trapianto allogenico (30)
- Autotrapianto di midollo o staminali : nei 7 giorni prima della raccolta del midollo o delle staminali e fino a 3 mesi dopo il trapianto o 6 mesi per i pazienti sottoposti ad irradiazione totale (30)
- Linfoma di Hodgkin e pazienti affetti da malattie linfoproliferative trattati con analoghi delle purine (fludarabina, cladribine e Deoxicoformicina) (30)
- Anemia aplastica

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E LEGISLATIVI

1. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale N. 85 del 13/04/05. Decreto Legislativo 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti.
2. Van der Linden P. Transfusion strategy. Eur J Anaesth 2001;18:495-8
3. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113: 24-31.
4. Office of Medical Applications of Research, National Institutes of Health. Perioperative red blood cell transfusion. JAMA 1988; 260: 2700-3.
5. Audet AM, Goodnough LT. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. Ann Intern Med 1992; 116: 403-6
6. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
7. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an update report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Anesthesiology 2006; 105: 198-208
8. Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Can Med Assoc J. 1997; 156: S1-24.
9. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J et al. Practice parameter for use of blood cell transfusion. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 130-8.
10. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. Transfusion Clin Biol 2005; 12: 5-10
11. Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. Clin Lab Haematol 2005;27:1-13
12. Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? Oncologist 2004;9 (Suppl 5): 31-40
13. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guideline. Transfus Med Rev 2007; 21:118-33
14. Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. Transf and Apheresis Science (2004); 31:55-66
15. Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. Thromb Haemost 2005; 94: 1213-8
16. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? Crit Care Med 2001; 29: 227-34.

17. Hebert PC et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
18. Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; 16: 187-99.
19. Carson JL, Duff A, Jesse A, Lawrence VA, Poses M, Huber EC, O'Hara, Noveck H, Strom BL. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998; 279(3): 199-205
20. Hill SR, Carles PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. *Cochrane Database Syst Rev* 2002
21. Perioperative Blood transfusion for Elective Surgery Scottish Intercollegiate Guidelines Network
22. Spahn DR. Perioperative Transfusion Triggers for red Blood Cells. *Vox Sang* 2000;78 Suppl 2:163-6
23. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, Radovancevic B, McAllister HA Jr, Cooley DA. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39(10):1070-7
24. Spiess BD, Ley C, Body sc, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano DT, Levin J. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(3):460-7
25. Mc Cullough J. *Transfusion Medicine*. Mc Graw Hill; 1998
26. Kennedy, MS. *Blood Transfusion Therapy*. AABB; 1985
27. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for implementation of maximum surgical blood order schedule. *Clin Lab Haemat* 1990;12: 321-7
28. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leukocyte-depleted blood components. *Transfus Med*, 1998; 8:59-71
29. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion*, 2001; 41: 1310
30. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host-disease. *Transfus Med* 1996;6:261-71
31. Hellstern P, Muntean W, Schramm W, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 95: 53-7
32. Istituto Superiore di Sanità. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Rapporti ISTISAN 04/10. Available at: <http://www.iss.it>.
33. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2004;126: 139-52

34. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28.
35. Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). Guida alla Terapia con Anticoagulanti Orali, Edizione 2007
36. Huttner HB, Schellinger PD, Hartman M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral haemorrhage related to oral anticoagulant therapy. *Stroke* 2006; 37: 1465-70
37. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4: 967-70
38. Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 963-6
39. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135: 634-41
40. Flamholz R, Jeon HR, Baron JM, et al: Study of three patients with thrombotic thrombocytopenic purpura exchanged with solvent/detergent-treated plasma: is its decreased protein S activity clinically related to their development of deep vein thromboses? *J Clin Apheresis* 2000, 15:169-172.
41. Yarranton H, Cohen H, Pavord SR, et al: Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003, 121:778-785.
42. Coignard BP, Nguyen GT, Tokars JL, et al: A cluster of intra-operative deaths in a liver transplant center associated with the use of solvent/detergent plasma, California, 2000. Annual meeting SHEA 2001, platform presentation No. 117
43. De Jonge J, Groenland THN, Metselaar HJ, et al. : Fibrinolysis during liver transplantation is enhanced by using solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP). *Anesth Analg* 2002, 94:1127-1131.
44. Hellstern, Peter. Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Current Opinion in Hematology* 2004, 11:346-350
45. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusion. *Br J Haematol* 2003; 122: 10-23
46. Tinmouth AT., Freedman J. Prophylactic Platelet Transfusions: Which Dose Is the Best Dose? A Review of the Literature. *Transf Med Reviews* 2003; 17:181-193
47. Heal MH, Blumberg N. Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Reviews* 2004; 18: 149-65
48. Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF: Platelet transfusion prophylaxis for patient with haematological malignancies: where to now? *Br J Haematol* 2005; 131: 588-95
49. Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519-38
50. Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold : a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001; 41:67-76

51. Rebutta P. Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5: 288-310
52. Rebutta P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transf Clin Biol* 2001; 8: 249-54
53. Wandt H, Schaefer-eckart K, Frank M, et al. A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 387-92
54. Keeling D, Davidson S, Watson H; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133: 259-69
55. AABB Technical Manual 15<sup>th</sup> Edition, 2005
56. Slichter Sj, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105: 4106-14
57. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). Standard di Medicina Trasfusionale. 1st Edition, September 2007. Edizioni SIMTI, Italy.

### Allegato 1

#### Terapia trasfusionale: scelta del fenotipo AB0 delle unità da trasfondere

EMOCOMPONENTE	FENOTIPO AB0 DEL RICEVENTE	FENOTIPO AB0 DA TRASFONDERE (in ordine di scelta)
EMAZIE CONCENTRATE	0 A B AB	0 A,0 B,0 AB,A,B,0
PLASMA	0 A B AB	0,A,B,AB A,AB B,AB AB
PIASTRINE	0 A B AB	0,A,B,AB A,AB (0 deplasmate)* B,AB (0 deplasmate) * AB(A,B,0 deplasmate) *

\*oppure negative per anti-A/B ad alto titolo

**N.B.** in caso di trasfusione urgente in assenza di piastrine AB0 compatibili la trasfusione NON deve essere ritardata

## Allegato 2-RIEPILOGO

### 1. INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI ERITROCITI CONCENTRATI

INDICAZIONI INAPPROPRIATE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &gt; 10 g/dL.</li> <li>• Espansione del volume vascolare in presenza di adeguata capacità di trasporto di ossigeno.</li> <li>• In sostituzione di ematinici.</li> <li>• Per aumentare il senso di benessere</li> </ul>

INDICAZIONI APPROVATE DAL COBUS per la verifica dell'appropriatezza trasfusionale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemie croniche con Hb &lt;7 g/dL o Ht &lt;21%</li> <li>• Anemie non croniche con Hb &lt;8 g/dL o Ht &lt;24%</li> <li>• Hb &lt; 10 g/dL in pazienti con compromissione dei meccanismi di compenso fisiologico</li> <li>• Sanguinamento in atto con Hb &lt; 9 g/dL</li> <li>• Sanguinamento in atto con perdita &gt; 30% del volume ematico totale</li> <li>• Protocolli di regime ipertrasfusionale della talassemia</li> </ul>

Se si ritiene necessario mantenere l'Hb di un determinato paziente ad un livello diverso da quanto concordato dal COBUS, il medico richiedente deve indicare nella richiesta trasfusionale le condizioni cliniche che hanno condotto a questa valutazione e, possibilmente, contattare il medico trasfusionista per discutere il caso clinico.

### 2. INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI PIASTRINICI

INDICAZIONI INAPPROPRIATE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piastrinopenie da eccessiva distruzione o piastrinopatie, se non in presenza di emorragia a rischio vitale</li> <li>• Porpora Trombotica Trombocitopenica ed altre microangiopatie, se non in presenza di emorragia a rischio vitale</li> <li>• Piastrine &gt; 10.000/uL in condizioni stabili e senza complicanze</li> <li>• Profilassi durante CEC e trasfusione massiva</li> <li>• Trombocitopenia da eparina, se non in presenza di emorragia a rischio vitale</li> <li>• CID "cronica" in assenza di sanguinamento</li> </ul>

INDICAZIONI APPROVATE DAL COBUS per la verifica dell'appropriatezza trasfusionale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLT &lt; 10.000/uL</li> <li>• PLT &lt; 20.000/uL in presenza di : sanguinamento, ipertensione arteriosa, febbre elevata, infezione, chemioterapia, conteggio piastrinico rapidamente decrescente, anomalità della coagulazione</li> <li>• PLT &lt; 50.000/uL in presenza di procedure invasive</li> <li>• PLT &lt; 100000/uL per procedure a cielo coperto, neurochirurgia, campi operatori altamente vascolarizzati, post CEC o altro con disfunzione piastrinica e sanguinamento in atto</li> <li>• PLT nella norma, ma documentata disfunzione piastrinica e sanguinamento microvascolare in atto.</li> </ul>

**Si raccomanda di concordare con il medico trasfusionista le modalità operative da seguire in presenza di situazioni non codificate.**

### 3. INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI PLASMA

#### INDICAZIONI INAPPROPRIATE

- plasma expander
- incremento protidemia
- deficit coagulativo congenito o acquisito in assenza di emorragia
- a scopo profilattico in caso di CEC o di trasfusione massiva
- nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia

INDICAZIONE	LINEE GUIDA PER L'USO DI PLASMA FRESCO CONGELATO
-------------	--

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Antidoto iperdosaggio warfarin         | in presenza di <u>sanguinamento severo</u> o in preparazione di <u>procedure invasive urgenti</u> con <b>INR <math>\geq 2,2</math></b> ; si raccomanda anche vitamina K alla dose di 5 mg. e.v.; in caso di emorragia intracranica o emorragia maggiore a rischio vitale il concentrato di compl. protrombinico è di prima scelta |
| <input type="checkbox"/> Coag. intravascolare disseminata (CID) | in presenza di <u>sanguinamento attivo</u> con <b>INR e aPTT ratio <math>&gt;1,5</math></b>   |
| <input type="checkbox"/> Porpora trombotica trombocitopenica    | nel trattamento in associazione a <u>plasmaferesi</u>   |
| <input type="checkbox"/> Trasfusione massiva                    | in presenza di <u>sanguinamento microvascolare</u> con <b>INR e aPTT ratio <math>&gt;1,5</math></b> e piastrine $> 50.000/uL$ e <b>sempre dopo normalizzazione della volemia</b>  |
| <input type="checkbox"/> Deficit fatt.coag.                     | in assenza dei concentrati specifici ( in genere fatt. V e XI ) e solo in caso di <u>sanguinamento</u> o <u>procedure invasive</u>  |
| <input type="checkbox"/> Malattia epatica                       | in caso di severa epatopatia con <b>INR <math>\geq 2</math></b> e <u>sanguinamento</u> in atto; l'uso in profilassi non è indicato per alcune <u>procedure invasive</u> se INR $< 2$ .  |

DOSAGGIO RACCOMANDATO : **15 ml/Kg**

**Si raccomanda di concordare con il medico trasfusionista le modalità operative da seguire in presenza di situazioni non codificate.**

### Allegato 3

## LA TROMBOELASTOGRAFIA

Il sanguinamento critico rappresenta un'emergenza emodinamica ed emostatica. Affrontare adeguatamente un'emorragia critica comprende sia una corretta interpretazione del fenomeno sanguinamento sia l'applicazione di un razionale terapeutico basato nella diagnostica, evitando in questo modo un'inappropriato approccio empirico che può comportare un rischio infettivo per il paziente e un aumento ingiustificato dei costi terapeutici.<sup>1,2,3</sup>

Il monitoraggio della coagulazione richiede, in questi casi, test in grado di interpretare il processo nella sua complessità e dinamicità e non solo attraverso dati puntiformi e statici quali la conta piastrinica, la misurazione del tempo di Quick o il tempo di tromboplastina attivata.

La diagnosi e terapia del sanguinamento non chirurgico è particolarmente difficile. Le difficoltà diagnostiche risiedono nella multifattorialità delle cause. Se per alcune di queste cause sono sufficienti i dati di laboratorio (ad es, l'ipopiastrinemia), per altre (iperfibrinolisi) i dati di laboratorio sono indiretti, richiedono tempo e difficilmente consentono interventi appropriati e tempestivi. E' in questi casi che si rende necessario un monitoraggio dinamico della coagulazione in toto.

I test convenzionali di laboratorio non correlano bene con il rischio emorragico, soprattutto in caso di disordini acuti dell'emostasi o durante anticoagulazione con eparina o altri farmaci anticoagulanti o in caso d'iperfibrinolisi.<sup>4</sup>

E' in questo contesto d'emergenza coagulativa e di multifattorialità di deficit emostatici che si inserisce la metodica della tromboelastografia.

**La tromboelastografia (TEG) è una metodica di valutazione delle proprietà viscoelastiche del coagulo, dalla formazione alla lisi, tenendo conto delle interazioni tra piastrine, fibrinogeno, fattori della coagulazione e cofattori.**

L'analisi TEG® è data dalla valutazione del grafico (tromboelastogramma) e dalla valutazione dei parametri R,k, alpha, MA, LY, eccetera. La metodica misura le proprietà viscoelastiche e meccaniche del coagulo che si sta sviluppando relative a tempo di coagulazione (R, reazione enzimatica), cinetica del coagulo (alpha, livello di fibrinogeno e formazione di trombina), forza del coagulo (MA, funzione piastrinica o aggregazione), lisi del coagulo (LY, stabilità del coagulo).

La TEG trova particolare applicazione come parte dei monitoraggi al letto del malato. Divenuta uno standard in corso di trapianto di fegato e nella gestione del paziente cardiocirurgico, è frequentemente utilizzata in sala operatoria (chirurgia epatica, chirurgia vascolare, cardiocirurgia, ortopedia), in terapia intensiva (trauma, ostetricia, circuiti extracorporei), in emodinamica e nel laboratorio d'emostasi.

In ambito cardiocirurgico, l'uso della tromboelastografia ha evidenziato una riduzione della frequenza di riaperture chirurgiche<sup>7,8</sup>, diminuzione del tempo di degenza in ICU e una minimizzazione dell'uso di emoderivati, riducendo i costi e prevenendo potenziali infezioni, febbre e lunghe ospedalizzazioni<sup>5</sup>. Shore-Lesserson et al<sup>9</sup> hanno dimostrato una riduzione dei prodotti usati per le trasfusioni postoperatorie dal 25% nel gruppo standard controllato con i test di laboratorio al

5,6% nel gruppo controllato con la TEG; per Spiess et al<sup>10</sup>, l'uso della TEG ha migliorato la capacità di distinguere il sanguinamento chirurgico e il sanguinamento legato a coagulopatia e ha ridotto il tasso di incidenza delle riaperture chirurgiche dal 5,7% all'1,7%.

In campo ostetrico appare interessante sia la valutazione dello stato trombofilico nel pre e postpartum, che la modificazione del profilo emocoagulativo associata a patologie come l'eclampsia<sup>11</sup>.

La TEG in corso di trapianto di fegato si è rivelata un sistema di monitoraggio della coagulazione rapido e affidabile, che consente una riduzione delle trasfusioni di emoderivati, con migliore controllo delle terapie coagulative.

Diversi protocolli trasfusionali sono stati proposti in funzione dell'entità dell'alterazione dei parametri della TEG.<sup>9,12,13</sup>

## Bibliografia

- 1 De Gasperi A. La tromboelastografia. Quality in Anaesthesia. Anno IV-Numero 1/2005
2. Menzebach A, Cassens U, Van Aken H, Booke M. Strategies to reduce perioperative blood loss related to non surgical bleeding. Eur J Anaesthesiology 2003;20:764-70
3. Koh MBC, Hunt JB. The management of perioperative bleeding. Blood Review 2003;17:179-85
4. Kolde Hans-Jürgen. Haemostasis, 2nd edition, 2004
5. Spiess B. Blood trasfusion: the silent epidemic. Ann Thorac Surg 72(5), 1832-7, 2001
6. Luddington R.J. Thromboelastography/thromboelastometry. Clin. Lab. Haem. 2005;25, 81-90
7. Royston BJA 2001
8. S.von Kier ASA 2001
9. Shore-Lesserson L. Intraoperative Thromboelastography (TEG) reduces trasfusion requirements. Anesth Analg 1998;10
10. Spiess BD, Gilles B, Chandler W, Verrier E. Changes in trasfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. April 1995: Vol 9; 168-173
11. Sharma SK, Phillip J, Whitten CW et al. Assesment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. Anaesthesiology, 1999;90:385-90
12. Kang YG. Thromboleastography in liver transplantation. Sem Thromb Haemost 1995;21:34-44
13. Whitten CW, Greilich PE. Thromboelastography: past, present and future. Anaesthesiology 2000;92:1223-5