

Società Italiana di
Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia



Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati

Gruppo di Redazione

G. Liembruno, F. Bennardello,
A. Lattanzio, P. Piccoli, G. Rossetti

Edizioni SIMTI

TESTO ON LINE

Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo
degli emocomponenti e dei plasmaderivati

TESTO ON LINE

TESTO ON LINE

Società Italiana di
Medicina Trasmfusionale
e Immunoematologia



Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati

1^a Edizione
Settembre 2008

Gruppo di Redazione
G. Liumbruno, F. Bennardello,
A. Lattanzio, P. Piccoli, G. Rossetti

Edizioni SIMTI

TESTO ON LINE

© Copyright SIMTI Servizi Srl - Via Desiderio, 21 - 20131 Milano
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o fotocopiata senza
autorizzazione scritta dell'Editore.
I edizione settembre 2008

ISBN 978-88-87075-33-5

PREFAZIONE

La trasfusione di emocomponenti e plasmaderivati è risorsa terapeutica preziosa e limitata che, accanto a vantaggi importanti, può comportare anche rischi concreti.

Ecco quindi l'imperativo, particolarmente categorico nell'ambito trasfusionale, di perseguire con rigore politiche di appropriatezza terapeutica all'interno di riferimenti condivisi, scientificamente corretti, eticamente ineccepibili.

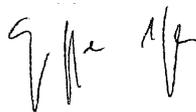
La SIMTI si è fatta carico di questo compito e, dopo aver presentato lo scorso anno, con gli "Standard di Medicina Trasfusionale", le regole organizzative e gestionali per svolgere al meglio la professione, con questo volume di "Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati" offre alla Sanità italiana un preciso riferimento clinico per la pratica trasfusionale.

Questo che viene presentato è un testo agile che non vuole risolvere tutti i problemi ma che si pone come obiettivo semplicemente quello di essere un punto di riferimento rigoroso, autorevole ed uniforme in tutto il territorio nazionale per tutti i medici che devono e dovranno operare scelte in ambito trasfusionale.

Voglio sottolineare che questo non vuole essere un testo conclusivo: nelle nostre intenzioni rappresenta solo il materiale minimo indispensabile attorno a cui edificare un grande progetto di crescita nel quale possano essere coinvolte le Istituzioni e tutte le discipline mediche e chirurgiche che si giovano della terapia trasfusionale.

Un grazie sincero a tutti coloro che, nel corso di incontri e di ripetuti scambi di conoscenze ed esperienze, hanno contribuito alla stesura di questa opera: un grazie particolare ad Oswald Prinoth e Pietro Bonomo, che dell'opera sono stati ideatori e propugnatori, a Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti, componenti di un magnifico gruppo di redazione, ed infine a Giancarlo Liembruno che di questo gruppo è stato attento, rigoroso e infaticabile coordinatore.

Il Presidente SIMTI
Giuseppe Aprili



TESTO ON LINE

INDICE

PREMESSA	<i>IX</i>
INTRODUZIONE	<i>XI</i>
CAPITOLO 1 RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI GLOBULI ROSSI	<i>1</i>
CAPITOLO 2 RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI PLASMA	<i>19</i>
CAPITOLO 3 RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI PIASTRINE	<i>31</i>
CAPITOLO 4 RACCOMANDAZIONI PER L'USO DELL'ALBUMINA	<i>45</i>
CAPITOLO 5 RACCOMANDAZIONI PER L'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE	<i>59</i>
CAPITOLO 6 RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI CONCENTRATI DI ANTITROMBINA	<i>79</i>
CAPITOLO 7 RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO	<i>87</i>
APPENDICE	<i>93</i>

TESTO ON LINE

PREMESSA

La medicina trasfusionale è una disciplina medica emergente e caratterizzata da un costante progresso scientifico, particolarmente accelerato nell'ultimo decennio, come testimonia l'incremento esponenziale di studi clinici randomizzati controllati e di meta-analisi, che si registra dal 2000. Tuttavia, molti dei *trial* che potrebbero costituire la base ideale per formulare raccomandazioni *evidence-based*, finalizzate al miglioramento della qualità e dell'appropriatezza delle prestazioni assistenziali erogate, devono ancora essere realizzati. Le "Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati" si basano pertanto anche su evidenze che derivano da studi osservazionali e dalla pratica clinica quotidiana, nonché sul consenso di esperti.

Il Gruppo di Redazione, incaricato nel giugno 2006 dal Dr. Pietro Bonomo, allora Presidente della SIMTI, si è avvalso della revisione e aggiornamento del lavoro del Dr. Oswald Prinoth, di altre raccomandazioni già esistenti sull'argomento e dell'analisi della letteratura scientifica individuata nei *database* della Cochrane Library, di Medline e di Ovid. La stesura iniziale è stata rivista secondo le indicazioni condivise dei membri del Consiglio Direttivo della SIMTI e, successivamente, in base ai suggerimenti dei soci della stessa Società Scientifica, pervenuti mediante un *forum* di consenso appositamente aperto sul sito web della SIMTI.

L'obiettivo di queste raccomandazioni è di contribuire al miglioramento uniforme della pratica clinica quotidiana, anche mediante un processo di condivisione allargato alle Istituzioni e alle altre discipline mediche e chirurgiche coinvolte trasversalmente nell'erogazione delle prestazioni assistenziali di medicina trasfusionale. Questo processo potrà consentire alle "Raccomandazioni SIMTI" di divenire un riferimento culturale, professionale e organizzativo per la gestione, in una logica di *disease management*, di percorsi operativi differenziati in base all'intensità assistenziale dei programmi sanitari delle varie aziende.

Il testo di queste raccomandazioni verrà periodicamente revisionato e aggiornato alla luce delle nuove informazioni scientifiche che diverranno disponibili.



Giancarlo Maria Liumbruno
Coordinatore Gruppo di Redazione

TESTO ON LINE

INTRODUZIONE

Le raccomandazioni costituiscono uno strumento per concentrare un ampio volume di conoscenze scientifiche in un formato facilmente utilizzabile dal medico ed applicabile al singolo paziente.

Secondo una definizione autorevole, le raccomandazioni sono "indicazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche"¹.

Le raccomandazioni nascono quindi per rispondere ad un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche, che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali. Il decreto legislativo 229/99 e il piano sanitario nazionale 1998-2000 e successivi hanno proposto l'adozione di raccomandazioni come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni^{2,3}.

I risultati attesi riguardano:

- l'utenza, che può essere più informata e consapevole dei ragionamenti scientifici a sostegno dei trattamenti ricevuti;
- le aziende sanitarie, che possono definire e ottimizzare i processi di cura e pianificare, conseguentemente, i propri investimenti;
- i diversi livelli istituzionali (Stato, Regione, Azienda), che possono ridurre le disuguaglianze nell'allocazione dei servizi e facilitare il monitoraggio e la valutazione della qualità delle prestazioni erogate;
- i professionisti, che hanno nelle raccomandazioni uno strumento di educazione medica continua, ma anche di miglioramento del rapporto con i cittadini-pazienti e di tutela rispetto ai rischi medico-legali².

OBIETTIVO DELLE RACCOMANDAZIONI

Obiettivo di questo documento è giungere ad un consenso sull'uso clinico di emocomponenti e plasmaderivati. Le raccomandazioni in esso contenute non intendono sostituire in alcun modo la valutazione clinica che il medico esegue sul singolo paziente, né l'esperienza personale del medico stesso, ma vogliono rendere disponibile uno strumento di consultazione e che possa anche consentire una verifica dell'appropriatezza. A questo scopo sono stati individuati specifici indicatori di monitoraggio e valutazione, per l'effettuazione dell'audit clinico, differenziati per ogni prodotto nei capitoli relativi.

BENEFICI ATTESI

I benefici attesi dalla divulgazione delle raccomandazioni al corretto utilizzo di emocomponenti e plasmaderivati possono essere riassunti nei seguenti:

- aumento dell'appropriatezza dell'uso clinico di sangue e derivati;
- raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza a livello locale e nazionale;
- raggiungimento e mantenimento dei livelli essenziali di assistenza in ambito trasfusionale;
- maggiore coinvolgimento dei pazienti nelle decisioni relative alla terapia con emocomponenti e plasmaderivati.

DESTINATARI DELLE RACCOMANDAZIONI

Medici e operatori sanitari coinvolti nella cura di pazienti candidati a terapia trasfusionale con emocomponenti e/o emoderivati.

CONSENSO INFORMATO

La terapia con emocomponenti/emoderivati necessita del consenso informato del ricevente.

METODOLOGIA DI LAVORO DEL GRUPPO DI STUDIO E GRADI DI RACCOMANDAZIONE

Il processo di sviluppo di queste Raccomandazioni, conformemente alle indicazioni contenute nel manuale metodologico del programma nazionale per le linee guida (PNLG), si è avvalso delle revisioni sistematiche della letteratura o dell'aggiornamento di raccomandazioni già esistenti sull'argomento; le raccomandazioni verranno discusse in ambito multidisciplinare in fase successiva e negli ambiti istituzionali competenti. Viene fornita, inoltre, una valutazione esplicita della qualità delle prove e della forza con la quale sono state adottate e implementate le singole raccomandazioni⁴.

La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si è ispirata a quella utilizzata dalla Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians del 2004⁵.

Le raccomandazioni seguono il sistema di classificazione per **gradi**, espressi in numeri arabi (**1, 2**), in funzione della forza, e in **lettere (A, B, C)**, in funzione dell'evidenza emersa e del tipo di studi.

In particolare (tabella I – appendice):

- **Grado 1:** gli autori sono certi che i benefici sono superiori o inferiori ai costi in termini di rischio e di costo economico. Si tratta quindi di una **raccomandazione forte**.
- **Grado 2:** gli autori sono meno certi di quanto sopra, pertanto formulano una raccomandazione meno forte.

Per quanto riguarda la classificazione mediante le lettere:

- **Grado A:** la raccomandazione deriva dall'analisi di numerosi e consistenti studi randomizzati.
- **Grado C+:** le raccomandazioni derivano dall'analisi di studi clinici osservazionali, ma con risultati molto consistenti, o da risultati che possono essere estrapolati senza equivoci da studi randomizzati.
- **Grado B:** gli studi clinici utilizzati sono randomizzati, ma con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).
- **Grado C:** le raccomandazioni derivano dall'analisi di studi clinici osservazionali, con risultati meno consistenti, o da risultati che possono essere estrapolati con un livello inferiore di certezza da studi randomizzati; anche raccomandazioni basate sull'esperienza clinica/opinione degli esperti sono classificate con il grado C.

Viene usato il verbo "**raccomandare**" per i gradi più alti (1A, 1C+, 1B, 1C), e il verbo "**suggerire**" per i gradi più deboli (2A, 2C+, 2B e 2C).

In generale, ogni raccomandazione diversa dal Grado 1A presuppone che gli autori riconoscono che altre interpretazioni dell'evidenza disponibile e altre "*clinical policies*" possono essere ragionevolmente appropriate. Inoltre, anche le raccomandazioni di Grado 1A possono non essere applicabili indiscriminatamente in ogni circostanza e in ogni paziente.

La classificazione convenzionale dell'evidenza si fonda su criteri matematico-statistici, assegnando la "forza" dell'evidenza, nell'ordine, a: metanalisi, studi sperimentali randomizzati controllati, analisi retrospettive, *follow-up* prospettico, studi trasversali di popolazione, rassegne, evidenza aneddotica. Ciò è corretto per quanto riguarda gli studi di natura rigorosamente clinica, soprattutto se focalizzati su valutazioni obiettive di esito, in particolare per gli studi di tipo terapeutico.

In alcuni campi le raccomandazioni sono comunque deboli; in altri, invece, la disponibilità di studi clinici, eseguiti con metodologia rigorosa e con casistica numerosa, ha permesso di formulare raccomandazioni specifiche e più certe. Inoltre, non sempre, si sono potuti utilizzare i dati aggregati forniti dalle metanalisi: queste variabili aumentano i margini di decisione individuale per ogni singolo medico e per ogni singolo paziente.

Le raccomandazioni sono accompagnate da indicatori finalizzati alla realizzazione dell'audit clinico⁴.

Il presente documento sarà oggetto di periodica revisione, alla luce delle nuove informazioni scientifiche che diverranno disponibili.

I singoli membri che compongono il gruppo di studio, hanno sottoscritto una dichiarazione di assenza di conflitto di interessi, conforme a quella adottata dal PNLG⁴.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Field MJ, Lohr KN. *Guidelines for Clinical Practice: from Development to Use*, Washington, DC, Institute of Medicine, National Academy Press; 1992.
- 2) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale N. 165 del 16/07/1999. Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419.
- 3) Ministero della Salute. Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. Disponibile all'indirizzo web: www.ministerosalute.it.
- 4) Istituto Superiore di Sanità, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. *Programma Nazionale per le Linee Guida – Manuale Metodologico*, Milano, Italia, Arti Grafiche Passoni srl; 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf.
- 5) Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; **126**: S179-87.



CAPITOLO 1

RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI GLOBULI ROSSI

INTRODUZIONE

La trasfusione di concentrati eritrocitari (CE) è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti, quando la concentrazione di emoglobina (Hb) è bassa e/o la capacità ossiforetica è ridotta, in presenza di meccanismi di compenso fisiologici inadeguati (tabella I)¹⁻¹⁴.

L'ossigenazione tissutale dipende da vari fattori:

- la concentrazione di Hb;
- la saturazione di Hb, a sua volta dipendente dalla tensione di O₂ e dall'affinità dell'Hb per l'O₂;
- la domanda di O₂, ossia il volume di ossigeno necessario ai tessuti per svolgere la loro funzione aerobia.

Tabella I - Meccanismi di adattamento all'anemia

-
- Aumento della gittata cardiaca
 - Aumento del flusso ematico arterioso coronarico
 - Ridistribuzione del flusso ematico
 - Aumento dell'estrazione di ossigeno
 - Aumento del 2,3-difosfoglicerato eritrocitario
-

Fattori clinici che alterano i meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia^{5-8,15-19}:

- ridotto incremento dell'output cardiaco: ipovolemia, coronaropatie, patologie valvolari cardiache, cardiopatia congestizia, farmaci inotropi negativi;
- diminuita capacità di incrementare l'estrazione di O₂: *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsi, *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), sindrome da ischemia-riperfusione-danno traumatico;
- alterato scambio gassoso: broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ARDS;
- incremento del consumo di O₂: febbre, dolore, stress, sepsi, SIRS, sindromi da iperventilazione.

Laddove esista l'indicazione e non sia urgente correggere l'anemia, sono da preferire strategie alternative alla trasfusione, quali l'utilizzo di farmaci emopoietici (ferro, vitamina B₁₂, acido folico, eritropoietina ricombinante)^{5-8,20}.



Per ridurre il sanguinamento perioperatorio sono importanti la sospensione di terapie antiaggreganti, l'adeguamento/neutralizzazione di terapie anticoagulanti e l'utilizzo di farmaci quali antifibrinolitici e desmopressina^{9,20-23}.

L'autotrasfusione, praticata secondo i criteri previsti da schemi di richiesta preoperatoria appropriata (*maximum surgical blood order schedule* - MSBOS), e le tecniche chirurgiche ed anestesologiche di contenimento delle perdite costituiscono strategie utili a diminuire l'uso di sangue omologo (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5,6,13,14,20-24}.

PARAMETRI PER LA VALUTAZIONE DELL'ANEMIA

La sola indicazione alla trasfusione di CE è la correzione o la prevenzione di un'ipossia tissutale, pertanto il parametro decisionale "elettivo" dovrebbe essere rappresentato dalla misurazione della pO_2 intracellulare^{17,25,26}. Tale parametro non è tuttavia utilizzabile per scopi clinici ed è pertanto necessario il ricorso a parametri "surrogati", quali l'Hb e l'ematokrito (Htc). L'indicazione e il grado di urgenza della trasfusione di CE non possono tuttavia essere definiti solo in base ai valori dell'Hb o dell'Htc^{3-12,14,27}, ma devono basarsi su una completa valutazione delle condizioni cliniche (tabella II) e del possibile utilizzo dei meccanismi di compenso all'anemia (tabella I).

Tabella II - Parametri clinici da valutare ai fini della trasfusione

▪ Età	▪ Funzionalità cardiaca
▪ Segni e sintomi di anemia	▪ Funzionalità polmonare
▪ Rapidità della perdita ematica	▪ Cardiopatia ischemica
▪ Entità della perdita ematica	▪ Trattamenti farmacologici

RICHIAMI DI FISIOLOGIA DEGLI ERITROCITI

La normale produzione giornaliera di globuli rossi nell'adulto sano è di circa 0,25 mL/kg e la loro vita media è di circa 120 giorni, mentre quella delle emazie trasfuse è di circa 50-60 giorni e può abbassarsi significativamente in presenza di fattori che ne riducano la sopravvivenza.

La conservazione dei CE comporta una serie di alterazioni metaboliche, biochimiche, molecolari definite complessivamente come *storage lesion*; l'entità di tali alterazioni è correlata alla durata del periodo di conservazione²⁸⁻³⁰.

In particolare la deplezione del 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) si verifica entro pochi giorni dall'inizio della conservazione ed è completa nell'arco di 1 o 2 settimane; tale alterazione è reversibile: il 50% del 2,3-DPG è ripristinato 8 ore dopo l'inizio della trasfusione, mentre sono necessarie 24-72 ore per il completo reintegro. Questo può avere rilevanza clinica nei pazienti che richiedono trasfusioni massive³¹⁻³².



CONCENTRATI ERITROCITARI UTILIZZABILI

Per il trattamento dell'anemia sono disponibili i seguenti CE (vedi appendice)³³⁻³⁵:

1. emazie concentrate.
2. Emazie concentrate private del buffy coat.
3. Emazie concentrate con aggiunta di soluzioni additive.
4. Emazie concentrate private del buffy-coat e risospese in soluzioni additive.
5. Emazie lavate.
6. Emazie leucodeplete.
7. Emazie congelate.
8. Emazie da aferesi.
9. Emazie irradiate.

RESA TRASFUSIONALE

Orientativamente, nell'adulto, un'unità di CE aumenta l'Hb di 1 g/dL e l'Htc di circa il 3%^{5-10,36-39}. Nella tabella II (appendice) sono riportati gli incrementi di Hb e Htc in funzione del peso e della volemia del paziente. Nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 mL/kg comporta un incremento dell'Hb di circa 1 g/dL.

In caso di rese trasfusionali inferiori alle attese, si suggerisce di valutare la presenza di eventuali condizioni di perdita, sequestro, distruzione di globuli rossi, quali:

- sanguinamento occulto;
- ripetuti prelievi ematici (specie in età pediatrica);
- febbre, ipersplenismo;
- cause immunologiche primitive e secondarie;
- emolisi meccanica o di altra natura.

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI CE

I criteri di compatibilità gruppo-ematica per la trasfusione di globuli rossi sono riportati in appendice (tabella III).

1. Trasfusione di CE nell'anemia acuta

La decisione di trasfondere CE dipende dalla concentrazione di Hb, dall'entità della perdita ematica e dalle condizioni cliniche del paziente^{1-12,14,25,40-49}.

La principale strategia terapeutica nel trattamento dell'emorragia acuta è la prevenzione o la correzione dello shock ipovolemico. Per assicurare l'ossigenazione tissutale è fondamentale ripristinare la volemia mediante l'infusione di cristalloidi/colloidi, in quantità sufficiente a mantenere adeguato il flusso ematico e la pressione sanguigna.

Una perdita di volume ematico inferiore al 15%, generalmente non produce sintomatologia e non necessita di trasfusione, se non è preesistente anemia (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{5-10,49}.

Quando la perdita è compresa tra il 15 e il 30% si ha una tachicardia compensatoria e la trasfusione di CE può essere indicata solo in presenza di



anemia pre-esistente o di concomitante patologia cardio-polmonare (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{5-10,49}.

Perdite ematiche superiori al 30% possono causare shock e, quando si supera il 40%, lo shock diviene severo. La probabilità di dovere utilizzare la terapia trasfusionale con CE aumenta notevolmente per perdite del 30-40%, anche se, in soggetti precedentemente sani, può essere sufficiente il solo ripristino della volemia (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{5-10,49}.

La trasfusione diviene un provvedimento salvavita per perdite superiori al 40% (tabella III) (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{5-10,49}.

Valori di Hb inferiori a 6 g/dL rendono quasi sempre necessaria la terapia trasfusionale. Nel paziente stabilizzato, con valori fra 6 e 10 g/dL è necessaria la valutazione dello stato clinico e, per valori superiori a 10 g/dL, è rarissima la necessità di trasfusione (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{5-10,14,41-45,49}.

Va ricordato, inoltre, che i pazienti con emorragia acuta possono presentare valori di Htc normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato; in questa condizione diviene quindi estremamente importante la valutazione clinica del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{5-10,48,49}.

Nei pazienti in terapia intensiva non sono state riscontrate significative variazioni nella mortalità a 30 giorni applicando una terapia trasfusionale "restrittiva" versus terapia trasfusionale "liberale" (valori decisionali di Hb tra 7-8 g/dL rispetto a valori di Hb intorno a 10 g/dL). Vi sono evidenze che un regime trasfusionale restrittivo non comporta un significativo incremento della mortalità, della morbilità cardiaca, o della durata dell'ospedalizzazione. Una possibile eccezione riguarda il paziente con sottostante patologia cardiovascolare (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5-12,14,21,23,27,40-47,50-52}.

Tabella III - Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta

Classe di emorragia	Riduzione volemia %	mL *	Indicazione alla trasfusione di CE
Classe I	< 15 %	< 750	Non necessaria, se non è preesistente anemia
Classe II	15-30 %	750-1.500	Non necessaria, se non è preesistente anemia e/o malattia cardiopolmonare
Classe III	30-40 %	1.500-2.000	Probabilmente necessaria
Classe IV	> 40 %	> 2.000	Necessaria

* In persona adulta di peso corporeo di 70 kg e con volemia di 5.000 mL.

2. Trasfusione di CE nell'anemia cronica

Nell'anemia cronica aumentano sia il contenuto di 2,3-DPG nei globuli rossi, con spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'Hb, sia la gittata cardiaca e la frequenza respiratoria. Per questo motivo è rara la necessità trasfusionale in pazienti con valori di Hb > 8 g/dL (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{5-12,14,27,43-46}.

In questo tipo di anemia va sempre valutata l'eziopatogenesi allo scopo di trattarla, se possibile, con terapie alternative alla trasfusione [ematinici nelle



forme carenziali (ferro, vitamina B₁₂, folati) e/o eritropoietina nell'insufficienza renale cronica o nelle sindromi mielodisplastiche].

In presenza di marcata diminuzione dell'ossigenazione per anormalità della funzione cardiocircolatoria o respiratoria può essere considerata una soglia trasfusionale superiore a 8 g/dL (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{8,11,12}.

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 utilizzata, per la presenza di recettori specifici per la stessa sulla neoplasia, si può suggerire una soglia trasfusionale di 10 g/dL, per contrastare l'effetto protettivo dell'ipossia sulle neoplasie e migliorare la farmacocinetica di alcuni chemioterapici in situazioni di anemia (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁵³⁻⁶⁶.

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 (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{8,10,67-70}.

Nella drepanocitosi, le indicazioni fondamentali alla trasfusione con CE sono l'anemia e le occlusioni vascolari. La terapia trasfusionale non è di norma indicata per valori di Hb > 7 g/dL (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{8,10,67,71-82}. In presenza di occlusioni vascolari, lo scopo del trattamento è di prevenire o interrompere il processo di falcizzazione intravascolare mediante diluizione o sostituzione delle emazie patologiche circolanti con emazie normali; per la terapia trasfusionale di questi pazienti si devono utilizzare CE privi di Hb S; è improbabile che si sviluppino vaso-occlusioni quando la percentuale di Hb S è inferiore al 30-40%; l'eritro-exchange è indicato in previsione di interventi chirurgici maggiori, di chirurgia oculistica e per prevenire o trattare crisi vaso-occlusive acute (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{8,10,67,71-82}.

Nei pazienti piastrinopenici è indicata la terapia trasfusionale con CE per mantenere l'Htc intorno al 30% e ridurre il rischio emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁸³⁻⁹⁵.

3. Trasfusione di CE in chirurgia

Pazienti in buone condizioni cliniche e con valori di Hb \geq 10 g/dL raramente richiedono trasfusioni perioperatorie, mentre spesso le richiedono i pazienti con Hb intorno a 7 g/dL (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5-14,20-25,96-102}.

Tuttavia, ogni decisione inerente alla trasfusione in ambito chirurgico deve tener conto di altri fattori: tipo di intervento, entità e rapidità delle perdite ematiche, presenza di condizioni cliniche concomitanti (età del paziente, malattie cardiache, respiratorie).

In tutti i casi nei quali è prevedibile e/o necessario il ricorso all'uso di sangue allogenico, si suggerisce la richiesta di un numero di unità di CE non eccedente l'indicazione MSBOS per quel determinato intervento (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{13,21-23}.

Si propongono, come riferimento iniziale, le indicazioni del *British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force*, che riporta la richiesta massima accettabile in condizioni operatorie standard e in presenza di una buona pratica trasfusionale (tabella IV - appendice). E' auspicabile che in ogni struttura sanitaria l'MSBOS sia adattato alla realtà locale.

L'MSBOS serve anche come guida per l'indicazione all'autotrasfusione.



L'autotrasfusione deve essere limitata a interventi di chirurgia elettiva per i quali sia prevista la trasfusione di almeno due unità di CE e che consentano tempi adeguati per la raccolta delle unità autologhe e per il recupero emopoietico (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{13,21-23}.

4. Trasfusione di CE nel trapianto di midollo (TMO)

La trasfusione di CE in corso di TMO è necessaria in misura molto diversa da caso a caso. Tutti i pazienti candidati a TMO devono essere trasfusi solo con emazie deleucocitate, possibilmente omogruppo e omofenotipo (*Grado di raccomandazione: 2C+*)¹⁰³⁻¹⁰⁸.

Gli emocomponenti filtrati con filtri di ultima generazione, in grado di ridurre del 99,9% i leucociti, costituiscono una valida alternativa agli emocomponenti citomegalovirus (CMV)-negativi (*Grado di raccomandazione: 1C*)^{105,106,108}.

Tutti i pazienti sottoposti a TMO allogenico dovrebbero essere trasfusi con emocomponenti irradiati, fin dal momento d'inizio della chemio/radioterapia di condizionamento. Tale indicazione perdura fino a quando viene attuata la profilassi della *graft-versus-host disease* (GvHD): di solito per 6 mesi o fino a quando i linfociti non superano i 1.000/ μ L. I pazienti trapiantati per *combined immunodeficiency disease* o con GvHD cronica, devono ricevere emocomponenti irradiati per un periodo più lungo, anche fino a 2 anni (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{105,109-111}.

Nei pazienti trapiantati, durante la fase di piastrinopenia, è indicato mantenere l'Htc intorno al 30% per ridurre il rischio emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁸³⁻⁹⁵.

Il gruppo ABO/D dei CE da trasfondere al paziente sottoposto a TMO allogenico deve essere contemporaneamente compatibile con il gruppo del ricevente e del donatore (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{104,107}.

5. Trasfusione di CE in neonatologia

Unità di volume ridotto (25-100 mL) per i pazienti pediatrici possono essere preparate frazionando la medesima unità di emazie in più aliquote; queste ultime possono essere trasfuse in successione, riducendo, quindi, il numero di donatori ai quali si espone il ricevente³⁸.

I CE utilizzati in epoca neonatale devono essere leucodepleti preferibilmente alla raccolta (*prestorage*), o, comunque, entro le 72 ore dalla stessa (*Grado di raccomandazione: 1C*)^{38,67,112-113}.

Al fine di prevenire la GvHD è necessario irradiare i CE nelle situazioni elencate nel paragrafo concernente i CE irradiati (vedi appendice) (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{38,67,109-111}.

Nel neonato il valore soglia di Hb è più elevato rispetto all'adulto (10 g/dL) ed ancora più alto (12-13 g/dL) nelle prime 24 ore di vita o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria. Le dosi di CE generalmente raccomandate sono di 5-20 mL/kg.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle raccomandazioni congiunte della Società Italiana di Neonatologia e della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI).



INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALL'UTILIZZO DEI CE

- Anemia con Hb superiore a 10 g/dL (in assenza di specifici fattori di rischio legati alle caratteristiche cliniche del paziente)^{3-12,14,27,67}.
- Per espandere il volume ematico.
- In sostituzione di ematinici (ferro, vitamina B₁₂, folati).
- A scopo ricostituente.
- Per accelerare la guarigione delle ferite.

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

Effettuazione di terapia trasfusionale con CE nelle seguenti condizioni:

- anemia con Hb > 10 g/dL;
- per espandere il volume ematico;
- in sostituzione di ematinici.

INDICAZIONI A TRATTAMENTI SPECIFICI

1. CE leucodepleti

Le indicazioni all'utilizzo di emocomponenti leucodepleti sono dibattute e necessitano di conferme da parte di trial clinici controllati.

Indicazioni consolidate (Grado di raccomandazione: 1C)^{65,105,106,108}

1. Prevenzione della reazione trasfusionale febbrile non emolitica (*febrile non-haemolytic transfusion reaction* - FNHTR) indotta dalla presenza di anticorpi anti-leucocitari in:
 - pazienti con ricorrenti FNHTR;
 - pazienti che necessitano di supporto trasfusionale di lunga durata.
2. Riduzione dell'incidenza di infezioni da CMV in:
 - pazienti CMV-negativi con deficit immunitari congeniti o acquisiti;
 - riceventi CMV-negativi di TMO da donatore CMV-negativo;
 - donne in gravidanza, indipendentemente dallo stato sierologico verso il CMV, in considerazione del possibile effetto immunomodulante della trasfusione (riattivazione del CMV).
3. Riduzione del rischio di rigetto in candidati al trapianto di cellule staminali emopoietiche.
4. Prevenzione della refrattarietà alla trasfusione piastrinica.
5. Trasfusioni intrauterine, in prematuri, in neonati, in pazienti pediatriche fino ad 1 anno di età.

Indicazioni possibili

1. Candidati al trapianto renale: l'utilizzo di emazie leucodeplete consente di prevenire l'alloimmunizzazione *anti-human leukocyte antigen* (HLA) ed il rischio di trasmissione del CMV¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.
2. Immunomodulazione: non vi è sufficiente evidenza per raccomandare l'uso routinario di emazie leucodeplete in pazienti chirurgici, allo scopo di prevenire infezioni post-operatorie o recidive neoplastiche^{105,106,108,114-116}.



2. CE irradiati

L'irradiazione, alla dose di 25-50 Gy, è il solo metodo attualmente disponibile per prevenire la GvHD associata alla trasfusione^{33,34,67,103,105,109-111}. Il solo effetto indesiderato legato all'irradiazione dei globuli rossi è rappresentato dall'iperkaliemia, dovuta all'accelerato rilascio del potassio dalle emazie. Tale effetto è di scarsa rilevanza nell'adulto, mentre può causare seri problemi nel caso di trasfusioni intrauterine o exsanguino-trasfusioni.

In appendice sono riportate le principali indicazioni (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{33,34,67,103,105,109-111}.

3. CE lavati

- Pazienti con deficit di immunoglobuline A (IgA) (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{33,34,117}.
- Prevenzione di reazioni allergiche non sensibili agli antistaminici (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{33,34,117}.
- Reazioni febbrili post-trasfusionali, presenti anche con impiego di emazie leucodeplete (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{33-34,115}.

4. CE congelati

- Pazienti con situazioni immunoematologiche complesse in assenza di donatori compatibili (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{33,34,118}.

REAZIONI AVVERSE

La terapia trasfusionale con CE può provocare reazioni avverse, le quali vengono classificate in base all'eziopatogenesi e all'intervallo temporale di insorgenza rispetto all'evento trasfusionale stesso^{1,5,8-10,14,27}.

1. Meccanismi immunologici immediati:

- reazione emolitica acuta;
- reazione febbrile non emolitica;
- reazioni allergiche (anafilassi, orticaria);
- edema polmonare acuto non cardiogeno (*transfusion-related acute lung injury - TRALI*).

2. Meccanismi immunologici ritardati:

- reazioni emolitiche ritardate;
- GvHD;
- porpora post-trasfusionale;
- alloimmunizzazione.

3. Meccanismi non immunologici immediati:

- reazione da contaminazione batterica;
- sovraccarico del circolo;
- emolisi non immunologica.

4. Meccanismi non immunologici ritardati:

- sovraccarico marziale;
- infezioni post-trasfusionali: possibili, ma molto rare, malattie virali o da protozoi (in particolare malaria).



BIBLIOGRAFIA

- 1) Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al. *Clinical Practice of Transfusion Medicine*, 3th ed, New York, NY, Churchill Livingstone; 1996.
- 2) Wardrop CA, Holland BM, Jones JG. Consensus on red cell transfusion. *BMJ* 1995; **311**: 962-3.
- 3) Calder L, Hebert PC, Carter AO, Graham ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusions of allogeneic red blood cells and plasma. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S1-8.
- 4) Hebert PC, Schweitzer I, Calder L, et al. Review of the clinical practice literature on allogeneic red blood cell transfusion. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S9-26.
- 5) American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; **84**: 732-47.
- 6) Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S1-24.
- 7) Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; **122**: 130-8.
- 8) 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.
- 9) Clinical practice guidelines on the use of blood components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecipitate). Endorsed September 2001. National Health and Medical Research Council, Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Disponibile all'indirizzo web: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp78.pdf.
- 10) Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer-reviewed literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: <http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusionguidelines.htm.re>.
- 11) Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD002042.
- 12) Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; **16**: 187-99.
- 13) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for policies on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion. 2006. Disponibile all'indirizzo web: http://www.bcshguidelines.com/pdf/Predeposi_310806.pdf.



- 14) Istituto Superiore di Sanità. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Rapporti ISTISAN 04/10. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.
- 15) Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S27-40.
- 16) Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin* 2004; **20**: 187-212.
- 17) Hameed SM, Aird WC. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003; **31**: S658-67.
- 18) Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 2005; **9**: S3-8.
- 19) Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med* 2005; **15**: 1-11.
- 20) 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**: 198-208.
- 21) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery; October 2001. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign54.pdf>.
- 22) British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for implementation of a maximum surgical blood order schedule. *Clin Lab Haemat* 1990; **12**: 321-7.
- 23) McFarland JG. Perioperative blood transfusions: indications and options. *Chest* 1999; **115** (Suppl 5): S113-21.
- 24) Huet C, Salmi LR, Fergusson D, et al. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1999; **89**: 861-9.
- 25) Siegemund M, van Bommel J, Ince C. Assessment of regional tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1999; **25**: 1044-60.
- 26) Huang YC. Monitoring oxygen delivery in the critically ill. *Chest* 2005; **128**: 554S-60S.
- 27) Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione – Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 28) Chin-Yee I, Arya N, d'Almeida MS. The red cell storage lesion and its implication for transfusion. *Transfus Sci* 1997; **18**: 447-58.

- 29) Hebert PC, Chin-Yee I, Fergusson D, et al. A pilot trial evaluating the clinical effects of prolonged storage of red cells. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1433-8.
- 30) Tinmouth A, Fergusson D, Chin-Yee I, et al. Clinical consequences of red cell storage lesions in the critically ill. *Transfusion* 2006; **46**: 2014-27.
- 31) Hess JR, Rugg N, Joines AD, et al. Buffering and dilution in red blood cell storage. *Transfusion* 2006; **46**: 50-4.
- 32) Högman CF, Löf H, Meryman HT. Storage of red blood cells with improved maintenance of 2,3-biphosphoglycerate. *Transfusion* 2006; **46**: 1543-52.
- 33) Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 34) Decreto del Ministro della Salute 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 85 del 13 aprile 2005.
- 35) Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). *Standard di Medicina Trasfusionale*. 1ª Edizione, Settembre 2007. Edizioni SIMTI, Italia.
- 36) Elzik ME, Dirschl DR, Dahners LE. Correlation of transfusion volume to change in hematocrit. *Am J Hematol* 2006; **81**: 145-6.
- 37) Davies P, Robertson S, Hedge S, et al. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion* 2007; **47**: 212-6.
- 38) Tripodi G, Antoncicchi S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2006; **4**: 158-80.
- 39) Morris KP, Naqvi N, Davies P, et al. A new formula for blood transfusion volume in the critically ill. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 724-8.
- 40) Hebert PC, Wells G, Martin, et al. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 1999; **3**: 57-63.
- 41) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med* 1999; **340**: 409-17.
- 42) Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; **39**: 1070-7.
- 43) 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.



- 44) Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1230-6.
- 45) Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; **288**: 1499-507.
- 46) Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; **292**: 1555-62.
- 47) Hebert PC, Fergusson DA. Red blood cell transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; **288**: 1525-6.
- 48) Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, et al. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion* 2006; **46**: 365-71.
- 49) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; **135**: 634-41.
- 50) Rao SV, Kaul PR, Liao L, et al. Association between bleeding, blood transfusion, and costs among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; **155**: 369-74.
- 51) Murphy GJ, Reeves BC, Rogers PCA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; **116**: 2544-52.
- 52) Rao SV, Chiswell K, Sun JL, et al. International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 25-9.
- 53) Dicato M. Anemia in Cancer: some pathophysiological aspects. *Oncologist* 2003; **8** (Suppl 1): 19-21.
- 54) Van Belle SJ, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; **47**: 1-11.
- 55) Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist* 2004; **9** (Suppl 5): 31-40.
- 56) Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **1**: 25-36.
- 57) Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haematol* 2005; **27**: 1-13.
- 58) Mohyeldin A, Lu H, Dalgard C, et al. Erythropoietin signalling promotes invasiveness of human head and neck squamous cell carcinoma. *Neoplasia* 2005; **7**: 537-43.



- 59) Park SH, Lee J, Lee SH, et al. Anemia is the strongest prognostic factor for outcomes of 5-fluorouracil-based first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; **57**: 91-6.
- 60) Kase S, Yoshida K, Osaki M, et al. Expression of erythropoietin receptor in human Merkel cell carcinoma of the eyelid. *Anticancer Res* 2006; **26**: 4535-7.
- 61) Tampellini M, Saini A, Alabiso I, et al. The role of haemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2006; **95**: 13-20.
- 62) Ferrandina G, Distefano M, Smaniotto D, et al. Anemia in patients with locally advanced cervical carcinoma administered preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2006; **103**: 500-5.
- 63) Stadler P, Putnik K, Kreimeyer T, et al. Split course hyperfractionated radiochemotherapy (SCHARC) for patients with advanced head and neck cancer: influence of protocol deviations and hemoglobin on overall survival, a retrospective analysis. *BMC Cancer* 2006; **7**: 279-86.
- 64) Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. *Transfus Clin Biol* 2005; **12**: 5-10.
- 65) Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; **299**: 914-24.
- 66) European Medicines Agency Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. 2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>.
- 67) Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. British Committee for Standards in Hematology. Transfusion Task Force. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004; **124**: 433-53.
- 68) Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; **37**: 135-40.
- 69) Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. *Vox Sang* 2000; **79**, 129-37.
- 70) Olivieri NF. The beta-thalassemy. *N Engl J Med* 1999; **341**: 99-109.



- 71) 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.
- 72) Telen MJ. Principles and problems of transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; **38**: 315-23
- 73) Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; **38**: 5-13.
- 74) Schmalzer EA, Lee JO, Brown AK, et al. Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels: implications for transfusion. *Transfusion*, 1987; **27**: 228-33.
- 75) Emre U, Miller ST, Gutierrez M, et al. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1995; **127**: 901-4.
- 76) Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995; **126**: 896-9.
- 77) Adams RJ, McVie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; **339**: 5-11.
- 78) Cohen AR, Martin MB, Silber JH, et al. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992; **79**: 1657-61.
- 79) Riddington C, Williamson T. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2001; **3**: CD003149.
- 80) Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *New Engl J Med* 1995; **333**: 206-13.
- 81) Vichinsky EP, Luban LN, Wright E, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001; **9**: 1086-92.
- 82) Kim HC, Dugan NP, Silber JH, et al. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood* 1994; **83**: 1136-42.
- 83) Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB. The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. *Br J Haematol* 1961; **7**: 42-50.
- 84) Livio M, Gotti E, Marchesi D, et al. Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982; **2**: 1013-5.
- 85) Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis* 1983; **13**: 379-84.



- 86) Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 1985; **59**: 139-48.
- 87) Escolar G, Garrido M, Mazzara R, et al. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988; **28**: 406-11.
- 88) Burns ER, Lawrence C. Bleeding time. A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 1989; **113**: 1219-24.
- 89) Ho CH. The hemostatic effect of adequate red cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion* 1996; **36**: 290.
- 90) Crowley JP, Metzger JB, Valeri CR. The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit. *Am J Clin Pathol* 1997; **108**: 579-84.
- 91) Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001; **41**: 977-83.
- 92) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; **122**: 10-23.
- 93) Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 1213-8.
- 94) Webert KE, Sigouin CS, Cook RJ, et al. Insights into the risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute leukaemia [abstract]. *Transfusion* 2005; **45**: S33.
- 95) Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 2006; **91**: 1530-7.
- 96) Consensus Conference. Perioperative red cell transfusion. *JAMA* 1988; **260**: 2700-3.
- 97) Bush RL, Pevac WC, Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 1997; **174**: 143-8.
- 98) Carson JL, Duff A, Berlin JA, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998; **279**: 199-205.
- 99) Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; **42**: 812-8.
- 100) Engelfriet CP, Reesink HW, McCullough J, et al. Perioperative triggers for red cell transfusions. *Vox Sang* 2002; **82**: 215-26.



- 101) Khanna MP, Hebert PC, Fergusson DA. Review of the clinical practice literature on patient characteristics associated with perioperative allogeneic red blood cell transfusion. *Transfus Med Rev* 2003; **17**: 110-9.
- 102) Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006; **345** (Suppl 5): S102-8.
- 103) Storb R, Weiden PL. Transfusion problems associated with transplantation. *Semin Hematol* 1981; **18**: 163-76.
- 104) Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med* 2004; **14**: 59-73.
- 105) Topics in transfusion medicine. Guidelines. Irradiated blood products. Leucocyte depletion of blood and blood components. Australasian Society of Blood Transfusion Inc. October 1996. Disponibile all'indirizzo web: http://www.anzsb.org.au/publications/documents/1996_Vol3_2.pdf.
- 106) 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.
- 107) Lapierre V, Kuentz M, Tiberghien P. Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red cell immuno-hematological assessment and transfusion practice. *Société Française de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant* 2000; **25**: 507-12.
- 108) Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001; **41**: 1310-9.
- 109) 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.
- 110) Guidelines for gamma irradiation of blood components. Revised 2003. Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Inc. Australian Red Cross Blood Service, New Zealand Blood Service. Disponibile all'indirizzo web: http://www.anzsb.org.au/publications/documents/ANZSBTguide_May03.pdf.
- 111) Gorlin JB, Minz PD. Transfusion-associated graft-vs-host disease. In: Mintz PD editor. *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*, Bethesda, MD: AABB; 2005. p.579-96.
- 112) Strauss RG. Transfusion approach to neonatal anemia. *NeoReviews* 2000; **1**: 74-80.



- 113) Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; **42**: 1398-413.
- 114) Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994; **84**: 1703-21.
- 115) McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Lapaucis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998; **85**: 171-8.
- 116) Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusion for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **1**: CD005033.
- 117) Blood transfusion: indications and administration. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. 2000 Mar 30 (revised 2006 Aug 8). Disponibile all'indirizzo web: <http://www.guidelines.gov/search/searchresults.aspx?Type=3&txtSearch=red+cell+transfusion&num=20>.
- 118) Chaplin H Jr. Frozen red cells revisited. *N Engl J Med* 1984; **311**: 1696-8.

TESTO ON LINE

TESTO ON LINE



CAPITOLO 2

RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI PLASMA

INTRODUZIONE

La trasfusione di plasma trova la sua principale indicazione nella correzione di deficit di fattori della coagulazione, per i quali non si dispone del concentrato specifico, in pazienti con sanguinamento in atto. I prodotti a disposizione sono: plasma fresco congelato (PFC), plasma inattivato con solvente/detergente (PFC S/D), con blu di metilene (PFC MB), con psoraleni, in particolare amotosalen (S59) e luce¹; a breve sarà disponibile la tecnologia di inattivazione con riboflavina².

PLASMA FRESCO CONGELATO

Definizione

Emocomponente preparato da sangue intero o raccolto mediante aferesi, congelato entro limiti di tempo e a temperature tali da preservare adeguatamente i fattori labili della coagulazione³⁻⁵.

Il plasma fresco congelato preparato da unità di sangue intero e quello da aferesi sono terapeuticamente equivalenti in termini di emostasi e di effetti collaterali (*Grado di raccomandazione: 1A*)⁴.

Proprietà

Il PFC contiene normali livelli dei fattori stabili della coagulazione, di albumina e di immunoglobuline. Contiene almeno il 70% dell'originale fattore VIII coagulante (FVIIIIC) e almeno quantità simili degli altri fattori labili e degli inibitori naturali della coagulazione^{1,3-5}.

Il PFC per uso clinico non deve contenere anticorpi irregolari antieritrocitari clinicamente significativi. Allo scopo di aumentare i livelli di sicurezza, il PFC può essere sottoposto a quarantena per un periodo minimo di 4 mesi.

Le fisiologiche differenze individuali nella concentrazione di proteine plasmatiche, fanno sì che la definizione generica di PFC si applichi a prodotti sensibilmente diversi per qualità.



PLASMA INATTIVATO CON SOLVENTE/DETERGENTE

Il PFC S/D è un prodotto farmaceutico, ottenuto da un pool di circa 1.000 unità di PFC, con le seguenti caratteristiche^{2,6-34}:

- elevata standardizzazione lotto per lotto;
- dichiarazione della concentrazione/attività delle proteine biologicamente attive;
- riduzione dei rischi immunologici legati alla presenza di anticorpi, cellule (o loro frammenti);
- inattivazione di gran parte dei patogeni potenzialmente trasmissibili;
- eliminazione selettiva delle unità risultate contaminate da virus dell'epatite A (*hepatitis A virus* - HAV) e parvovirus B19.

PLASMA TRATTATO CON BLU DI METILENE

Il blu di metilene (MB) è un colorante fenotiazinico con effetto virucida^{2,35-40}. Il PFC MB non è un prodotto farmaceutico, ma deriva dall'utilizzo della metodica di inattivazione sulle singole unità di plasma.

Il prodotto non può essere standardizzato per il contenuto di proteine biologicamente attive, mantenendosi integralmente la variabilità biologica da unità a unità.

Il potenziale abbattimento del rischio infettivo residuo è analogo a quello del PFC S/D.

In letteratura esistono evidenze che indicano come le metodiche di inattivazione virale determinano una diminuzione di alcuni fattori e inibitori della coagulazione³³⁻⁴⁰.

INDICAZIONI

La trasfusione di PFC trova indicazione nelle situazioni di seguito elencate:

1. correzione di deficit fattoriali congeniti della coagulazione, per i quali non esista concentrato specifico o di deficit fattoriali multipli acquisiti della coagulazione, quando PT o aPTT, espressi come ratio, siano > 1,5, nelle seguenti circostanze^{1,3,4,41-67}:
 - A. presenza di sanguinamento in atto in pazienti con malattia epatica (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{41-51,56-58,67}.
 - B. Prevenzione del sanguinamento, in caso di chirurgia o procedure invasive, in pazienti con malattia epatica (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{41-51,56-58,67-70}.
 - C. Pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K, in presenza di emorragia intracranica o maggiore, o in preparazione di intervento chirurgico indifferibile (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{42-51,56-58,67}, se non è disponibile il complesso protrombinico, che costituisce la prima scelta terapeutica^{55,59-65}.
 - D. Pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta e sanguinamento in atto, in associazione alla correzione della causa scatenante (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{41-51,53,54,56-58,67}.



- E. Correzione del sanguinamento microvascolare in pazienti sottoposti a trasfusione massiva. Se PT e aPTT non possono essere ottenuti in tempi ragionevoli, la trasfusione di PFC può comunque essere attuata nel tentativo di arrestare il sanguinamento (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{41-51,56-58,66,67}.
- F. Deficit di singoli fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per esempio, deficit di fattore V), in presenza di sanguinamento in atto o per prevenirlo, in caso di chirurgia o procedure invasive (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{41-51,56-58,67}.
2. Trattamento aferetico delle microangiopatie trombotiche (porpora trombotica trombocitopenica, sindrome uremico-emolitica, sindrome *hemolytic anemia elevated liver enzymes and low platelet count* - HELLP), come liquido di sostituzione (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{41-52,56-58,67}.
 3. Ricostituzione di sangue intero per exsanguino-trasfusione (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{71,72}.
 4. Angioedema ereditario per deficit dell'inattivatore della C1-esterasi, in assenza del plasmaderivato specifico (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁵⁰.

INDICAZIONI IN NEONATOLOGIA

I tempi di coagulazione nel neonato, mediamente più lunghi rispetto all'adulto, non sono necessariamente correlati ad un rischio di sanguinamento⁷¹⁻⁷⁴. Questo è vero a maggior ragione nel neonato pretermine; pertanto le sole alterazioni dei test di coagulazione, in assenza di sintomatologia o di rischio emorragico, non costituiscono un'indicazione alla trasfusione di PFC.

Il PFC è indicato nel sanguinamento indotto da deficit di vitamina K e nel sanguinamento (o nel grave rischio di sanguinamento) da CID. Esso trova indicazione, inoltre, nel trattamento dei deficit congeniti di un singolo fattore della coagulazione, per il quale non sia disponibile il relativo concentrato (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,71-74}.

Il PFC dovrebbe preferenzialmente essere *safe*, ovvero inattivato o quarantentato.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle raccomandazioni congiunte della Società Italiana di Neonatologia e della SIMTI⁷².

MODALITA' DI UTILIZZO

Lo scongelamento del PFC deve avvenire tra 30 e 37 °C in bagno con agitazione continua o con altra strumentazione idonea, in modo da consentire il controllo della temperatura. Dopo lo scongelamento il plasma deve essere trasfuso al più presto e, comunque, non oltre 24 ore, se conservato a 4±2 °C^{4,5}.

Per l'intervallo di tempo massimo che può intercorrere tra la fine dello scongelamento e l'inizio della trasfusione del PFC/SD fare riferimento alla scheda tecnica.

Il PFC dopo lo scongelamento non può essere ricongelato (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁴.



POSOLOGIA

La dose terapeutica raccomandata di PFC è di 10-15 mL/kg di peso corporeo^{1,4,43,44,47}. Il dosaggio di PFC dipende in ogni modo dal monitoraggio della situazione clinica e dei parametri laboratoristici (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{1,4,43,44,47,50}, che possono giustificare la somministrazione di dosi superiori di PFC⁷⁵⁻⁷⁷.

COMPATIBILITA' ABO/RhD

Deve essere impiegato plasma ABO-compatibile con il ricevente (tabella III - appendice) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{3,4,50}.

Il PFC può essere somministrato senza rispettare la compatibilità Rh; non è necessaria la profilassi anti-D in riceventi Rh D-negativi trasfusi con PFC Rh D-positivo (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{3,4}.

INDICAZIONI INAPPROPRIATE

- Espansione del volume ematico;
- ipoproteinemia;
- correzione di immunodeficit;
- a scopo nutrizionale;
- correzione di deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia, o correzione di disturbi emostatici nelle epatopatie croniche non scompenstate in senso emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{4,42-51,56-58,68,69,71-73,77-80}.

CONTROINDICAZIONI

Controindicazioni assolute all'utilizzo di PFC sono la documentata intolleranza verso il plasma o suoi componenti e il deficit congenito di IgA in presenza di anticorpi anti-IgA⁴.

Controindicazioni relative sono rappresentate da scompenso cardiaco e edema polmonare.

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

- Effettuazione di terapia trasfusionale con PFC nelle seguenti condizioni:
 - a) espansione del volume ematico;
 - b) ipoproteinemia;
 - c) correzione di immunodeficit;
 - d) a scopo nutrizionale;
 - e) correzione di deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia, o correzione di disturbi emostatici nelle epatopatie croniche non scompenstate in senso emorragico.
- Valutazione dell'appropriatezza del dosaggio di PFC.

REAZIONI AVVERSE ALLA TRASFUSIONE DI PFC

- Reazioni allergiche^{3,4,42-51,56-58,71-73}:
 - a) lievi (orticaria): si osservano nell'1% dei pazienti;
 - b) severe e anafilattiche: si osservano in meno di 1 caso su 100.000.
- TRALI⁸¹⁻⁸⁵: edema polmonare non cardiogeno che insorge entro 4-6 ore dalla trasfusione di PFC. La sua prevenzione è attuabile mediante l'utilizzo per uso clinico di plasma da donatore maschio mai trasfuso e da donatrice mai trasfusa e nullipara, oppure mediante l'impiego di PFC S/D.
- Reazioni febbrili^{3,4,42-51,56-58,71-73}: compaiono in meno dell'1% dei pazienti trasfusi con PFC e fino al 10% dei pazienti sottoposti a plasmaexchange.
- Tossicità da citrato^{3,4,42-51,56-58,71-73}: può comparire dopo una trasfusione rapida di grandi volumi di plasma ed è particolarmente importante in neonati e in pazienti epatopatici.
- Trasmissione di infezioni^{3,4,42-51,56-58,71-73}: il processo di congelamento inattiva i batteri; una contaminazione e crescita di batteri con liberazione di endotossine prima del congelamento è estremamente improbabile. Persiste tuttora un rischio, seppur minimo, di trasmissione di infezioni virali o di altri agenti patogeni non conosciuti o non testati.
- GvHD⁴: non sono mai stati segnalati casi di GvHD PFC-associati. Il congelamento è linfocitolitico, pertanto non è necessario irradiare il plasma.
- Sovraccarico del circolo^{3,4,42-51,56-58,71-73}: può presentarsi soprattutto in pazienti con insufficienza renale o cardiopolmonare.
- Inibitori contro proteine deficitarie⁸⁶: possono essere sviluppati, dopo trasfusioni di plasma, in pazienti con gravi deficit congeniti di fattori della coagulazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 04/10. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.
- 2) Bryant BJ, Klein HG. Pathogen inactivation: the definitive safeguard for the blood supply. Arch Pathol Lab Med 2007; **131**: 719-33.
- 3) Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 4) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004; **126**: 11-28.
- 5) Decreto Legislativo 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 85 del 13 aprile 2005.
- 6) Solheim BG, Rollag H, Svennevig JL, et al. Viral safety of solvent/detergent-treated plasma. Transfusion 2000; **40**: 84-90.



- 7) Sharma AD, Sreeram G, Erb T, Grocott HP. Solvent-detergent-treated fresh frozen plasma: a superior alternative to standard fresh frozen plasma? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; **14**: 712-7.
- 8) Gurtler L. Virus safety of human blood, plasma, and derived products. *Thromb Res* 2002; **107** (Suppl 1): S39-45.
- 9) Lamb C. Further enhancement of the safety of human plasma derivatives. *Transfusion* 2002; **42**: 973-4.
- 10) Omar A, Kempf C. Removal of neutralized model parvoviruses and enteroviruses in human IgG solutions by nanofiltration. *Transfusion* 2002; **42**: 1005-10.
- 11) Nifong TP, Light J, Wenk RE. Coagulant stability and sterility of thawed S/D-treated plasma. *Transfusion* 2002; **42**: 1581-4.
- 12) Horowitz B. Pathogen inactivated transfusion plasma: existing and emerging methods. *Vox Sang* 2002; **83** (Suppl 1): 429-36.
- 13) Burnouf T, Radosevich M, El-Ekiaby, et al. Nanofiltration of single plasma donations: feasibility study. *Vox Sang* 2003; **84**: 111-9.
- 14) Nielsen HJ, Reimert C, Pedersen AN, et al. Leucocyte-derived bioactive substances in fresh frozen plasma. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 548-52.
- 15) 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**: 271-4.
- 16) Webert KE, Blajchman MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfus Med Rev* 2003; **17**: 252-62.
- 17) Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) - under-diagnosed and under-reported. *Br J Anaesth* 2003; **90**: 573-6.
- 18) Harrison CN, Lawrie A, Iqbal A, et al. Plasma exchange with solvent/detergent-treated plasma of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996; **94**: 756-8.
- 19) Evans G, Llewelyn C, Luddington R, et al. Solvent/detergent fresh frozen plasma as primary treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab Haematol* 1999; **21**: 119-23.
- 20) Beeck H, Hellstern P. In vitro characterization of solvent/detergent-treated human plasma and of quarantined fresh frozen plasma. *Vox Sang* 1998; **74** (Suppl 1): 219-23.
- 21) Mast AE, Stadanlick JE, Lockett JM, Dietzen DJ. Solvent/detergent-treated plasma has decreased antitrypsin activity and absent antiplasmin activity. *Blood* 1999; **94**: 3922-7.



- 22) Williamson LM, Llewelyn NC, Fisher NC. A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999; **39**: 1227-34.
- 23) Beck KH, Mortelsmans Y, Kretschemer VV, et al. Comparison of solvent/detergent-inactivated plasma and fresh frozen plasma under routine clinical conditions. *Infusionsther Transfusionsmed* 2000; **27**: 144-8.
- 24) Sarode R, Yomtovian R. Efficacy of SD-treated plasma during liver transplantation. *Transfusion* 2000; **40**: 886-8.
- 25) Flamholz R, Jeon HR, Baron JM, Baron BW. 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 venous thromboses? *J Clin Apher* 2000; **15**: 169-72.
- 26) De Jonge J, Groenland THN, Metselar HJ, et al. Fibrinolysis during liver transplantation is enhanced by using solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP®). *Anesth Analg* 2002; **94**: 1127-31.
- 27) Haubelt H, Blome M, Kiessling AH, et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh-frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sang* 2002; **82**: 9-14.
- 28) Doyle S, O'Brien P, Murphy K, et al. Coagulation factor content of solvent/detergent plasma compared with fresh frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; **14**: 283-7.
- 29) Murphy K, O'Brien P, O'Donnell J. Acquired protein S deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura patients receiving solvent/detergent plasma exchange. *Br J Haematol* 2003; **122**: 518-9.
- 30) Yarranton H, Cohen H, Pavord SR, et al. Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003; **121**: 778-85.
- 31) Yarranton H, Lawrie AS, Purdy G, et al. Comparison of von Willebrand factor antigen, von Willebrand factor-cleaving protease and protein S in blood components used for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2004; **14**: 39-44.
- 32) Butcha C, Felfernig M, Höcker P, et al. Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4 °C for 6 days. *Vox Sang* 2004; **87**: 182-6.
- 33) Hellstern P. Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol* 2004; **11**: 346-50.
- 34) Salge-Bartels U, Breitner-Ruddok S, Hunfeld A, et al. Are quality differences responsible for different adverse reactions reported for SD-plasma from USA and Europe? *Transfus Med* 2006; **16**: 266-75.



- 35) Williamson LM, Cardigan R, Prowse CV. Methylene blue-treated fresh-frozen plasma: what is its contribution to blood safety? *Transfusion* 2003; **43**: 1322-9.
- 36) De La Rubia J, Arriaga F, Linares D, et al. Role of methylene blue-treated or fresh-frozen plasma in the response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; **114**: 721-3.
- 37) Atance R, Pereira A, Ramírez B. Transfusing methylene blue-photoactivated plasma instead of FFP is associated with an increased demand for plasma and cryoprecipitate. *Transfusion* 2001; **41**: 1548-52.
- 38) 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): S3-8.
- 39) Barz D, Buddle U, Hellstern P. Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes. *Thromb Res* 2002; **107** (Suppl 1): S23-7.
- 40) Alvarez-Larrán A, Del Rio J, Ramirez C, et al. Methylene blue-photoactivated plasma vs. fresh-frozen plasma as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2004; **86**: 246-51.
- 41) NIH - Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985; **253**: 551-3.
- 42) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfus Med* 1992; **2**: 57-63.
- 43) American Society of Anesthesiologists. Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice Guidelines for perioperative and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; **105**: 198-208.
- 44) Calder L, Hébert PC, Carter AO, Grahama ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusion of allogeneic red blood cells and plasma. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S1-8.
- 45) Guidelines for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S Afr Med J* 1998; **88**: 1344-7.
- 46) World Health Organisation. *The Clinical Use of Blood: Handbook*, WHO; 2001.
- 47) Marconi M. Italian guidelines for the appropriate use of plasma. *Tumori* 2001; **87**: S14-6.
- 48) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications, méthode général et recommandations. *Transf Clin Biol* 2002; **9**: 322-32.

- 49) Hellstern P, Muntean W, Schramm W, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; **95**: 53-7.
- 50) Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 51) Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Gefrorenes Frischplasma. In: *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Revision 2003)*. Deutscher Ärzte- Verlag, Köln; 2003.
- 52) Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; **120**: 556-73.
- 53) Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; **32** (Suppl 11): S542-7.
- 54) Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; **124**: 567-76.
- 55) Williamson LM. Correcting haemostasis. *Vox Sang* 2004; **87** (Suppl 1): S51-7.
- 56) Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al. Guide for transfusion of blood components. *Med Clin (Barc)* 2005; **125**: 389-96.
- 57) Gouezec H, Jego P, Betremieux P, et al. Indications for use of labile blood products and the physiology of blood transfusion in medicine. The French Agency for the Health Safety of Health Products. *Transfus Clin Biol* 2005; **12**: 169-76.
- 58) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; **19**: 67-82.
- 59) Baglin TP, Keeling DM, Watson HC for the BCSH. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br J Haematol* 2005; **132**: 277-85.
- 60) Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). *Pazienti in Terapia Anticoagulante Orale – Che Cosa Fare in Caso di: Emorragia Intracranica, Emorragie Maggiori, Emorragie Minori (con o senza Eccessiva Anticoagulazione), Correzione di Eccessiva Anticoagulazione in Assenza di Emorragie, FCSA*; 2006.



- 61) Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). *Guida alla Terapia con Anticoagulanti Orali*, 7^a ed, FCSA; 2008.
- 62) Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001; **115**: 998-1001.
- 63) 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.
- 64) Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 967-70.
- 65) Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 963-6.
- 66) British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; **135**: 634-41.
- 67) Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 68) Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. 30/01/2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.bcshguidelines.com/pdf/Coagscreen200107.pdf>.
- 69) Segal J, 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 evidenced-based review. *Transfusion* 2005; **45**: 1413-25.
- 70) Dzik WH. The NHLBI Clinical Trials Network in transfusion medicine and hemostasis: an overview. *J Clin Apher* 2006; **21**: 57-9.
- 71) British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004; **124**: 433-53.
- 72) Tripodi G, Antoncicchi S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2006; **4**: 158-80.
- 73) Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; **42**: 1398-413.

- 74) Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; **89**: F101-7.
- 75) Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al. 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**: 69-73.
- 76) Santagostino E, Mancuso EM, Morfini M, et al. Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders: dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. Haematologica 2006; **91**: 634-9.
- 77) Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion. Am J Clin Pathol 2006; **126**: 133-9.
- 78) 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.
- 79) Gajic O, Dzik WH, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for non bleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm? Crit Care Med 2006; **34** (Suppl 5): S170-3.
- 80) 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**: 1279-85.
- 81) Silliman CC, Boshov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood 2003; **101**: 454-62.
- 82) Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury. Chest 2004; **126**: 249-58.
- 83) Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. Crit Care Med 2005; **33**: 721-6.
- 84) Webert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. Curr Opin Hematol 2005; **12**: 480-7.
- 85) Goldman M, Webert KE, Arnold DM, et al. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. Transfus Med Rev 2005; **19**: 2-31.
- 86) United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia 2003; **9**: 1-23.

TESTO ON LINE



CAPITOLO 3

RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

INTRODUZIONE

La trasfusione di piastrine (PLT) è indicata per la profilassi e la terapia delle emorragie¹, nei pazienti affetti da piastrinopenia o da deficit funzionali, primitivi o secondari, delle PLT.

CONCENTRATI PIASTRINICI DISPONIBILI

Il concentrato piastrinico (CP) può essere ottenuto da una donazione di sangue intero fresco, sottoposta a centrifugazione, oppure da una donazione in aferesi¹⁻⁴.

Il contenuto di PLT è diverso in relazione al tipo di prodotto (vedi appendice):

- CP da singola unità di sangue intero [da plasma ricco di piastrine (PRP) o da buffy coat]: $0,45-0,85 \times 10^{11}$.
- CP da pool di buffy coat: contenuto minimo $2,5 \times 10^{11}$.
- CP da aferesi: contenuto minimo 3×10^{11} .
- CP da plasmapiastrinoafèresi o da prelievo multicomponente: contenuto minimo 2×10^{11} .
- PLT crioconservate da aferesi: conta piastrinica maggiore del 40% del contenuto piastrinico prima del congelamento.

I pool di CP da singola unità di sangue intero e i CP da aferesi contengono circa la stessa quantità di PLT; studi comparativi hanno dimostrato la loro equivalenza terapeutica, in termini di incremento post-trasfusionale e di efficacia emostatica, se trasfusi freschi, e la simile incidenza di effetti collaterali (*Grado di raccomandazione: 1A*)⁴⁻⁸.

I CP da pool, rispetto a quelli da aferesi, espongono il ricevente ad un maggiore numero di donatori.

INDICAZIONI PER L'USO

La decisione di trasfondere CP non deve basarsi esclusivamente su un basso conteggio piastrinico¹. Indicazione assoluta deve essere considerata una severa piastrinopenia accompagnata da emorragie clinicamente rilevanti. Tutte le altre indicazioni sono più o meno relative e dipendono dalle condizioni cliniche del paziente.



Le PLT *human platelet antigen* (HPA) e/o HLA compatibili possono essere utilizzate nel trattamento dei pazienti immunizzati. Si raccomanda di non utilizzare PLT da aferesi prelevate a congiunti dei pazienti, o altri individui HLA compatibili, potenziali donatori di cellule staminali emopoietiche.

Dopo una procedura validata di leucodeplezione, i CP da aferesi rappresentano un'accettabile alternativa a concentrati piastrinici CMV negativi per la prevenzione dell'infezione da CMV.

PIASTRINOPENIE IPORIGENERATIVE

Nei pazienti con piastrinopenia iporigenerativa, l'indicazione alla trasfusione piastrinica è consolidata e di sicura efficacia come intervento terapeutico^{3,4,8,9}. L'utilizzo a scopo profilattico è possibile, talora inevitabile, per piastrinopenie molto spinte. In questi casi la soglia trasfusionale attualmente raccomandata è di 10.000 PLT/ μ L nei pazienti clinicamente stabili^{4,8,9-40}, cioè in assenza di tutte le seguenti condizioni cliniche^{4,8,15,17,19-22,26,27,34-36,39,40}:

- febbre > 38,5 °C,
- sindrome settica,
- aspergillosi invasiva,
- terapia con amfotericina B¹³,
- disturbi plasmatici della coagulazione,
- cefalea importante,
- alterazioni/modificazioni dello stato di coscienza,
- deficit neurologici,
- alterazioni visus,
- emorragie minori recenti,
- rapido calo del conteggio piastrinico,
- GB > 75.000/ μ L.

Eccezioni sono rappresentate da^{4,8,15,17,19-22,26,27,35,36}:

- leucemia acuta (LA), esclusa la promielocitica (*French American British - FAB M3*):
 - a) quando il rischio di alloimmunizzazione e/o refrattarietà piastrinica è particolarmente elevato: la soglia raccomandata è di 5.000 PLT/ μ L;
 - b) in presenza di condizioni di instabilità clinica: la soglia raccomandata è di 20.000 PLT/ μ L.
- Neoplasie vescicali o tumori necrotici, durante il trattamento attivo e aggressivo: la soglia raccomandata è di 20.000 PLT/ μ L.

PROFILASSI PER INTERVENTI CHIRURGICI

Si suggerisce il seguente approccio:

- interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive quali rachicentesi, anestesia epidurale, biopsia epatica, endoscopia con biopsia, posizionamento di catetere venoso centrale (CVC): si suggerisce di portare la conta piastrinica sopra 50.000/ μ L^{4,8,10,18,28,29}.
- Interventi chirurgici in sedi critiche, in oculistica e neurochirurgia: si suggerisce una soglia trasfusionale di 100.000 PLT/ μ L^{4,8,10,18,28,29}.

INDICAZIONI IN PROFILASSI

Condizione	Soglia: PLT/ μ L	GDR
LA, esclusa la promielocitica (FAB M3), in paziente instabile ^{4,10,15,17,19-22,27,35,36}	20.000	1C+
LA in fase di stabilità clinica, esclusa la promielocitica acuta (FAB M3) ^{4,10,15,17,19-22,27,35,36}	10.000	1A
LA, esclusa la promielocitica acuta (FAB M3), quando il rischio di alloimmunizzazione e/o refrattarietà piastrinica è elevato ^{4,10,15,17,19-22,27,35,36}	5.000*	1B
Leucemia promielocitica acuta (FAB M3) ^{4,10,15,17,19-22,27,35}	Vedi nota [@]	2C
Aplasia midollare e mielodisplasie, in paziente instabile o durante trattamento attivo ^{8,26}	10.000	2C+
Aplasia midollare e mielodisplasie in fase di stabilità ^{8,26} .	Vedi nota [#]	2C+
Trapianto di midollo osseo allogenico ^{4,10,15,17,19-22,27,35}	10.000	2C+
Trapianto di midollo autologo da <i>peripheral blood stem cells</i> (PBSC) ³⁹	10.000 [§]	2C+
Neoplasie vescicali o tumori necrotici, durante il trattamento attivo e aggressivo ^{8,10}	20.000	1C+
Neoplasie solide, durante il trattamento attivo ^{8,10}	10.000	2C+
Interventi di neurochirurgia o oculistica ^{4,8,10,18,28-31}	100.000	2C
Interventi di chirurgia maggiore, con altri fattori di rischio ^{4,8,10,18,28-31}	50.000-100.000 [§]	2C+
Interventi di chirurgia maggiore, sedi non critiche ^{4,8,10,18,28-31} .	50.000	2C+
Puntura lombare, anestesia epidurale, endoscopia con biopsia, posizionamento CVC, biopsia epatica ^{4,8,10,18,28-31} .	50.000	2C+
Biopsia osteo-midollare e aspirato midollare ^{4,8,10,18,28-31}	Soglia non prevista	2C+

Legenda:

- *: Questa soglia più bassa è adottabile qualora il laboratorio analisi di riferimento sia in grado di garantire accettabili coefficienti di variazione (intra-test e inter-test) in condizioni di piastrinopenia estrema.
- @: A causa delle concomitanti alterazioni dell'emostasi che spesso complicano la leucemia mieloide acuta-M3 all'esordio, una volta dominata la coagulopatia, possono essere prese a riferimento le indicazioni per le altre leucemie.
- #: Le trasfusioni profilattiche a lungo termine andrebbero evitate, dal momento che questi pazienti sono spesso stabili anche con una conta piastrinica inferiore a 5.000-10.000/ μ L e c'è un inaccettabile rischio di allo-immunizzazione.
- §: Si suggerisce l'adozione di questa soglia limitatamente al paziente clinicamente instabile.
- §: L'indicazione alla trasfusione di PLT a pazienti chirurgici con una conta piastrinica compresa tra 50.000 e 100.000/ μ L è data dal rischio complessivo di sanguinamento, che è legato al tipo e all'estensione dell'intervento, all'abilità nel controllare il sanguinamento intraoperatorio, alle conseguenze di un sanguinamento non controllato e alla presenza di fattori che possono alterare la funzionalità piastrinica (circolazione extracorporea, insufficienza renale, assunzione di farmaci) e/o altre comorbilità.



INDICAZIONI IN TERAPIA (SANGUINAMENTO IN ATTO)

La necessità di CP, in presenza di piastrinopenie (PLT < 100.000/ μ L) o di difetti funzionali (anche iatrogeni) delle PLT, dipende dalla natura e dalla sede del sanguinamento, dalla presenza o meno di coagulopatia, dai trattamenti intercorrenti, oltre che dalle condizioni cliniche del paziente.

1. Nei pazienti sottoposti a **trapianto autologo di PBSC**, purché in condizioni di stabilità clinica e con disponibilità di CP 24h/24h, può essere adottata una strategia trasfusionale finalizzata al trattamento di emorragie di grado II o superiore secondo la scala della *World Health Organization* (WHO) (tabella V - appendice), indipendentemente dalla conta piastrinica (*Grado di raccomandazione: 2C+*)³⁹.
2. Il **paziente chirurgico con sanguinamento in atto** richiede usualmente la trasfusione di PLT se la conta è < 50.000/ μ L e raramente la richiede se la conta è > 100.000/ μ L (**Grado di raccomandazione: 2C**)^{4,8,10,18,28-31}.
3. Durante le **trasfusioni massive**, quando siano trasfusi globuli rossi concentrati per un volume approssimativamente doppio di quello ematico, è atteso un valore di PLT di 50.000/ μ L; si suggerisce quindi una soglia trasfusionale di 75.000/ μ L in quei pazienti con emorragia in atto, per garantire loro un margine di sicurezza e impedire che le PLT scendano sotto le 50.000/ μ L, soglia critica per l'emostasi. Una conta piastrinica più elevata è stata raccomandata per i pazienti con politraumi subiti in incidenti con elevata velocità o con lesioni che interessano il sistema nervoso centrale (**Grado di raccomandazione: 2C**)^{4,41}.
4. **Circolazione extracorporea**: si raccomanda di riservare la trasfusione piastrinica a pazienti che, a fine intervento, presentano un'emorragia non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{4,31}.
La conta piastrinica non è indicativa in questi casi, in quanto si tratta di pazienti con alterazioni funzionali piastriniche secondarie, e la decisione di trasfondere PLT deve essere guidata dal criterio clinico (sanguinamento microvascolare ed eccessiva anemizzazione post-chirurgica) (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁴.
5. Nella **CID acuta**, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, in aggiunta al trattamento della malattia di base e al ripristino di normali livelli di fattori della coagulazione, è necessario monitorare la conta piastrinica e i test di screening della coagulazione (PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina). Non c'è consenso sulla conta piastrinica *target*, ma in presenza di emorragia importante, può essere ragionevole mantenerla intorno alle 50.000/ μ L (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31,42}.
6. **Deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti)**: le trasfusioni piastriniche sono indicate solo in presenza di emorragia perioperatoria (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31}.
In caso di refrattarietà alla trasfusione piastrinica per pazienti affetti da **Tromboastenia di Glanzmann** è indicata la terapia con fattore VII attivato ricombinante (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31}.
7. **Trombocitopenia autoimmune**: le trasfusioni piastriniche sono riservate ai soli episodi di emorragia maggiore e/o pericolosa (per esempio gravi emorragie intestinali, endocraniche, endoculari) (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31,43,44}.



8. **Porpora post-trasfusionale:** i CP possono essere usati solo nel tentativo di trattare gravi emorragie in fase acuta e in attesa della risposta alle immunoglobuline endovenose (IVIG) (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31}.

INDICAZIONI IN NEONATOLOGIA

1. **PLT < 20.000-30.000/μL:** considerare la trasfusione profilattica in ogni caso (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,12,31,45-52}. In caso di piastrinopenia neonatale alloimmune vanno selezionati CP di donatori privi dell'antigene in causa (eventualmente della madre; in questo caso, lavate e irradiate e rispese in plasma ABO compatibile con il neonato).
2. **PLT 30.000-50.000/μL:** considerare la trasfusione profilattica nei seguenti casi (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31,45-52}:
 - in neonati con peso alla nascita ≤ 1.000 g nella prima settimana di vita;
 - pregressa emorragia cerebrale intraventricolare/intraparenchimale (48-72 h);
 - coagulopatia concomitante;
 - neonato critico (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante);
 - in corso di procedura invasiva.
3. **PLT 50.000-100.000/μL:** in neonati con sanguinamento (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31,45-52}.
4. **Non trasfondere per valori di PLT > 100.000/μL** (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31,45-52}.
Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle raccomandazioni congiunte della Società Italiana di Neonatologia e della SIMTI⁵².

PRATICA TRASFUSIONALE

- Nei pazienti piastrinopenici un incremento dell'Htc intorno al 30% può ridurre il rischio emorragico (**Grado di raccomandazione: 1C+**)⁵³⁻⁶³.

Dose media di CP per ogni trasfusione^{4,12,31}:

- Paziente pediatrico: 0,5 x 10¹¹ PLT/10 kg (1 CP da sangue intero ogni 10 kg).
- Paziente adulto: circa 3 x 10¹¹ PLT (1 CP da aferesi o 1 CP da pool di 5 - 8 CP da sangue intero o da pool di buffy coat).

Calcolo della dose di PLT da trasfondere

- La dose di **PLT** da trasfondere può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

$$\text{Dose piastrinica (x } 10^{11}) = \frac{\text{PI} \times \text{BV} \times 1,5}{100}$$

Legenda:

PI: incremento piastrinico desiderato (x10³/μL)
BV: volume ematico del paziente (L) (sup. corp. in m² x 2,5, oppure kg di peso corporeo x 0,8)
1,5: fattore di correzione (sequestro splenico)



Controllo dell'efficacia trasfusionale

- Il monitoraggio dell'efficacia della trasfusione piastrinica è fondamentale come guida per eventuali successive trasfusioni piastriniche; a tale scopo si suggerisce di rilevare la conta piastrinica prima, dopo 1 ora e dopo 20 - 24 ore dalla trasfusione, calcolando il cosiddetto incremento corretto (CCI) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{4,12,31}:

$$CCI = \frac{CP-POST - CP-PRE}{N^{\circ} \text{ PLT trasfuse (x } 10^{11})} \times BSA$$

Legenda:

CP-POST: conta piastrinica post-trasfusione (PLT/ μ L)

CP-PRE: conta piastrinica pre-trasfusione (PLT/ μ L)

CCI: incremento corretto (*corrected count increment*)

BSA: superficie corporea in m²

L'incremento corretto deve essere > a 7.500 alla 1^a ora e a 4.500 alla 20^a - 24^a ora.

COMPATIBILITA' ABO/RhD

I CP trasfusi dovrebbero essere ABO-identici per una resa efficace o, almeno, ABO-compatibili (tabella III - appendice)^{3,4,10,31}.

I CP di gruppo O possono essere usati per pazienti di gruppo A, B, AB solo se risospesi in soluzioni additive/conservanti, o saline, o se negativi per anti-A/A,B ad alto titolo [titolo critico (in gel-test) di anti-A/A,B: immunoglobuline M (IgM) \geq 1:64 e/o immunoglobuline G (IgG) \geq 1:256] (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁶⁴⁻⁶⁷.

I CP ABO incompatibili hanno un'efficacia ridotta ed è preferibile evitarne l'uso (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{4,10,31,64-67}.

I pazienti Rh-negativi, e in particolare le donne in età fertile, dovrebbero ricevere, se possibile, CP RhD-negativi (*Grado di raccomandazione: 1C*)^{4,8,10}.

In caso di trasfusione di CP RhD-positivo ad una donna RhD-negativa, in età fertile, dovrebbero essere somministrate 250 UI (50 μ g) di Ig-anti-D, dose in grado di assicurare copertura per la trasfusione di 5 dosi terapeutiche di CP in 6 settimane (*Grado di raccomandazione: 1C*)^{4,8,10}.

REFRATTARIETÀ

Un incremento corretto ridotto già alla prima ora (< 7.500) si associa più frequentemente ad un'alloimmunizzazione verso antigeni leucocitari e piastrinici. Questo tipo di refrattarietà può essere causata da anticorpi contro gli antigeni HLA di classe I (A e B) o contro gli antigeni piastrino-specifici (in particolare l'HPA-1a)⁴⁴.

Un incremento corretto normale alla 1^a ora e ridotto (< 4.500) alla 20^a - 24^a ora è in genere correlato a riduzione della sopravvivenza piastrinica indotta da cause non immunologiche quali⁶⁴: febbre, sepsi, splenomegalia, somministrazione di amfotericina B, sanguinamento importante, CID.

I pazienti con CCI ridotta in due o più occasioni rispondono al criterio per la diagnosi di refrattarietà alla trasfusione piastrinica. Questi pazienti andrebbero indagati per individuare la presenza di cause immunologiche o non immunologiche di refrattarietà. L'impiego di PLT ABO compatibili e fresche



(prelevate da meno di 2 giorni) è importante per determinare se la causa di refrattarietà è anticorpo-mediata; infatti, le PLT prelevate da più di 48 ore hanno un diminuito recupero post-trasfusionale e una ridotta sopravvivenza in pazienti con condizioni cliniche che rientrano tra le cause non immunologiche di refrattarietà.

Trattamento di pazienti refrattari (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{4,8,31,64,68-72}:

- 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.

La trasfusione di PLT HLA-compatibili, per i pazienti con refrattarietà da cause immunologiche, non è da considerarsi una strategia di prima linea, poiché sarebbe necessario disporre di almeno 1.000 donatori di PLT da aferesi tipizzati.

In caso di refrattarietà alla trasfusione piastrinica per pazienti affetti da Tromboastenia di Glanzmann è indicata la terapia con fattore VII attivato ricombinante (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{4,31}.

INDICAZIONI INAPPROPRIATE

- Porpora trombotica trombocitopenica ed altre microangiopatie quali la sindrome emolitico uremica e la sindrome HELLP^{4,12,31,73}: la trasfusione di PLT è controindicata (dal momento che essa si associa ad aggravamento della patologia), salvo la presenza di emorragia a rischio di vita per il paziente.
- Trombocitopenia da eparina, al di fuori di episodi di sanguinamento che pongono a rischio di vita il paziente^{4,12,31,74}.
- Trombocitopenia autoimmune (PTI), al di fuori di episodi di sanguinamento che pongono a rischio di vita il paziente^{4,12,31,43}.
- CID "cronica" in assenza di sanguinamento^{4,31,42}.
- Profilassi durante circolazione extracorporea^{4,31}.
- Profilassi durante trasfusione massiva^{4,41}.
- Porpora post-trasfusionale.

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

Effettuazione di terapia trasfusionale con CP nelle seguenti condizioni:

- profilassi con soglia trasfusionale superiore a quella consigliata;
- CID "cronica" in assenza di sanguinamento;
- PTI, al di fuori di episodi di sanguinamento che pongono a rischio di vita il paziente.

INDICAZIONI A TRATTAMENTI SPECIFICI

I CP possono essere sottoposti a trattamenti quali: leucodeplezione, crioconservazione, lavaggio e irradiazione^{1,2,4}.

1. CP leucodepleti

La leucodeplezione assicura (*Grado di raccomandazione: 1C*)^{4,75-77}:

- la riduzione del rischio di immunizzazione contro antigeni leucocitari (HLA) e previene la refrattarietà alla trasfusione piastrinica;
- la riduzione delle reazioni febbrili non emolitiche;
- la riduzione del rischio di rigetto in candidati al trapianto di cellule emopoietiche;
- la riduzione del rischio di trasmissione di virus a localizzazione intraleucocitaria, fra i quali il CMV.

Per quanto sopra, inoltre, essa costituisce un'indicazione consolidata per le trasfusioni intrauterine, in prematuri, in neonati e in pazienti pediatriche fino ad 1 anno di età.

2. PLT crioconservate (da aferesi)

Le PLT crioconservate (da aferesi) dovrebbero essere utilizzate solo se è necessario un CP HLA e/o HPA compatibile, quando un donatore compatibile non è immediatamente disponibile (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹.

3. CP lavati

CP lavati possono essere preparati per pazienti con ripetute reazioni dopo trasfusione di PLT o in pazienti con anticorpi anti-IgA. I lavaggi comportano una riduzione anche del contenuto di PLT, le quali devono poi essere risospese in una soluzione additiva (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹.

4. CP irradiati

I linfociti vitali contenuti nell'emocomponente trasfuso possono causare una grave forma di GvHD associata alla trasfusione, in soggetti gravemente immunocompromessi o in altri pazienti a rischio. I linfociti contenuti nei CP sono inattivati con l'irradiazione pretrasfusionale^{1,2,4,78}, alla dose di 25-50 Gy.

Le PLT possono essere irradiate in qualsiasi momento dopo la loro produzione, senza che intervengano variazioni nella data di scadenza dell'emocomponente (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁷⁸.

In appendice sono riportate le principali indicazioni.

REAZIONI AVVERSE

- Reazioni trasfusionali non-emolitiche (in genere caratterizzate da brivido, febbre, orticaria)^{1,4}. L'incidenza di tali reazioni può essere efficacemente ridotta dall'impiego di PLT leucodeplete e/o lavate.
- Alloimmunizzazione nei riguardi degli antigeni HLA e HPA^{1,4}; se si usano PLT leucodeplete il rischio di immunizzazione anti-HLA viene ridotto; in questo caso è necessario che anche gli altri emocomponenti trasfusi siano sottoposti a leucodeplezione.

 <p>Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia</p>	<p>Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati Capitolo 3 - Raccomandazioni per la trasfusione di piastrine</p>	<p>1^a Edizione</p>
--	--	-------------------------------

- Infezioni post-trasfusionali^{1,4}; possibili, ma molto rare, malattie virali, da protozoi (in particolare malaria) e da spirochete.
- Sepsi^{1,4}, per contaminazione batterica del sangue; l'incidenza di questa complicanza è relativamente più elevata rispetto alla trasmissione di agenti virali, a causa del fatto che le PLT sono conservate a temperatura ambiente, che favorisce la proliferazione batterica.
- Porpora post-trasfusionale^{1,4}.
- TRALI¹.
- Trasmissione di altri agenti patogeni non conosciuti o non testati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 2) 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.
- 3) *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*, 24th ed, Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2006.
- 4) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; **122**: 10-23.
- 5) Patel IP, Ambinder E, Holland JF, Aldedort LM. In vitro and in vivo comparison of single-donor platelets and multiple-donor pooled platelet transfusions in leukemic patients. *Transfusion* 1978; **18**: 116-9.
- 6) Turner VS, Awker RJ, Mitchell SG, Seymour Mead AM. Paired in vitro and in vivo comparison of apheresis and recovered platelet concentrates stored for five days. *J Clin Apher* 1994; **9**: 189-94.
- 7) Heaton WA, Rebullia P, Pappalettera M, Dzik WH. A comparative analysis of different methods for routine blood component preparation. *Transfus Med Rev* 1997; **11**: 116-29.
- 8) 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.
- 9) Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).



- 10) Superior Health Council. Guidelines for the transfusion of platelets (SCH 8068); 2005. Disponibile all'indirizzo web: http://www.health.fgov.be/CSH_HGR.
- 11) Practice parameters for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. JAMA 1994; **271**: 777-81.
- 12) Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 04/10. Atti del Convegno Nazionale Buon Uso del Sangue, Roma, 25-26 febbraio 2003. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it>.
- 13) Hussein MA, Fletcher R, Long TJ, et al. Transfusing platelets 2 h after the completion of amphotericin-B decreases its detrimental effect on transfused platelet recovery and survival. Transfus Med 1998; **8**: 43-7.
- 14) Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Gefrorenes Frischplasma. In: *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Revision 2003)*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2003.
- 15) Gmur J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. Lancet 1991; **338**: 1223-6.
- 16) Pisciotto PT, Benson K, Hume H, et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. Transfusion 1995; **35**: 498-502.
- 17) Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, et al. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. Bone Marrow Transplant 1996; **18**: 931-5.
- 18) American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; **84**: 732-47.
- 19) Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; **337**: 1870-5.
- 20) Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukaemia: 10,000/microl versus 20,000/microl. J Clin Oncol 1997; **15**: 1143-9.
- 21) Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukaemia. Blood 1998; **91**: 3601-6.



- 22) Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, et al. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *Haematologica* 1998; **83**: 998-1000.
- 23) Hunt BJ. Indications for therapeutic platelet transfusions. *Blood Rev* 1998; **12**: 227-33.
- 24) Menitove JE, Snyder EL. Platelet transfusion practice: time for renewed consensus [editorial]. *Transfusion* 1998; **38**: 707-9.
- 25) Contreras M. Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. *Transfusion* 1998; **38**: 796-7.
- 26) Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999; **93**: 3124-6.
- 27) Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001; **41**: 67-76.
- 28) Rebullà P. Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; **5**: 288-310.
- 29) Rebullà P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001; **8**: 249-54.
- 30) World Health Organisation. *The Clinical Use of Blood: Handbook*, WHO; 2001.
- 31) Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.re.
- 32) Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Hematol* 2002; **118**: 677-82.
- 33) Benjamin RJ, Anderson KC. What is the proper threshold for platelet transfusion in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia? *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; **42**: 163-71.
- 34) Friedman AM, Sengul H, Lehmann H, et al. Do basic laboratory tests or clinical observation predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? *Transfus Med Rev* 2002; **16**: 34-45.
- 35) Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hemopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/microL versus 20,000/microL trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; **8**: 569-76.



- 36) Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, et al. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD004269.
- 37) Heal MH, Blumberg N. Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Reviews* 2004; **18**: 149-65.
- 38) Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF. Platelet transfusion prophylaxis for patients with haematological malignancies: where to now? *Br J Haematol* 2005; **131**: 588-95.
- 39) 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.
- 40) Webert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 2006; **91**: 1530-7.
- 41) British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; **135**: 634-41.
- 42) Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; **124**: 567-76.
- 43) British Committee for Standards in Hematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; **120**: 574-96.
- 44) Tinmouth AT, Semple E, Shehata N, Branch DR. Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services research and development symposium. *Transfus Med Rev* 2006; **20**: 294-314.
- 45) Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; **88**: F359-64.
- 46) British Committee for Standards in Haematology. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004; **124**: 433-53.
- 47) Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987; **110**: 457-64.
- 48) Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomised, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993; **123**: 285-91.
- 49) Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev* 1995; **9**: 215-30.
- 50) Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001; **41**: 803-8



- 51) Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; **42**: 1398-413.
- 52) Tripodi G, Antoncicchi S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2006; **4**: 158-80.
- 53) Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB. The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. *Br J Haematol* 1961; **7**: 42-50.
- 54) Livio M, Gotti E, Marchesi D, et al. Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982; **2**: 1013-5.
- 55) Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis* 1983; **13**: 379-84.
- 56) Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 1985; **59**: 139-48.
- 57) Escolar G, Garrido M, Mazzara R, et al. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988; **28**: 406-11.
- 58) Burns ER, Lawrence C. Bleeding time. A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 1989; **113**: 1219-24.
- 59) Ho CH. The hemostatic effect of adequate red cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion* 1996; **36**: 290.
- 60) Crowley JP, Metzger JB, Valeri CR. The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit. *Am J Clin Pathol* 1997; **108**: 579-84.
- 61) Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001; **41**: 977-83.
- 62) Eugster M, Reinhart WH. The influence of the hematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 1213-8.
- 63) Webert KE, Sigouin CS, Cook RJ, et al. Insights into the risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute leukaemia [abstract]. *Transfusion* 2005; **45** (Suppl 3): S33.
- 64) 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.
- 65) Lozano M, Cid J. The clinical implication of platelet transfusions associated with ABO or Rh(D) incompatibility. *Transfus Med Rev* 2003; **17**: 57-68



- 66) Herman JH, King KE. Apheresis platelet transfusion: does ABO matter? [editorial]. *Transfusion* 2004; **44**: 802-4.
- 67) Josephson CD, Mullis NC, Van Demark C, Hillyer CD. Significant numbers of apheresis-derived group O platelet units have "high titer" anti-A/A,B: implications for transfusion policy. *Transfusion* 2004; **44**: 805-8.
- 68) Daly PA, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PA. Platelet transfusion therapy. One hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations. *JAMA* 1980; **243**: 435-8.
- 69) O'Connell B, Lee EJ, Schiffer CA. The value of 10-minute post-transfusion platelet counts. *Transfusion* 1988; **28**: 66-7.
- 70) Bishop JF, Matthews JP, McGarth K, et al. Factors influencing 20-hour increments after platelet transfusion. *Transfusion* 1991; **31**: 392-6.
- 71) Contreras M. Diagnosis and treatment of patients refractory to platelet transfusions. *Blood Rev* 1998; **12**: 215-21.
- 72) Novotny VM. Prevention and management of platelet transfusion refractoriness. *Vox Sang* 1999; **76**: 1-13.
- 73) Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; **120**: 556-73.
- 74) 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.
- 75) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use of leucocyte-depleted blood components. *Transfus Med* 1998; **8**: 59-71.
- 76) Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001; **41**: 1310-9.
- 77) Ronghe MD, Foot ABM, Cornish JM, et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002; **118**: 1124-7.
- 78) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host-disease. *Transfus Med* 1996; **6**: 261-71.



CAPITOLO 4

RACCOMANDAZIONI PER L'USO DELL'ALBUMINA

INTRODUZIONE

L'albumina umana è un plasma-expander fisiologico; la disponibilità limitata e il costo elevato inducono a definire raccomandazioni d'uso appropriato, in alternativa ad altre strategie terapeutiche, rappresentate da soluzioni di cristalloidi e colloidi non proteici, e hanno stimolato nel tempo numerosi studi, i quali sono pervenuti a conclusioni talora contraddittorie¹⁻⁸.

Nel 1998 una meta-analisi di 30 trial randomizzati suggeriva che l'uso dell'albumina era associato ad un incremento della mortalità nei pazienti critici^{9,10}. Questi risultati, suggeriti anche da due successive revisioni Cochrane^{11,12} non sono stati confermati in una meta-analisi del 2001 e da studi più recenti¹³⁻²³.

Una *review* del 2006 evidenzia il danno renale indotto da idrossietil-amido e gelatine in sepsi e chirurgia²⁴.

Il limite potenziale di tutti questi studi potrebbe risiedere nell'aver accorpato tipologie eterogenee di pazienti e differenti livelli di albuminemia basale^{25,26}.

ELEMENTI DI FISIOLOGIA

L'albumina rappresenta il principale fattore determinante della pressione oncotica del sangue e, quindi, della regolazione del volume plasmatico e del bilancio tissutale dei fluidi; interviene inoltre nel trasporto di numerose sostanze endogene, come la bilirubina non coniugata o gli ormoni, ed esogene, come i farmaci²⁷⁻²⁹.

Il patrimonio corporeo di albumina è pari 4-5 g/kg, distribuito in prevalenza nello spazio extracellulare; il 30-40% si trova in sede intravascolare (40-50 g/L di plasma) ed è responsabile di circa l'80% della pressione osmotica del plasma¹⁹. Non è chiaramente definito se vi sia un livello soglia di concentrazione dell'albumina al di sotto del quale la sua funzione oncotica viene compromessa in misura clinicamente rilevante; vi è, tuttavia, consenso che l'attività oncotica si mantenga a livelli fisiologicamente adeguati per valori di albumina ≥ 2 g/dL e di proteine totali $\geq 3,5$ g/dL.

L'infusione di albumina umana determina, entro pochi minuti, il passaggio di fluidi dallo spazio interstiziale al circolo; questo passaggio però, in pazienti disidratati, è scarso o assente, se non viene corretta la disidratazione.

L'emivita dell'albumina endogena è di circa tre settimane, mentre quella dell'albumina emoderivata è di sole 12-16 ore ed è soggetta a notevole riduzione in presenza di condizioni di aumentata permeabilità capillare.



PREPARAZIONI DI ALBUMINA

Le soluzioni di albumina vengono preparate da plasma di donatori sani. Essa è pastorizzata a 60 °C per 10 ore³⁰. Può essere infusa indipendentemente dal gruppo sanguigno del ricevente.

Sono registrate preparazioni al 5%, al 20% e al 25%. Le soluzioni di albumina umana al 5% hanno una pressione osmotica che è pressappoco equivalente a quella del plasma normale; quelle al 20-25% sono iperosmotiche. Tutte le preparazioni contengono 130-160 mEq di sodio per litro.

INDICAZIONI

L'impiego dell'albumina, sulla base delle evidenze cliniche, può essere indicato in condizioni acute³¹, nelle quali è necessaria l'espansione di volume e il mantenimento del circolo, e in alcune condizioni croniche con bassa albuminemia; vi sono indicazioni appropriate all'uso dell'albumina umana, per le quali esiste ampio consenso e condivisione, e indicazioni appropriate occasionalmente, cioè quando sono soddisfatti ulteriori criteri (tabella I)^{32,33}. Essa va utilizzata, inoltre, in tutti i casi in cui vi è controindicazione all'impiego dei colloid non proteici.

CONDIZIONI ACUTE

SHOCK EMORRAGICO (indicazione occasionalmente appropriata)

L'albumina va utilizzata come **seconda scelta** (*Grado di raccomandazione: IA*)^{8-16,18,32-38}, quando le **soluzioni cristalloidi o i colloid non proteici (trattamento di prima scelta)** siano già stati impiegati a dosaggi massimali, senza aver ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloid non proteici siano controindicati.

Le soluzioni di cristalloidi e di colloid non devono essere considerate quali sostituti del sangue quando è ridotta la capacità di trasporto dell'ossigeno. Deve essere utilizzata albumina al 5%.

INTERVENTI DI CHIRURGIA MAGGIORE (indicazione occasionalmente appropriata)

L'uso di albumina può essere indicato in soggetti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) qualora, dopo la normalizzazione della volemia, l'albuminemia sia < 2 g/dL (*Grado di raccomandazione 2C+*)^{14,15,17,18,31-33,39,40}.

Per qualunque altro tipo di intervento, l'uso immediato di albumina nel post-operatorio è sempre sconsigliato.



USTIONI (indicazione occasionalmente appropriata)

In fase rianimatoria non c'è indicazione all'uso dell'albumina nelle prime 24 ore, cioè durante la fase di elevata permeabilità capillare. In seguito è indicata la somministrazione di albumina al 5% e la posologia va diversificata a seconda dell'entità di interessamento della superficie corporea (SC) (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{7,15,18,38,41,42}:

- SC 30-50%: 0,3 mL x kg x % di SC ustionata in 24 ore;
- SC 50-70%: 0,4 mL x kg x % di SC ustionata in 24 ore;
- SC 70-100%: 0,5 mL x kg x % di SC ustionata in 24 ore.

Nella fase post-rianimatoria, superati i problemi volemicici legati all'elevata permeabilità capillare, l'infusione di albumina al 5% o al 20%, alla dose di 1-2 g/kg/die, va eseguita se:

- albumina < 1 g/dL (*endpoint* 2 g/dL);
- albumina 1-2 g/dL e intolleranza all'alimentazione enterale o edema tissutale massivo o disfunzione polmonare, che potrebbe essere aggravata da una bassa pressione oncotica (*endpoint* 2 g/dL).

INTERVENTI DI CARDIOCHIRURGIA (indicazione occasionalmente appropriata)

Negli interventi di cardiocirurgia l'albumina può essere utilizzata per l'espansione post-operatoria della volemia come trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloidi non proteici.

I cristalloidi sono di prima scelta per il priming dei circuiti in caso di circolazione extracorporea^{43,44}; l'associazione con colloidi non proteici può essere preferibile per evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{14,43-46}.

TRAPIANTO D'ORGANO (indicazione occasionalmente appropriata)

L'albumina può essere utile nel periodo post-operatorio del trapianto di fegato, per il controllo dell'ascite, dell'edema periferico e per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio; essa va somministrata quando sono presenti le seguenti condizioni: albumina < 2,5 g/dL, pressione nei capillari polmonari < 12 mm-Hg, Htc > 30% (*Grado di raccomandazione: 1C*)^{13,32,33,47}. Non esiste dimostrazione conclusiva che l'albumina e/o i colloidi non proteici siano efficaci durante e/o dopo trapianto di rene^{32,33}.

PLASMAFERESI TERAPEUTICA (indicazione appropriata)

L'impiego di albumina è appropriato solo nello scambio di grandi volumi di plasma, superiori a 20 mL/kg in unica seduta o 20 mL/kg/settimana in sedute successive. Nel caso siano scambiati piccoli volumi di plasma è bene considerare, per motivi di costo/efficacia, l'impiego di soluzioni cristalloidi o dell'associazione albumina/cristalloidi (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{32,33,48-50}.



CONDIZIONI CRONICHE CON BASSA ALBUMINEMIA

CIRROSI EPATICA CON ASCITE REFRATTARIA

Non esiste consenso sull'uso di albumina nella patologia epatica avanzata, ma alcune evidenze ne supportano l'impiego nelle seguenti condizioni:

- 1) ascite non responsiva ai diuretici;
- 2) paracentesi di grandi volumi;
- 3) sindrome epatorenale (SER);
- 4) peritonite batterica spontanea (PBS).

Ascite non responsiva ai diuretici (indicazione occasionalmente appropriata)

Si tratta dell'indicazione più controversa. L'albumina è generalmente inefficace, se non in pazienti con albuminemia < 2 g/dL.

I soggetti ascitici sono esposti al rischio di iponatriemia diuretico-indotta e di deterioramento della funzione renale (iperazotemia prerenale); il rischio è maggiore in soggetti con ipoalbuminemia e malattia più avanzata. L'albumina può migliorare la risposta diuretica e prevenire le complicanze relative al trattamento, favorendo il passaggio di liquido dallo spazio peritoneale a quello vascolare; essa può anche correggere l'alterata farmacocinetica del diuretico d'ansa, tipica del cirrotico. I pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento, sono soprattutto quelli in condizioni cliniche più precarie, con ipovolemia ed ascite scarsamente responsiva ai diuretici: in questi casi l'albumina potrebbe essere utilizzata anche se l'albuminemia è > 2,5 g/dL (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁵¹⁻⁵⁹.

Paracentesi di grandi volumi (indicazione appropriata)

La paracentesi evacuativa è considerata il trattamento di scelta nei soggetti con ascite tesa o refrattaria. La paracentesi di volume > 5L può comportare, in alcuni casi, ipovolemia e modificazioni emodinamiche particolarmente sfavorevoli, con possibile rischio di:

- deterioramento della funzionale renale;
- iponatriemia da diluizione;
- rapida recidiva ascitica;
- riduzione della sopravvivenza.

In tali casi, allo scopo di ridurre questi rischi, va utilizzata albumina alla dose di 5 g/L di liquido rimosso, in unica soluzione al termine della paracentesi. Vanno preferite preparazioni al 20-25% (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{32,33,55,60-64}.

Sindrome epatorenale (indicazione occasionalmente appropriata)

La SER consiste in un deterioramento della funzione renale su base funzionale, che si manifesta nel 10% dei soggetti con cirrosi avanzata ed ascite⁶⁵. E' considerata l'esito estremo della disfunzione emodinamica della cirrosi, associata a ridotta funzione cardiaca per ridotto ritorno venoso. Il deterioramento funzionale renale può essere rapidamente progressivo (SER tipo 1) o stabile-lentamente progressivo (SER tipo 2); la mortalità è elevatissima nella SER1, con



sopravvivenza mediana inferiore ad 1 mese (senza terapia).
Il trattamento di scelta è rappresentato dal trapianto epatico. Il trattamento medico è costituito da associazione di vasocostrittori e albumina ad alte dosi (*Grado di raccomandazione: 2B*)^{32,33,65-68}.

Peritonite batterica spontanea (indicazione appropriata)

La PBS rappresenta una complicanza comune e grave della cirrosi ascitica e si verifica in circa il 20-30% dei pazienti; essa è caratterizzata da infezione spontanea del liquido ascitico, senza sorgente infettiva addominale, e può evolvere, in circa il 30% dei casi, in SER.

L'albumina al 20-25%, in associazione al trattamento antibiotico, può essere utilizzata nel trattamento della PBS e riduce la probabilità d'insorgenza di SER e la mortalità (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁶⁹⁻⁷⁴.

SINDROME NEFROSICA (indicazione occasionalmente appropriata)

L'infusione a breve termine di albumina al 20-25%, in associazione ai diuretici, è appropriata nei pazienti con albuminemia < 2 g/dL, con ipovolemia marcata e/o edema polmonare acuto e/o insufficienza renale acuta (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{32,33,75-77}.

SINDROMI DA IPONUTRIZIONE (indicazione occasionalmente appropriata)

L'albumina non deve essere impiegata per fini nutrizionali; a questo fine deve essere utilizzata la nutrizione enterale, usando formulazioni basate su peptidi, o la nutrizione parenterale totale.

Tuttavia, nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può essere utile se coesistono tutte le seguenti condizioni: volume della diarrea > 2 L/die; albumina sierica < 2 g/dL; prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali; nessuna altra causa che giustifichi la diarrea (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{32,33}.

INDICAZIONI INAPPROPRIATE

L'albumina non è indicata nelle seguenti condizioni (tabella II)^{32,33}:

- albuminemia > 2,5 g/dL (ad eccezione di casi particolari sopra riportati);
- ipoalbuminemia in assenza di edemi e ipotensione acuta;
- malnutrizione;
- cicatrizzazione ferite;
- shock non emorragico^{78,79};
- ascite responsiva ai diuretici;
- ustioni nelle prime 24 ore;
- enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento;
- pancreatiti acute e croniche;

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati Capitolo 4 - Raccomandazioni per l'uso dell'albumina	1ª Edizione
---	--	-------------

- emodialisi⁸⁰⁻⁸³;
- ischemia cerebrale⁸⁴;
- emodiluizione normovolemica acuta in chirurgia;
- sindrome da iperstimolazione ovarica⁸⁵⁻⁸⁷.

CALCOLO DELLA DOSE DI ALBUMINA DA SOMMINISTRARE

Dose (g) = (2,5 g/dL – albuminemia attuale) x (kg x 0,8) (tabella I).

Legenda:

- 2,5 g/dL: valore di albumina desiderato;
- kg: peso corporeo;
- 0,8: coefficiente per il calcolo del volume plasmatico.

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

Effettuazione di terapia con albumina nelle seguenti condizioni:

- albuminemia > 2,5 g/dL;
- malnutrizione;
- shock non emorragico;
- ascite responsiva ai diuretici;
- pancreatiti acute e croniche.

EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

L'albumina è di solito ben tollerata. Sono tuttavia possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca^{32,33,88}.

In caso di infusione molto rapida (20-50 mL/minuto) si può verificare un rapida caduta della pressione arteriosa e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, è possibile indurre uno scompenso cardiaco congestizio, specie con l'impiego di soluzioni concentrate di albumina.

L'albumina è considerata un'emoderivato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati Capitolo 4 - Raccomandazioni per l'uso dell'albumina	1ª Edizione
---	--	-------------

Tabella I - Indicazioni all'uso di albumina

INDICAZIONE	NOTE	GDR
INDICAZIONI APPROPRIATE (per le quali esiste ampio consenso e condivisione)		
Paracentesi	5 g di albumina/L di liquido ascitico estratto, dopo paracentesi di volumi > 5 L	1C+
Plasmaferesi terapeutica	Per scambi > 20 mL/kg in una seduta o > 20 mL/kg/settimana in sedute successive	2C+
Peritonite batterica spontanea in cirrosi	Associata alla somministrazione di antibiotici	1C+
INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE (ove siano soddisfatti ulteriori criteri)		
Cardiochirurgia	Trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloid non proteici	2C+
Chirurgia maggiore	E' sconsigliato l'uso immediato post-intervento. Unica indicazione all'uso: albuminemia < 2 g/dL dopo normalizzazione della volemia	2C+
Cirrosi epatica con ascite refrattaria	Generalmente inefficace, se non in pazienti con albuminemia < 2 g/dL	2C
Controindicazione all'uso dei colloid non proteici	<ul style="list-style-type: none"> - gravidanza e allattamento; - periodo perinatale e prima infanzia; - insufficienza epatica acuta; - insufficienza renale di grado medio-elevato (specie oligoanurica); - trattamento dialitico in presenza di gravi deficit dell'emostasi e albuminemia basale inferiore a 2-2,5 g/dL; - emorragia intracranica; - ipersensibilità. 	2C
Shock emorragico	Solo in caso di: <ul style="list-style-type: none"> - mancata risposta alle soluzioni di cristalloidi o colloid; - controindicazione all'uso di colloid non proteici. 	1A
Sindrome epato-renale	Associata alla somministrazione di farmaci vasocostrittori	2B
Sindrome nefrosica	Solo nei pazienti con albuminemia < 2 g/dL con ipovolemia e/o edema polmonare	2C
Trapianto d'organo	Nel postoperatorio del trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico, per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio, se albuminemia < 2,5 g/dL con Htc > 30%	1C
Ustioni	In caso di ustioni > 30% della superficie corporea, trascorse le prime 24 ore	2C+

DOSAGGIO

La dose necessaria per ottenere un'albuminemia $\geq 2,5$ g/dL viene calcolata applicando la seguente formula:

$$\text{DOSE (g)} = [\text{albuminemia desiderata (2,5 g/dL)} - \text{albuminemia attuale (g/dL)}] \times \text{volume plasmatico (0,8 \times \text{kg})}$$

Tabella II - Indicazioni inappropriate all'uso di albumina

-
- 1) Albuminemia > 2,5 g/dL
 - 2) Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta
 - 3) Malnutrizione
 - 4) Cicatrizzazione delle ferite
 - 5) Shock non emorragico
 - 6) Ascite responsiva ai diuretici
 - 7) Ustioni nelle prime 24 h
 - 8) Enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento
 - 9) Pancreatiti acute e croniche
 - 10) Emodialisi
 - 11) Ischemia cerebrale
 - 12) Emodiluzione normovolemica acuta in chirurgia
 - 13) Sindrome da iperstimolazione ovarica
-

BIBLIOGRAFIA

- 1) Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, et al. Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study. *Surgery* 1979; **85**: 129-39.
- 2) Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997; **50**: 693-703.
- 3) No authors listed. Treatment of systematic capillary leak syndrome [letter]. *Lancet* 1988; **2**: 1946.
- 4) Dollery C. *Therapeutic Drugs*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone; 1991. Vol. 1, p. H27-H30.
- 5) Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, et al. Albumin and protein colloid solution use in US academic health centers. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 2450-5.
- 6) Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, non protein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 373-9.
- 7) Gore DC, Dalton JM, Gehr TW. Colloid infusions reduce glomerular filtration in resuscitated burn victims. *J Trauma* 1996; **40**: 356-60.
- 8) Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; **316**: 961-4.
- 9) Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful [editorial]. *BMJ* 1998; **317**: 223-4.



- 10) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; **317**: 235-40.
- 11) Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients: The albumin reviewers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2**: CD001208.
- 12) Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **1**: CD001208.
- 13) Wilkes M, Navickis RJ. Patient survival after albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 149-64.
- 14) Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin administration: what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2003; **20**: 771-93.
- 15) Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD001208.
- 16) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2247-56.
- 17) Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; **32**: 2029-38.
- 18) Liberati A, Moja L, Moschetti I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Intern Emerg Med* 2006; **1**: 243-5.
- 19) Dubois MJ, Vincent JL. Use of albumin in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002; **8**: 299-301.
- 20) Martin GS. A new twist on albumin therapy in the intensive care unit, again [editorial]. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2677-8.
- 21) Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2536-40.
- 22) Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A Systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004; **139**: 552-63.
- 23) Bellomo R, Morimatsu H, French C, et al. The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2891-7.



- 24) Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006; **23**: 721-38.
- 25) SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; **333**: 1044-9.
- 26) Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care* 2005; **9**: 745-54.
- 27) Evans TW. Review article: albumin as a drug: biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16** (Suppl 5): 6-11.
- 28) Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2005; **20**: 314-20.
- 29) Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005; **41**: 1211-9.
- 30) Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007; **21**: 101-17.
- 31) Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; **237**: 319-34.
- 32) Prinoth O, Strada P. Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina. *Il Servizio Trasfusionale* 2002; **3**: 5-10.
- 33) Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 34) Pulimood TB, Park GR. Debate: albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care* 2000; **4**: 151-5.
- 35) Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **4**: CD000567.
- 36) Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **1**: CD001319.
- 37) Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids vs crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD000567.



- 38) Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD000567.
- 39) Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; **30**: 2175-82.
- 40) Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; **33**: 1681-7.
- 41) Parving HH, Worm AM, Rossing N. Plasma volume, intravascular albumin and its transcapillary escape rate in patients with extensive skin disease. *Br J Dermatol* 1976; **95**: 519-24.
- 42) Worm AM, Taaning E, Rossing N, et al. Distribution and degradation of albumin in extensive skin disease. *Br J Dermatol* 1981; **104**: 389-96.
- 43) Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit Care Med* 2002; **30**: 2649-54.
- 44) Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; **18**: 429-37.
- 45) Molter GP, Soltesz S, Larsen R, et al. Haemodynamic effects following preoperative hypervolemic haemodilution with hypertonic hyperoncotic colloid solutions in coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthetist* 2003; **52**: 905-18.
- 46) Schroth M, Plank C, Meissner U, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics* 2006; **118**: 76-84.
- 47) Johnson PN, Romanelli F, Smith KM, et al. Analysis of morbidity in liver transplant recipients following human albumin supplementation: a retrospective pilot study. *Prog Transplant* 2006; **16**: 197-205.
- 48) Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF. Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. *Transfusion* 1984; **24**: 256-9.
- 49) Quillen K, Berkman EM. Introduction to therapeutic apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 49-69.
- 50) Crookston K, Simon TL. Physiology of apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 71-93.



- 51) Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; **30**: 639-45.
- 52) Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1010-6.
- 53) Vizzuti F, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Diuretic and natriuretic effects of long term albumin infusion in patients with cirrhosis and ascites. A randomized controlled study [abstract]. *J Hepatol* 2001; **34** (Suppl 1): S17.
- 54) Laffi G, Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G. Is the use of albumin of value in the treatment of ascites in cirrhosis? The case in favour. *Dig Liver Dis* 2003; **35**: 660-3.
- 55) Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1646-54.
- 56) Runyon BA; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; **39**: 841-56.
- 57) Gentilini P, Bernardi M, Bolondi L, et al. The rational use of albumin in patients with cirrhosis and ascites. A Delphi study for the attainment of a consensus on prescribing standards. *Dig Liver Dis* 2004; **36**: 539-46.
- 58) Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006; **26**: 46-54.
- 59) Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 1403-7.
- 60) Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, Dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; **111**: 1002-10.
- 61) Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; **94**: 1493-502.
- 62) Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, et al. Randomized comparative study of hemagel vs albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991; **13**: 707-13.
- 63) Fassio E, Terg R, Landeira G, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992; **14**: 310-6.



- 64) Planas R, Gines P, Arroyo V, et al. Dextran-70 vs albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990; **99**: 1736-44.
- 65) Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; **362**: 1819-27.
- 66) Cárdenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol* 2003; **2**: 23-9.
- 67) Arroyo V, Terra C, Ginès P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2006; **26**: 254-64.
- 68) Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight: management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; **3**: 338-48.
- 69) Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; **341**: 403-9.
- 70) Runyon BA. Albumin infusion for spontaneous bacterial peritonitis. *Lancet*. 1999; **354**: 1838-9.
- 71) Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; **32**: 142-53.
- 72) Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; **54**: 718-25.
- 73) Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. Randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; **42**: 627-34.
- 74) Wong F. Volume expanders for spontaneous bacterial peritonitis: are we comparing oranges with oranges? *Hepatology* 2005; **42**: 533-5.
- 75) Yoshimura A, Ideura T, Iwasaki S, et al. Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin Nephrol* 1992; **37**: 109-14.
- 76) Akcicek F, Yalniz T, Basci A, et al. Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ* 1995; **310**: 162-3.
- 77) Haller C. Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations. *Kidney Blood Press Res* 2005; **28**: 307-10.
- 78) Margaron MP, Soni NC. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 2002; **92**: 2139-45.



- 79) Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth* 2004; **92**: 821-7.
- 80) Emili S, Black NA, Paul RV, et al. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 1107-14.
- 81) Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, O'Rourke K. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 487-92.
- 82) Nakamoto H, Honda N, Mimura T, Suzuki H. Hypoalbuminemia is an important risk factor of hypotension during hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; **10** (Suppl 2): S10-5.
- 83) Leon JB, Albert JM, Gilchrist G. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**: 28-36.
- 84) Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **4**: CD000103.
- 85) Ben-Chetrit A, Elda-Geva T, Gal M, et al. The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo-controlled trial. *Human Reprod* 2001; **16**: 1880-4.
- 86) Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD001302.
- 87) Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Human Reprod* 2003; **18**: 2283-8.
- 88) Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; **13**: 301-10.



CAPITOLO 5

RACCOMANDAZIONI PER L'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE

INTRODUZIONE

Le immunoglobuline (IG) sono registrate per un numero limitato di indicazioni¹, mentre nella pratica clinica vengono utilizzate in maniera molto più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dai dati di letteratura. Le IVIG sono utilizzate nella terapia sostitutiva delle immunodeficienze e nel trattamento di patologie autoimmuni o di processi infiammatori sistemici. Dal 2007 sono disponibili, in Italia, preparazioni di immunoglobuline solubili per infusione sottocutanea.

ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Dopo somministrazione endovenosa, le IG umane normali sono immediatamente e completamente biodisponibili: il picco del livello sierico correla con la dose. Esse si distribuiscono in maniera relativamente rapida tra il plasma ed i fluidi extravascolari; l'equilibrio tra compartimenti intra ed extravascolari è raggiunto approssimativamente dopo 3-5 giorni^{2,3}. L'iniziale decremento sierico è espressione non solo della redistribuzione extravascolare, ma anche di altri fattori, tra i quali il metabolismo delle molecole denaturate e la *clearance* dei complessi immuni formati dopo l'eventuale interazione con l'antigene. L'emivita delle IG è stimata approssimativamente in 18-32 giorni, simile a quella delle IgG native. Vi è comunque una considerevole variabilità individuale che riflette diversi fattori, tra i quali il livello delle IG prima dell'infusione, il picco dopo l'infusione, la presenza di infezioni o ustioni.

PREPARAZIONI DI IMMUNOGLOBULINE

Le IVIG, così come tutti gli altri plasmaderivati, sono preparate utilizzando pool di plasma umano; questo comporta una significativa diversità idiotipica, che garantisce una più alta copertura anticorpale al ricevente. Le preparazioni di IVIG contengono immunoglobuline strutturalmente e funzionalmente intatte, con normale emivita e proporzione di sottoclassi: 95% di IgG monomeriche, piccole quantità di dimeri, quantità variabili di IgA e di IgM^{2,4-10}. Non contengono immunocomplessi ad alto peso molecolare e contaminanti quali peptidi vasomotori ed endotossine.



Sono preparate da plasma di donatori sani e sono inoltre sottoposte a manipolazione industriale^{4,5,10}, inattivazione e rimozione chimica e fisica di batteri e virus.

MECCANISMO D'AZIONE

Nelle immunodeficienze umorali le IG somministrate endovena rimpiazzano quelle mancanti a causa del difetto di produzione.

Da molti studi è emerso inoltre che le IVIG sono dotate di un potente effetto immunomodulante e anti-infiammatorio, anche se i meccanismi d'azione in vivo sono ancora in parte sconosciuti.

Nei disordini disregolativi del sistema immunitario sono stati di volta in volta chiamati in causa diversi meccanismi^{2,7,11-25}:

- interazione del frammento Fc con i recettori specifici (FcγR)^{2,7,17,19,25}.
- Controllo della cascata complementare e attivazione di meccanismi di solubilizzazione degli immunocomplessi circolanti^{2,7,15,18,25}.
- Interazione con il *network* idiotipo anti-idiotipo^{2,7,17,18,23,25}.
- Modulazione della produzione di alcune citochine e di loro antagonisti^{2,7,13,17,18,25}.
- Incremento del catabolismo delle IgG^{2,7,17}.
- Apoptosi delle cellule B e T mediante l'attivazione del recettore Fas (*apoptosis stimulating fragment* - CD95)^{7,14,25}.
- Blocco del legame cellule T-superantigeni^{2,7,11,25}.
- Controllo dell'autoreattività e dell'induzione della tolleranza al *self*^{2,7,18,25}.
- Inibizione della differenziazione e maturazione delle cellule dendritiche^{2,24,25}.

INDICAZIONI

La tabella I, tratta dalla Gazzetta Ufficiale N. 260 del 6/11/2002¹, riporta, in sintesi, le indicazioni e i dosaggi raccomandati per le patologie di seguito elencate^{1,2,7,18,23,25-69}.

Nella tabella II sono invece elencate le condizioni cliniche nelle quali l'uso routinario delle IVIG non è raccomandato, pur essendo riportato; i bassi livelli di evidenza sono dovuti alla mancanza di casistiche sufficientemente ampie per la rarità delle patologie^{2,7,18,25,35,36,44,45,51-58,64,70-96}.

Nella tabella III sono infine elencate le indicazioni inappropriate^{2,7,22,26,36,40,44,45,51,52,54,56,64,71,97-106}.

TERAPIA SOSTITUTIVA

L'uso delle IVIG per il trattamento di pazienti con deficit anticorpali primitivi o secondari è stato autorizzato negli USA fin dal 1981, allorché è stato possibile l'utilizzo del farmaco, ormai purificato dagli aggregati ad alto peso molecolare responsabili di gravi reazioni, con il frazionamento di Cohn-Oncley⁴.

Il loro impiego ha permesso, rispetto ai precedenti trattamenti a base di IG intramuscolari, di somministrare più alte dosi di IG, tanto da permetterne la normalizzazione dei livelli ematici: obiettivo della terapia è il mantenimento delle



IgG sieriche (prima della successiva infusione) > 5 g/dL; vanno comunque sempre valutate le condizioni cliniche del paziente³³.

Il raggiungimento di questo obiettivo permette al paziente di avere un minor numero di episodi febbrili e, in generale, di infezioni ricorrenti, di ridurre i giorni di ricovero ospedaliero e quelli di antibiotico-terapia, di aumentare gli indici di funzionalità respiratoria e, nei pazienti pediatrici, di aumentare il peso corporeo, indice questo di miglioramento della qualità di vita.

DEFICIT PRIMITIVI

- Immunodeficienze umorali^{22,26}:
 - a) agammaglobulinemia legata al cromosoma X.
 - b) Immunodeficienza comune variabile.
 - c) Immunodeficienza con iper-IgM.
 - d) Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (talvolta).
 - e) Deficit delle sottoclassi IgG (talvolta con o senza deficit di IgA).
- Immunodeficienze combinate^{22,26}:
 - a) tutti i tipi di immunodeficienza grave combinata.
 - b) Sindrome di Wiskott-Aldrich.
 - c) Atassia-teleangectasia.
 - d) Nanismo ad arti corti.
 - e) Disordine linfoproliferativo legato al cromosoma X.

La terapia con IVIG è indicata se il livello delle IgG è < 5 g/L. Dopo l'inizio della terapia sono necessari da 3 a 6 mesi per il raggiungimento dell'equilibrio. La dose iniziale raccomandata è di 0,4-0,8 g/kg di peso corporeo, seguita da somministrazioni successive ogni 2-4 settimane di 0,2-0,8 g/kg, al fine di ottenere livelli minimi di IgG > 5 g/dL (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{1,7,18,26-36}.

DEFICIT SECONDARI

- a) Nelle malattie linfoproliferative con deficit anticorpale (mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica, linfoma non-Hodgkin) l'utilizzo delle IVIG, al fine di mantenere livelli plasmatici di IG > 4-6 g/L, è indicato nel caso di pazienti con documentato deficit anticorpale e episodi infettivi recidivanti; la posologia è di 0,2-0,4 g/kg ogni 4 settimane (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{1,7,18,26,29,31-45}.
- b) Sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia: le IVIG possono essere impiegate in bambini HIV positivi con ipogammaglobulinemia per la prevenzione di infezioni opportunistiche, in caso di infezioni batteriche ricorrenti e/o inefficacia della terapia antibiotica e antiretrovirale; la posologia è di 0,2-0,4 g/kg ogni 4 settimane (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{7,18,33-36,39,46,47}.
- c) Trapianto di midollo osseo allogenico: le IVIG possono essere impiegate nel trattamento di infezioni e nella profilassi della GvHD, alla posologia di 0,5 g/kg ogni settimana da 7 giorni prima del trapianto fino a 3 mesi dopo. In caso di persistente deficit nella produzione di anticorpi la posologia è di 0,5 g/kg ogni 4 settimane fino alla normalizzazione dei livelli di IgG (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{1,7,18,25,35,36,44,45}.

 <p>Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia</p>	<p>Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati Capitolo 5 - Raccomandazioni per l'uso delle immunoglobuline</p>	<p>1^a Edizione</p>
--	--	-------------------------------

- d) Prematurità: la profilassi con IVIG può avere un ruolo nel neonato di basso peso alla nascita (< 1.500 g) o in presenza di gravi infezioni; la posologia è di 0,4-0,7 g/kg in 1-7 somministrazioni^{22,26}.

IMMUNOMODULAZIONE

Da alcuni anni le IVIG hanno trovato applicazione anche nella terapia immunomodulante. Le IVIG ad alte dosi hanno azione immunosoppressiva e antiflogistica, così da entrare nei protocolli di trattamento di patologie autoimmunitarie e/o infiammatorie, in ambito ematologico, reumatologico e neurologico.

Le uniche indicazioni per le quali sono riconosciuti elevati livelli di evidenza sono: la PTI, la malattia di Kawasaki e la sindrome di Guillain-Barré.

- e) Nella PTI, il ricorso alle IVIG è comunque successivo al fallimento di altre terapie farmacologiche; fanno eccezione gli episodi acuti associati a manifestazioni emorragiche o i casi nei quali si prevedano interventi chirurgici; in queste situazioni si raccomandano 0,8-1 g/kg il primo giorno, ripetibili per una volta entro 3 giorni, oppure 0,4 g/kg/die per 2-5 giorni (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{7,18,25,35,36,44,45,48-50}.
- f) Nella malattia di Kawasaki la dose raccomandata è di 1,6-2 g/kg, in dosi frazionate nel corso di 2-5 giorni o 2 g/kg come dose singola; quest'ultima modalità di somministrazione si è dimostrata più efficace nella prevenzione delle complicanze aneurismatiche delle coronarie. E' raccomandato il trattamento concomitante con acido acetilsalicilico (ASA) (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{7,18,25,26,35,36,65-69}.
- g) Nella sindrome di Guillain-Barré il dosaggio è di 0,4 g/kg/die per 3-7 giorni (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{2,7,18,23,25,35,42-44,51-64}.

Le IVIG sono impiegate in numerose altre patologie; tuttavia non ne è raccomandato l'uso routinario, ma si consiglia l'utilizzo solo in casi particolari, o come alternativa ad altri presidi terapeutici. Nella tabella II si riportano le patologie per le quali l'uso delle IVIG è suggerito sulla base del loro meccanismo d'azione, di singoli trial clinici non controllati, oppure di opinioni autorevoli basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi o singoli case report.

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

Effettuazione di terapia con IVIG nelle seguenti condizioni:

- terapia sostitutiva in caso di IG > 6 g/L;
- immunomodulazione in patologie per le quali non esistono indicazioni riconosciute.

EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

Compaiono nell'1-15% dei pazienti trattati, sono variabili per gravità, ma generalmente di modesta importanza clinica. Comprendono cefalea, brividi,



ipertermia, febbre, reazioni allergiche, nausea, vomito, artralgie, ipotensione fino allo shock anafilattico, anche in pazienti che non hanno mostrato ipersensibilità nel corso di precedenti somministrazioni^{2,5,7,107}. Sebbene l'eziologia rimanga incerta, sembra possano essere implicati aggregati di IgG, IgG-dimeri e l'attivazione della cascata complementare. Gli aggregati sono in grado di attivare il complemento anche in assenza dell'antigene⁷.

I pazienti con deficit anticorpale hanno più frequenti reazioni, talora anche di tipo anafilattico; l'infusione lenta sembra avere effetto preventivo. La maggior parte di queste reazioni può risolversi con la temporanea interruzione dell'infusione o con la riduzione della sua velocità, oppure può essere prevenuta con la somministrazione di ASA, paracetamolo o antistaminici prima del trattamento e/o di idrocortisone durante lo stesso¹⁰⁷. Gravi reazioni anafilattiche si sono verificate in pazienti con deficit di IgA. Sebbene il contenuto di IgA nelle preparazioni di IVIG sia modesto e comunque variabile nei vari prodotti, piccole quantità possono condurre a reazioni fatali, specialmente in pazienti con immunoglobuline E anti-IgA^{2,7}.

Eventi tromboembolici sono stati riportati soprattutto negli anziani, in pazienti con pregressa ischemia cerebrale o cardiaca, in pazienti sovrappeso, marcatamente ipovolemici o costretti all'immobilizzazione¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

In pazienti affetti da patologie neurologiche e neuromuscolari trattati con IVIG ad alte dosi sono stati anche osservati rari casi di meningite asettica reversibile¹¹¹. I sintomi compaiono entro 6-24 ore dalla fine dell'infusione e regrediscono senza reliquati nel giro di 3-5 giorni.

Raramente in pazienti anziani, diabetici, scarsamente idratati, con preesistenti malattie renali o che assumono farmaci nefrotossici, sono stati osservati un aumento della creatinina e/o insufficienza renale, soprattutto acuta, probabilmente legati a danno tubulare da saccarosio usato come stabilizzante nei diversi preparati^{112,113}.

Per quanto riguarda la possibilità di trasmissione con i plasmaderivati degli agenti infettivi, può essere ipotizzato un possibile rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi (malattia di Creutzfeld-Jacob, malattia di Gerstmann Straussler-Scheinker e insonnia familiare fatale), dal momento che i prioni responsabili delle malattie suddette sono resistenti ai metodi di inattivazione standard. Inoltre l'inattivazione con solvente/detergente è inefficace contro virus privi di involucro lipidico quali l'HAV e il parvovirus B19¹¹⁴.

PRECAUZIONI E RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

Gli effetti collaterali possono essere in parte prevenuti iniettando il prodotto inizialmente in maniera lenta e monitorando il paziente per la comparsa di eventuali sintomi; necessitano di monitoraggio soprattutto i pazienti che non hanno mai ricevuto IVIG, coloro nei quali una specialità sia stata sostituita con un'altra o nei quali sia trascorso un lungo periodo dall'infusione precedente; tali pazienti dovrebbero essere monitorati durante l'infusione e per la prima ora dopo il termine della stessa. Tutti gli altri pazienti dovrebbero essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti si richiede adeguata idratazione prima dell'infusione, monitoraggio della produzione di urina e dei livelli di creatinina sierica; è inoltre necessaria anamnesi accurata per diabete o preesistente insufficienza renale, assunzione concomitante di diuretici dell'ansa o farmaci nefrotossici; in pazienti a rischio sono da evitare le specialità contenenti saccarosio come stabilizzante.

Tabella I - Indicazioni riconosciute delle IVIG (G.U. del 06/11/2002, N. 260)¹

Indicazione	Dose	Frequenza di somministrazione
IMMUNODEFICIENZE		
Immunodeficienza primaria ^{7,18,26-36,46,47}	dose iniziale: 0,4-0,8 g/kg mantenimento: 0,2-0,8 g/kg	ogni 2-4 settimane per ottenere un livello di IgG di almeno 4-6 g/L
Immunodeficienza secondaria ^{7,18,26,29,31-45}	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane per ottenere un livello di IgG di almeno 4-6 g/L
Bambini con AIDS ^{7,18,33-36,39}	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
IMMUNOMODULAZIONE		
PTI o sindrome di Werlhof ^{7,18,25,35,36,44,45,48-50}	0,8-1,0 g/kg oppure 0,4 g/kg/die	al giorno 1, possibilmente ripetuto una sola volta entro 3 giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain-Barré ^{2,7,18,23,25,35,42-44,46,47,51-64}	0,4 g/kg/die	per 3-7 giorni
Malattia di Kawasaki ^{7,18,25,26,35,36,65-69}	1,6-2 g/kg oppure 2 g/kg	in più dosi per 2-5 giorni in associazione con ASA in un'unica dose in associazione con ASA
TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO		
Trattamento delle infezioni e profilassi della GvHD ^{7,18,25,35,36,44,45}	0,5 g/kg	ogni settimana dal giorno 7 fino a 3 mesi dopo il trapianto
Persistente deficit di sintesi di anticorpi ^{7,35,36,44,45}	0,5 g/kg	ogni mese fino a normalizzazione del livello degli anticorpi

Tabella II - Condizioni cliniche nelle quali l'uso routinario delle IVIG non è raccomandato, pur essendo riportato

Condizioni cliniche	Indicazioni e dosaggi	GDR
EMATOLOGIA		
Anemia emolitica autoimmune (AEA) ^{7,25,35,36,44,45,70}	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti con AEA da anticorpi (Ab) caldi non responsiva a corticosteroidi o a splenectomia, o nei quali i suddetti trattamenti sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C
Aplasia pura della serie rossa ^{44,45,96}	Le IVIG possono essere usate in pazienti con documentata infezione da Parvovirus B19 e anemia grave. 0,4 g/kg ogni 28 gg.	2C
Malattia emolitica neonatale (MEN) ^{7,36,44,45,71,72}	Le IVIG sono raccomandate in neonati con grave MEN (0,5-1g/kg/die per tre dosi), se non sono attuabili altri provvedimenti terapeutici. Le IVIG somministrate alla madre prima del parto possono essere prese in considerazione, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Neutropenia immunomediata ^{7,44,45}	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Porpora post-trasfusionale ^{7,36,44,45,73,74}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti severamente affetti.	2C
Refrattarietà alla trasfusione piastrinica ^{7,73}	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Trombocitopenia neonatale alloimmune ^{7,35,36,44,45,71,73,75}	Le IVIG sono raccomandate in neonati sintomatici, ad alto rischio di emorragia intracranica, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. Le IVIG prima del parto possono essere usate in madri ad alto rischio, con storia di trombocitopenia neonatale alloimmune e trombocitopenia fetale o neonatale. 1g/kg per settimana (alla madre).	2C
MALATTIE INFETTIVE		
Profilassi per il CMV nel trapianto di organi solidi ^{7,18}	Le IVIG possono essere usate in riceventi CMV-negativi di organi CMV-positivi. 0,4 g/kg ogni 28 gg.	2C+

(segue)



Condizioni cliniche	Indicazioni e dosaggi	GDR
NEUROLOGIA		
Encefalomielite acuta disseminata ^{44,64}	Le IVIG possono essere considerate se la terapia di prima linea (steroidi ad alte dosi) è inefficace o controindicata. 2g/kg, in 2 gg. per i pazienti pediatrici o in 2-5 gg. per gli adulti.	2B
Epilessia intrattabile dell'infanzia ^{44,51,64}	Le IVIG possono avere un ruolo in alcune sindromi (ad esempio: West, Lennox-Gastaut) come ultima risorsa, specialmente nei casi che possono essere candidati alla resezione chirurgica.	2C
Miastenia grave ^{2,7,35,44,51-53,55,56,64,76}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con crisi miastenica (0,4 g/kg/die per 5 gg. o 2g/kg per 2 gg.). La terapia di mantenimento è ancora sperimentale.	2C+
Neuropatia multifocale motoria ^{2,7,18,25,36,44,51-58,64,77,78}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti che hanno una neuropatia multifocale motoria progressiva e sintomatica, diagnosticata sulla base di reperti elettrofisiologici che escludano altre possibili condizioni non rispondenti a questo trattamento. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C+
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica ^{2,7,18,25,35,36,44,51-58,64,79-84}	Le IVIG sono raccomandate come scelta equivalente alla plasmaferesi terapeutica in fase acuta in bambini e adulti. L'impiego nel trattamento cronico è suggerito attualmente solo da studi osservazionali. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	1A 2C
Sclerosi multipla ^{2,7,18,25,35,44,51-53,55,64,85}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con manifestazioni di grado moderato o severo di sclerosi multipla in ricaduta-remissione, per i quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Sindrome di Lambert-Eaton ^{2,36,44,51,52,55,56,64,86}	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con sindrome di grado severo, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C+
Sindrome stiff-person ^{2,7,18,25,36,44,52,55,56,64,87,88}	Le IVIG si sono rivelate efficaci in uno studio clinico randomizzato (14 pazienti); possono avere un ruolo se i farmaci GABA-ergici sono inefficaci o controindicati. 2 g/kg/mese.	2B

(segue)



Condizioni cliniche	Indicazioni e dosaggi	GDR
REUMATOLOGIA		
Dermatomiosite, polimiosite ^{2,7,18,25,36,44,51-53,55,56,64,89}	Le IVIG possono essere usate in pazienti con malattia attiva e di grado severo, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C+
Lupus erimatoso sistemico (LES) ^{7,25,53}	Le IVIG possono essere usate in pazienti con LES attivo e di grado severo, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C+
Vasculiti sistemiche ^{7,36}	Le IVIG possono essere usate in pazienti con malattia attiva e di grado severo, particolarmente in quelli con vasculiti ANCA-positive o altre vasculiti sistemiche, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C+
TRAPIANTO RENALE		
Desensibilizzazione pre-trapianto ^{7,35,90-95}	Le IVIG possono essere usate (anche in abbinamento alla plasmaferesi) in pazienti con elevati livelli di Ab anti-HLA pre-trapianto, come strategia desensibilizzante.	2B

Tabella III - Indicazioni inappropriate all'uso di IVIG

Condizioni cliniche	GDR
EMATOLOGIA	
Anemia aplastica ^{44,45}	2C
Anemia di Diamond-Blackfan ^{22,26}	2C
Inibitori acquisiti del FVIII ^{44,45}	2C
Malattia di von Willebrand acquisita ^{44,45}	2C
PTT e sindrome uremico-emolitica ^{44,45}	2C
MALATTIE INFETTIVE	
Chirurgia e/o traumatologia (profilassi) ⁷	1A
Infezione da HIV (adulto) ^{22,26}	2C
Ustioni (profilassi delle infezioni) ^{22,26}	2C
REUMATOLOGIA	
Artrite reumatoide (giovane e dell'adulto) ^{7,105}	1A
Miosite a corpi inclusi ^{2,22,26}	1A
MISCELLANEA	
Aborti ricorrenti ^{7,71,97}	1A
Adrenoleucodistrofia ^{44,64}	2C
Arresto cardiaco congenito ^{22,26}	1A
Asma bronchiale ^{7,98}	1A
Autismo ^{7,44,64}	2C
Cardiomiopatia acuta ^{22,26,99}	2C
Degenerazione paraneoplastica cerebellare ^{22,26,51}	2C
Dermatosi bollose autoimmuni ^{22,26,36}	2C
Diabete mellito ⁷	2C
Disautonomia acuta idiopatica ^{22,26}	2C
Disordine neuropsichiatrico autoimmune pediatrico associato ad infezione da streptococco ^{44,64}	2C
Endotossitemia ^{22,26}	2C
Fibrosi cistica ^{22,26}	1A
Flebotomia lombo-sacrale progressiva ^{22,26}	2C
Infezione da Parvovirus (in generale) ^{22,26}	2C
Insufficienza renale acuta ^{22,26}	1A
Leucemia linfoblastica acuta ^{22,26}	1A
Malattia di Behçet ^{22,26}	2C
Malattie infiammatorie dell'intestino (morbo di Crohn, colite ulcerosa) ⁷	2C
Mielopatia associata a HTLV-1 ^{22,26}	2C
Miocardite virale (presunta) ¹⁰⁰	2C+
Miosite a corpi inclusi ^{44,56,64}	2C

(segue)



Condizioni cliniche	GDR
Neuropatia diabetica ^{44,64}	2C
Neuropatia paraproteinemica ^{44,51,52,56,64,101}	2C
Oftalmopatia eutiroidica ^{22,26}	2C
Opsoclonio-miocloni ^{44,64}	2C
Otite media ricorrente ^{22,26}	2C
Polineuropatia del paziente critico ^{44,64}	2C
Radicoloneurite di Lyme ^{22,26}	2C
Reazione emolitica trasfusionale ^{44,45}	2C
Sclerosi laterale amiotrofica ^{44,51,64}	2C
Shock settico da streptococco ^{22,26,40}	2C
Sindrome da fatica cronica ^{22,26}	2C
Sindrome del motoneurone inferiore ^{22,26}	2C
Sindrome di Lyell ^{7,102}	2C
Sindrome di Rasmussen ^{22,26,44,51}	2C
Sindrome di Reiter ^{22,26}	2C
Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada ^{22,26}	2C
Sindrome emofagocitica ^{22,26}	2C
Sindrome nefritica ^{22,26}	2C
Sindrome nefrosica ^{22,26}	1A
Sindrome POEMS (polineuropatia, organo-megalia, endocrinopatia, proteina M, alterazioni cutanee) ^{22,26,44,51,64}	2C
Trombocitopenia non immunologica ^{22,26,44,45}	2C
Uveite ^{22,26}	2C

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale N. 260 del 06/11/2002. Ministero della Sanità – Decreto 2/10/2002. Specialità medicinali contenenti immunoglobuline umane normali per uso endovenoso.
- 2) Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; **102**: 177-93.
- 3) Pirofsky B, Campbel SM, Montanaro A. Individual patient variations in the kinetics of intravenous immune globulin administration. *J Clin Immunol* 1982; **2** (Suppl 2): 7S-14S.
- 4) Cohn EJ, Gurd FRN, Surgenor DM, et al. A system for the separation of the components of human blood: quantitative procedures for the separation of the protein components of human plasma. *J Am Chem Soc* 1950; **72**: 465.
- 5) Farrugia A, Poulis P. Intravenous immunoglobulin: regulatory perspectives on use and supply. *Transfus Med* 2001; **11**: 63-74.



- 6) Miller JL, Peteway SR Jr, Lee DC. Ensuring the pathogen safety of intravenous immunoglobulin and other human plasma-derived therapeutic proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108** (Suppl 4): S91-4.
- 7) Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; **43**: 1460-80.
- 8) 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.
- 9) Council of Europe. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 10) Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007; **21**: 101-17.
- 11) Takei S, Arora YK, Walker AM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993; **91**: 602-7.
- 12) Lam L, Whitsett CF, McNicholl JM, et al. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1993; **342**: 678.
- 13) Aukrust P, Frøland SS, Liabakk NB, et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood* 1994; **84**: 2136-43.
- 14) Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol* 1998; **161**: 3781-90.
- 15) Mollnes TE, Hogasen K, De Carolis C, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment activates complement in vivo. *Scand J Immunol* 1998; **48**: 312-7.
- 16) Spellberg B. Mechanism of intravenous immune globulin therapy. *N Engl J Med* 1999; **341**: 57-8.
- 17) Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999; **340**: 227-8.
- 18) Sacher RA, et al. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**: S139-46.
- 19) Ott VL, Fong DC, Cambier JC. FC gamma RIIB as a potential molecular target for intravenous gamma globulin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108** (Suppl 4): S95-8.



- 20) Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; **291**: 484-6.
- 21) Aukrust P, Gullestad L, Lappegard KT, et al. Complement activation in patients with congestive heart failure: effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Circulation* 2001; **104**: 1494-500.
- 22) Rinaldi S, Prinoth O. Proposta di linee guida per l'uso clinico delle immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa (IVIG). *Il Servizio Trasfusionale*, 2002, **3**: 12-9.
- 23) Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2002; **521**: 673-80.
- 24) Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003; **101**: 758-65.
- 25) Ephrem A, Misra N, Hasan G, et al. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Med* 2005; **5**: 135-40.
- 26) Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 27) Barandun S, Kistler P, Jeunet F, Isliker H. Intravenous administration of human gamma-globulin. *Vox Sang* 1962; **7**: 157-74.
- 28) Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. *Clin Exp Immunol* 1974; **17**: 19-27.
- 29) Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Gloding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979; **36**: 237-42.
- 30) Buckley RH. Long term use of intravenous immune globulin in patients with primary immunodeficiency diseases: inadequacy of current dosage practices and approaches to the problem. *J Clin Immunol* 1982; **2** (Suppl 2): 15S-21S.
- 31) Ochs HD, Fischer SH, Wedgwood RJ. Modified immune globulin: its use in the prophylactic treatment of patients with immune deficiency. *J Clin Immunol* 1982; **2** (Suppl 2): 22S-30S.
- 32) Pirofsky B. Intravenous immunoglobulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. *Am J Med* 1984; **76**: 53-60.
- 33) Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**: 696-707.



- 34) Stiehm ER. Immune globulin therapy. In: Mintz PD, editor. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*, Bethesda, MD: AABB Press, 1999.
- 35) Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006; **46**: 741-53.
- 36) Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; **19**: 3-25.
- 37) Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 926-33.
- 38) Douzinas EE, Pitaridis MT, Louris G, et al. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Crit Care Med* 2000; **28**: 8-15.
- 39) Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons — 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm>.
- 40) Alejandra MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **1**: CD001090.
- 41) Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **1**: CD000361.
- 42) Gelfand EW. Antibody-directed therapy: past, present and future. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108** (Suppl 4): S111-6.
- 43) Hume HA, Anderson DR. Guidelines for the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; **21** (Suppl 1): S1-2.
- 44) Robinson P, Anderson D, Brouwers M, et al; IVIG Hematology and Neurology Expert Panels. Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; **21** (Suppl 1): S3-8.
- 45) Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; **21** (Suppl 1): S9-56.



- 46) Provan D, Nokes TJC, Agrawal S, et al. Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin. Disponibile all'indirizzo web: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_080790.
- 47) Australian Health Ministers' Conference. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.nba.gov.au/ivig/pdf/criteria.pdf>.
- 48) Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; **344**: 703-7.
- 49) Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; **24**: 540-4.
- 50) Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone with or without oral prednisone, for adult with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; **359**: 23-9.
- 51) Latov N, Chaudhry V, Koski CL, et al. Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108** (Suppl 4): S126-32.
- 52) Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology: therapeutic considerations and practical issues. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; **3**: 36-44.
- 53) Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *Ann Pharmacother* 2007; **41**: 812-23.
- 54) Czaplinski A, Steck AJ. Immune mediated neuropathies: an update on therapeutic strategies. *J Neurol* 2004; **251**: 127-37.
- 55) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; **291**: 2367-75.
- 56) Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005; **45**: 1640-57.
- 57) Nobile-Orazio E. Treatment of dys-immune neuropathies. *J Neurol* 2005; **252**: 385-95.
- 58) Nobile-Orazio E, Terenghi F. IVIg in idiopathic autoimmune neuropathies: analysis in the light of the latest results. *J Neurol* 2005; **252** (Suppl 1): 17-13.



- 59) Koski CL. Initial and long-term management of autoimmune neuropathies. *CNS Drugs* 2005; **19**: 1033-48.
- 60) Hughes RAC, Swan AV, Cornblath DR, Hartung HP; Plasma exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome trial group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; **349**: 225-30.
- 61) Raphael JC, Chevret S, Hughes RS, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD001798.
- 62) Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **1**: CD002063.
- 63) Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, et al. Immunotherapy for Guillan-Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; **130**: 2245-57.
- 64) Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; **21** (Suppl 1): S57-107.
- 65) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose, but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997; **131**: 888-93.
- 66) Williams RV, Minich LL, Tani LY. Pharmacological therapy for patients with Kawasaki disease. *Paediatr Drugs* 2001; **3**: 649-60.
- 67) Gedalia A. Kawasaki disease: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2002; **4**: 25-9.
- 68) Lang B. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Clin Rheumatol* 2002; **16**: 427-42.
- 69) Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haine L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **4**: CD004000.
- 70) Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol* 2001; **8**: 411-6.
- 71) Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, et al. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108** (Suppl 4): S133-8.
- 72) Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **3**: CD003313.
- 73) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; **122**: 10-23.



- 74) Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature. American Red Cross 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusion_guidelines.htm.
- 75) Rayment R, Brunskill SJ, Stanworth S, et al. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Cochrane Database Syst Rev 2005; **1**: CD004226.
- 76) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2006; **2**: CD002277.
- 77) Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2005; **2**: CD 004429.
- 78) Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Leger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2005; **3**: CD003217.
- 79) van Doorn PA. Treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Rev Neurol (Paris) 1996; **152**: 383-6.
- 80) Hahn AF. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. Neurology 1998; **51** (Suppl 5): S16-21.
- 81) van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2002; **2**: CD001797.
- 82) Hughes RA. Systematic reviews of treatment for chronic inflammatory demyelinating neuropathy. Rev Neurol (Paris) 2002; **158** (12 Pt 2): S32-6.
- 83) Ropper AH. Current treatments for CIDP. Neurology 2003; **60** (Suppl 3): S16-22.
- 84) Kuntzer T. Treatment options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Rev Neurol (Paris) 2006; **162**: 539-43.
- 85) Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; **364**: 1149-56.
- 86) Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005; **2**: CD003279.
- 87) Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. J Neurol 2005; **252** (Suppl 1): I19-25.
- 88) Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. N Engl J Med 2001; **345**: 1870-6.



- 89) Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **3**: CD003643.
- 90) Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into crossmatch-positive recipients. *Transplantation* 2000; **70**: 887-95.
- 91) Jordan SC. Management of the highly HLA-sensitized patient. A novel role for intravenous gammaglobulin [editorial]. *Am J Transplant* 2002; **2**: 691-2.
- 92) Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implication. *Am J Transplant* 2003; **3**: 653-64.
- 93) Jordan CS, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 3256-62.
- 94) Jordan SC, Vo AA, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIg): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant* 2006; **6**: 459-66.
- 95) Beimler JH, Susal C, Zeier M. Desensitization strategies enabling successful renal transplantation in highly sensitized patients. *Clin Transplant* 2006; **20** (Suppl 17): 7-12.
- 96) Moudgil A, Shidban H, Nast CC, et al. Parvovirus B19 infection-related complications in renal transplant recipients: treatment with intravenous immunoglobulin. *Transplantation* 1997; **64**: 1847-50.
- 97) Porter TF, La Coursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2**: CD000112.
- 98) Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; **91**: 126-33.
- 99) Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **2**: CD003176.
- 100) Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, et al. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **1**: CD004370.
- 101) Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2**: CD0002827.



- 102) Yip LW, Thong BY, Tan AW, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefit. *Eye* 2005; **19**: 846-53.
- 103) Paul C, Lahfa M, Bachelez H, et al. A randomised controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adult with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; **147**: 518-22.
- 104) Fuller H, Del Mar C. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **4**: CD004883.
- 105) Orellana JC, Pogonza RE, Lopez-Olivo MA, et al. Intravenous immunoglobulin for juvenile idiopathic arthritis (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **4**: CD006191.
- 106) Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **1**: CD004761.
- 107) Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev* 2007; **6**: 257-9.
- 108) Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000; **65**: 30-4.
- 109) Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of relevant literature. *Ann Hematol* 2005; **84**: 411-5.
- 110) Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992; **339**: 662-4.
- 111) Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Int Med* 1994; **121**: 259-62.
- 112) Sati HI, Ahya R, Watson HG. Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol* 2001; **113**: 556-7.
- 113) Gupta N, Ahmed I, Nissel-Horowitz S, et al. Intravenous gammaglobulin-associated acute renal failure. *Am J Hematol* 2001; **66**: 151-2.
- 114) Miller JLC, Petteway SR, Douglas CL. Ensuring the pathogen safety of intravenous immunoglobulin and other human plasma-derived therapeutic proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**: S91-4.

TESTO ON LINE



CAPITOLO 6

RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI CONCENTRATI DI ANTITROMBINA

INTRODUZIONE

I concentrati di antitrombina (AT) rappresentano un presidio terapeutico utile nelle carenze primitive e secondarie; il loro impiego, da riservare a condizioni cliniche nelle quali bassi livelli di AT funzionale si associano ad uno squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico, deve essere ancora confortato da evidenze scientifiche.

ELEMENTI DI FISIOLOGIA

L'AT è una glicoproteina a sintesi epatica, di peso molecolare 58.000 Da, presente nel plasma ad una concentrazione di 150 µg/mL¹⁻³. Essa è un inibitore delle proteasi, appartenente alla famiglia delle serpine o inibitori delle serin-proteasi. Si tratta del più potente inibitore naturale della coagulazione, che gioca un ruolo fondamentale nell'equilibrio della bilancia emostatica. Possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostaciline da parte delle cellule endoteliali³.

I valori normali di attività dell'AT nel plasma sono compresi fra 80 e 120%. In condizioni normali l'emivita biologica è di 1,5-2,5 giorni; invece, soprattutto nelle carenze acquisite e in presenza di eparina, l'emivita può ridursi notevolmente, fino anche a poche ore.

PREPARAZIONI DI ANTITROMBINA

I concentrati di AT, così come tutti gli altri plasmaderivati, vengono preparati utilizzando pool di plasma umano, proveniente da non meno di 1.000 donatori diversi⁴.

Sono registrati per impiego clinico prodotti di varie ditte, sottoposti a procedure di inattivazione mediante pasteurizzazione, talora seguita da nanofiltrazione. Sono disponibili flaconi da 500 - 1.000 - 1.500 - 2.000 UI.

MECCANISMO D'AZIONE

L'AT viene impiegata come terapia sostitutiva, nelle condizioni di carenza congenita e acquisita, in particolari situazioni; essa esplica la sua attività anticoagulante inibendo prevalentemente la trombina, il fattore X attivato (FXa)



e, in misura minore, anche altri fattori attivati della coagulazione (FIXa, FXIa, FXIIa)¹. La velocità di formazione del complesso trombina-antitrombina è enormemente accelerata dall'eparansolfato, presente sulla superficie delle cellule endoteliali. I soggetti carenti di AT presentano un aumentato rischio trombotico, specie in presenza di altre condizioni trombofiliche associate.

CARENZA CONGENITA DI AT

La prevalenza stimata è di 1/2.000-5.000 nella popolazione generale, e di 2-3% in una popolazione selezionata di pazienti con eventi trombotici^{1,5}. Esistono due diversi tipi di carenza congenita di AT, che si trasmettono come carattere autosomico dominante:

- **TIPO I (difetto quantitativo)**, nel quale si verifica una riduzione proporzionale della concentrazione proteica e dell'attività funzionale dell'AT.
- **TIPO II (difetto qualitativo)**, caratterizzato da livelli normali di proteina, in presenza di ridotta attività funzionale.

CARENZA ACQUISITA DI AT

Diverse condizioni cliniche sono associate ad uno stato di carenza acquisita di AT^{5,6}:

- 1) ridotta sintesi⁷⁻¹²:
 - epatopatie acute e croniche;
 - neonati prematuri;
 - terapia con L-asparaginasi.
- 2) Aumentata escrezione/perdita^{13,14}:
 - enteropatia proteino-disperdente;
 - sindrome nefrosica;
 - ustioni.
- 3) Diluizione⁵:
 - trasfusione massiva;
 - plasmaexchange;
 - circolazione extracorporea.
- 4) Aumentato consumo^{3,15-23}:
 - CID;
 - chirurgia maggiore;
 - infusione di eparina;
 - politraumi;
 - sepsi severa/shock settico;
 - tromboembolismo severo;
 - sindrome uremico-emolitica;
 - pre-eclampsia.

INDICAZIONI

L'impiego di concentrati di AT, da riservare a condizioni cliniche nelle quali bassi livelli di AT funzionale si associano ad uno squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico, deve essere ancora confortato da evidenze scientifiche.

1. Pazienti con deficit congenito di AT

La carenza congenita, in assenza di sintomatologia o di fattori di rischio, non costituisce indicazione alla terapia sostitutiva con concentrati di AT, che va temporaneamente riservata, in associazione a terapia eparinica, alle seguenti condizioni (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{1,6}:

- **profilassi** della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni ad alto rischio: interventi di chirurgia maggiore, procedure ostetriche (quali parto o aborto), traumi, immobilizzazione;
- **trattamento di manifestazioni trombotiche in atto**, fino al raggiungimento del livello di anticoagulazione orale indicato.

I pazienti con deficit congenito di AT e ripetuti episodi di tromboembolismo devono essere sottoposti a terapia anticoagulante orale a tempo indeterminato (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{1,6}.

2. Pazienti con deficit acquisito di AT

Vi sono scarse evidenze per il trattamento con AT in condizioni di deficit acquisito; la terapia con AT può trovare giustificazione, anche se il livello delle evidenze non è elevato, nella CID associata a sepsi severa, nella quale l'impiego di alte dosi, non associate a eparina, potrebbe migliorare la sopravvivenza dei pazienti (*Grado della raccomandazione: 2C+*)^{3,5,15-18,20-36}.

Sono necessari ulteriori studi per quanto riguarda l'uso di concentrati di AT in caso di^{1,6}:

- CID associata a trauma, ustioni, gravidanza;
- neonati da madri carenti o con storia familiare di tromboembolismo venoso severo;
- trombosi in atto con bassi livelli di AT e resistenza all'eparina;
- tromboembolismo acuto in corso di terapia con L-asparaginasi⁹⁻¹²;
- circolazione extracorporea;
- trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto ortotopico di fegato;
- malattia veno occlusiva dopo trapianto di midollo^{37,38}.

L'uso di AT, inoltre, non è generalmente indicato (non vi sono prove di efficacia clinica), anche in presenza di livelli di AT decisamente inferiori alla norma, come nelle condizioni di carenza cronica non scompensata di seguito riportate: epatopatia acuta o cronica, sindrome nefrosica, enteropatia proteino-disperdente, pre-eclampsia, sindrome da distress respiratorio neonatale, politrauma e post-operatorio in assenza di CID.



CALCOLO DELLA DOSE DI AT DA SOMMINISTRARE

Non c'è alcuna evidenza clinica che livelli sopranormali di AT garantiscano una migliore protezione rispetto ai livelli fisiologici, peraltro un sovradosaggio non implica un aumento del rischio emorragico. Prima di iniziare la terapia sostitutiva con concentrato specifico, è consigliato eseguire un dosaggio di AT funzionale. In considerazione del fatto che la somministrazione di 1 UI/kg di peso aumenta l'attività dell'AT plasmatica di 1,5%, la dose da somministrare risulta così calcolata:

Unità di AT = peso corporeo (kg) x [livello desiderato-attività dosata(%)]/1,5.

Esempio: 60 kg x (100-38%)/1,5 = 2.480 UI.

La dose e il *timing* delle successive somministrazioni sono legate al monitoraggio dell'attività plasmatica dell'AT ogni 12-48 h.

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

Effettuazione di terapia con AT nelle seguenti condizioni:

- carenza congenita, in assenza di sintomatologia o di fattori di rischio e/o con valori di AT > 70%.

EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

In genere l'infusione di AT è ben tollerata; sono possibili comunque reazioni di tipo allergico.

L'uso di concentrati di AT, in contemporanea con la somministrazione di eparina, aumenta il rischio di emorragia e, pertanto, è necessario un attento controllo clinico e laboratoristico, specie nei pazienti ad alto rischio emorragico.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hathaway WE, Goodnight SH Jr. *Malattie dell'Emostasi e Trombosi*, Milano, Italia, McGraw-Hill Companies Italia; 1994.
- 2) Blondel-Hill E, Mant MJ. The pregnant antithrombin III deficient patient: management without antithrombin III concentrate. *Thromb Res* 1992; **65**: 193-8.
- 3) Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998; **2**: 90-6.



- 4) Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007; **21**: 101-17.
- 5) Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 6) Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates: are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995; **73**: 340-8.
- 7) Ribeiro AA, Lourenco DM, Toledo CF, et al. Antithrombin III concentrate use in patients with cirrhosis with coagulation disorders. *Rev Assoc Med Bras* 1997; **43**: 189-94.
- 8) Langley PG, Keays R, Hughes RD, et al. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1991; **14**: 251-6.
- 9) Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2000; **24**: 559-65.
- 10) Beinart G, Damon L. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2004; **77**: 331-5.
- 11) Andrew M, Brooker L, Mitchell L. Acquired antithrombin III deficiency secondary to asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; **5** (Suppl 1): S24-36.
- 12) Matsuzaki A, Suminoe A, Hara T. Antithrombin III supplementation in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; **19**: 601-3.
- 13) Vaziri ND, Paule P, Toohey J, et al. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Int Med* 1984; **144**: 1802-3.
- 14) Citak A, Emre S, Sairin A, et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; **14**: 138-42.
- 15) Hauptman JG, Hassouna HI, Bell TG, et al. Efficacy of antithrombin III in endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Circ Shock* 1988; **25**: 111-22.
- 16) Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost* 1989; **15**: 347-52.



- 17) Taylor FB Jr, Emerson TE Jr, Jordan R, et al. Antithrombin III prevents the lethal effects of escherichia coli infusion in baboons. *Circ Shock* 1988; **26**: 227-35.
- 18) Emerson TE Jr, Fournel MA, Leach WJ, Redens TB. Protection against disseminated intravascular coagulation and death by antithrombin III in the escherichia coli endotoxemic rat. *Circ Shock* 1987; **21**: 1-13.
- 19) Mangione S, Giarratano A. The role of antithrombin III in critical patients in obstetrics. *Minerva Anesthesiol* 2002; **68**: 449-53.
- 20) Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993, **104**: 882-8.
- 21) Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997; **8**: 328-34.
- 22) Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intens Care Med* 1998; **24**: 663-72.
- 23) Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intens Care Med* 1998; **24**: 336-42.
- 24) Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **286**: 1869-78.
- 25) Messori A, Vacca F, Vaiani M, et al. Antithrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicenter observational study. *Crit Care* 2002; **6**: 447-51.
- 26) Fourrier F, Jourdain M, Tournays A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000; **28** (Suppl 9): S38-43.
- 27) Hoffmann JN, Muhlhaber D, Jochum M, Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; **32**: 1851-9.
- 28) Levi M. Antithrombin in sepsis revisited. *Crit Care* 2005; **9**: 624-5.
- 29) Kountchev J, Bijuklic K, Bellmann R, et al. Reduction of D-dimer levels after therapeutic administration of antithrombin in acquired antithrombin deficiency of severe sepsis. *Crit Care* 2005; **9**: R596-600.
- 30) Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost* 2006; **95**: 850-6.



- 31) Wiedermann CJ. Clinical review: molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit Care* 2006; **10**: 209.
- 32) Gonano C, Sitzwohl C, Meitner E, et al. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care* 2006; **10**: R160-5.
- 33) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 90-7.
- 34) Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; **34**: 285-92.
- 35) Hoffmann JN, Schick K. Antithrombin and hypercoagulability in sepsis: insights from thromboelastography? *Crit Care* 2007; **11**: 115.
- 36) Hoffmann JN, Fertmann JM, Jauch KW. Microcirculatory disorders in sepsis and transplantation: therapy with natural coagulatory inhibitors antithrombin and activated protein C. *Curr Opin Crit Care* 2006; **12**: 426-30.
- 37) Morris JD, Harris RE, Hashmi R, et al. Antihrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; **20**: 871-8.
- 38) Haire WD, Ruby EI, Stephens LC, et al. A prospective randomized double-blind trial of antithrombin III concentrate in the treatment of multiple-organ dysfunction syndrome during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; **4**: 142-50.

TESTO ON LINE



CAPITOLO 7

RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO

INTRODUZIONE

I concentrati di complesso protrombinico (CCP) rappresentano un presidio terapeutico utile per la correzione acuta e temporanea della carenza dei fattori del complesso protrombinico. Non esistono trial clinici randomizzati e controllati di dichiarata evidenza sull'impiego dei CCP, ma solo studi osservazionali o retrospettivi, sulla base dei quali vengono formulate le seguenti raccomandazioni; si fa riferimento inoltre alle linee guida dell'AICE (Associazione Italiana Centri Emofilici) e dell'FCSA (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche)¹⁻³.

PREPARAZIONI DI CONCENTRATO DI COMPLESSO PROTROMBINICO

I CCP contengono il fattore II (FII), il fattore IX (FIX) e il fattore X (FX), ad azione procoagulante, nonché inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C, la proteina S e tracce di antitrombina, eparina e vitronectina⁴. Sono disponibili CCP contenenti fattori della coagulazione non attivati e un concentrato di fattori attivati. I CCP, così come tutti gli altri plasmaderivati, sono preparati utilizzando pool di plasma umano, proveniente da non meno di 1.000 donatori diversi⁵.

Sono registrati per impiego clinico prodotti di varie ditte, sottoposti a metodiche di inattivazione virale, sia fisiche (riscaldamento o vapore), sia chimiche (impiego di solvente-detergente). Sono disponibili flaconi da 200 - 500 - 1.000 UI.

INDICAZIONI

Deficit congeniti

Il CCP non attivato è impiegato solo in caso di documentato deficit dei singoli fattori II e X, per la profilassi o il trattamento delle emorragie; se non disponibile, in alternativa, può essere utilizzato il PFC; analogamente, nel caso di deficit congeniti di FVII e FIX, si può ricorrere al CCP solo in assenza di concentrati specifici (*Grado della raccomandazione: 2C*)^{1,6-8}.

IL CCP attivato, rappresenta un'alternativa terapeutica, insieme con il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), per il trattamento di episodi emorragici in emofilia A con inibitori (*Grado della raccomandazione: 2C*)^{1,6,9}.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati Capitolo 7 - Raccomandazioni per l'uso dei concentrati di complesso protrombinico	1 ^a Edizione
---	---	-------------------------

Per il deficit congenito di FII o FX è indicato un dosaggio di 20-30 UI/kg, secondo la gravità, localizzazione ed estensione dell'emorragia. Una volta somministrata la dose iniziale, è necessario monitorare il livello dei singoli fattori carenti, per poter decidere sulla dose di mantenimento successiva, considerando che il livello minimo emostatico richiesto per il FII è 20-30 UI/dL e per il FX è 10-15 UI/dL. Per maggiori dettagli si consiglia la consultazione delle linee guida dell'AICE o di fare riferimento a Centri specialistici per il trattamento di malattie dell'emostasi¹.

Deficit acquisiti

Nei deficit acquisiti dei fattori del complesso protrombinico (grave epatopatia, riduzione da perdita o diluizione) il CCP può essere somministrato in alternativa al PFC, come presidio di seconda scelta, tenendo presente il maggior rischio trombotico rispetto al plasma¹⁰⁻¹².

La somministrazione di CCP è indicata:

1. in pazienti con deficit singoli o multifattoriali del complesso protrombinico, in presenza di emorragia (*Grado della raccomandazione: 2C*)^{7,8,13,14}.
2. In presenza di limitazioni all'uso del PFC per rischio di sovraccarico del circolo o per necessità di emostasi immediata, nelle seguenti situazioni:
 - patologia epatica severa con grave emorragia o in preparazione di interventi chirurgici programmati con rischio di emorragia (trapianto di fegato) (*Grado della raccomandazione: 2C*)^{13,14};
 - carenza di vitamina K (da terapia antibiotica, diarrea persistente, malassorbimento, malnutrizione), in presenza di emorragie a rischio di vita (*Grado della raccomandazione: 2C*)^{13,14}.
3. Per correggere un eccesso di anticoagulazione da dicumarolici o per interrompere una terapia anticoagulante orale (TAO) in situazioni di emergenza (emorragia acuta maggiore, intervento chirurgico indifferibile) (*Grado della raccomandazione; 2C+*)^{2,3,15-28}.

In caso di TAO, il CCP può essere il farmaco di prima scelta anche se, secondo la causa, localizzazione ed estensione di un'emorragia manifesta o potenziale, occorre valutare l'utilizzo di altri presidi terapeutici, come la vitamina K e/o il PFC.

Sebbene non siano ancora disponibili studi clinici adeguati, in circostanze di estrema urgenza e a rischio per la vita del paziente, può essere considerata l'infusione di rFVIIa, in sostituzione del CCP, qualora questo non sia disponibile (come dichiarato dall'FCSA) (*Grado della raccomandazione: 2C*)^{2,3}.

4. Nell'emofilia acquisita, dove può essere impiegato il CCP contenente fattori della coagulazione attivati (*Grado della raccomandazione 2C*)^{9,29-33}.

POSOLOGIA E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

I dosaggi e la durata della terapia sostitutiva vanno regolati in base alla severità dell'alterazione emostatica, della localizzazione e dell'estensione dell'emorragia, e della situazione clinica^{10,22,28}.

Prima della somministrazione di CCP vanno eseguiti test dell'emostasi, compatibilmente con l'urgenza clinica (PT/INR, aPTT e, se possibile, il dosaggio dei fattori del complesso protrombinico), per decidere dosi e durata della terapia.



Per emorragie gravi o interventi chirurgici maggiori la dose media iniziale da somministrare in bolo è di 20-25 UI/kg. Dopo una prima somministrazione del farmaco occorre controllare a distanza di 30-60' il PT/INR, per poter valutare se proseguire la terapia e a quale dosaggio.

CORREZIONE DELL'ECCESSO DI ANTICOAGULAZIONE DA TAO

In caso di emorragie maggiori o interventi chirurgici in emergenza e indifferibili occorre^{2,3}:

- a) sospendere la TAO in corso.
- b) Eseguire controllo INR.
- c) Somministrare vitamina K al dosaggio di 10 mg/100 mL di soluzione fisiologica, lentamente ev in circa 30'.
- d) Infondere CCP ai seguenti dosaggi, lentamente, in circa 10-15':
 - per INR < 2 somministrare 20 UI/kg;
 - per INR fra 2 - 4 somministrare 30 UI/kg;
 - per INR > 4 somministrare 50 UI/kg.
- e) Ripetere l'INR dopo la fine dell'infusione e accertarsi che sia < 1,5; in caso contrario ripetere la somministrazione di CCP, secondo lo schema precedente. In alternativa e, soprattutto se il CCP non è disponibile, somministrare PFC alla dose iniziale di 15-20 mL/kg.

INDICI DI MONITORAGGIO PER L'ATTIVAZIONE DELL'AUDIT CLINICO

Effettuazione di terapia con CCP nelle seguenti condizioni:

- In assenza di emorragie maggiori.
- Pazienti in TAO candidati a chirurgia elettiva con INR < 1,5.

CONTROINDICAZIONI, EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

La CID rappresenta controindicazione all'impiego di CCP¹⁰.

Possibili effetti collaterali e reazioni avverse sono rappresentati da¹⁰⁻¹²:

- complicanze tromboemboliche.
- Reazioni allergiche e anafilattiche.
- Rialzi febbrili.
- Insorgenza di inibitori verso i fattori della coagulazione presenti nel CCP.

Come gli altri emoderivati, anche il CCP è considerato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2003. Disponibile all'indirizzo web: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/ITALIA_Coagulopatie.pdf.
- 2) Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). *Pazienti in Terapia Anticoagulante Orale – Che Cosa Fare in Caso di: Emorragia Intracranica, Emorragie Maggiori, Emorragie Minori (con o senza Eccessiva Anticoagulazione), Correzione di Eccessiva Anticoagulazione in Assenza di Emorragie*. FCSA; 2006.
- 3) Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). *Guida alla Terapia con Anticoagulanti Orali*, 7^a ed, FCSA; 2008.
- 4) Brigulla M, Thiele T, Scharf C, et al. Proteomics as a tool for assessment of therapeutics in transfusion medicine: evaluation of prothrombin complex concentrates. *Transfusion* 2006; **46**: 377-85.
- 5) Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007; **21**: 101-17.
- 6) United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; **9**: 1-23.
- 7) Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; **10**: 593-628.
- 8) Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM; North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004; **2**: 248-56.
- 9) Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2006; **133**: 591-605.
- 10) Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications and risk: a task force summary. *Thromb Res* 1999, **95** (Suppl 1): S3-6.
- 11) Kohler M, Hellstern P, Lechler E, et al. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998; **80**: 399-402.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati Capitolo 7 - Raccomandazioni per l'uso dei concentrati di complesso protombinico	1ª Edizione
---	--	-------------

- 12) Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; **95** (Suppl 1): S13-7.
- 13) Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; **15**: 15-20.
- 14) Prinoth O. Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione - Comprensorio Sanitario di Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio 2007. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20\(integrale\).pdf](http://www.asbz.it/portal/it/document/IT/direzione/LINEE%20GUIDA%20ALLA%20TRASFUSIONE-ITALIANE%20(integrale).pdf).
- 15) Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Hematol* 2004; **125**: 69-73.
- 16) Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusion of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; **77**: 477-80.
- 17) Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol* 2001; **115**: 145-9.
- 18) Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002; **116**: 619-24.
- 19) Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001; **115**: 998-01.
- 20) Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006; **37**: 1465-70.
- 21) Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003; **89**: 278-83.
- 22) Baglin T, Keeling DM, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol* 2006; **132**: 277-85.



- 23) Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 967-70.
- 24) Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin concentrate: where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 963-6.
- 25) Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007; **21**: 37-48.
- 26) Vigùè B, Ract C, Tremey B, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007; **33**: 721-5.
- 27) Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007; **121**: 9-16.
- 28) Salamat A, Seaton J, Watson HG. Impact of introducing guidelines on anticoagulant reversal. *Transfus Med* 2005; **15**: 99-105.
- 29) Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; **10**: 169-73.
- 30) Tjønnfiord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: the updated Norwegian experience. *Haemophilia* 2004; **10** (Suppl 2): 41-5.
- 31) Tjønnfiord GE. Surgery in patients with hemophila and inhibitors: a review of the Norwegian experience with FEIBA. *Semin Hematol* 2006; **43** (Suppl 4): S18-21.
- 32) Berntorp E, Gringeri A, Leissinger C, et al. New approaches to using FEIBA in the treatment of inhibitors patients. *Semin Thromb Hemost* 2006; **32** (Suppl 2): 22-7.
- 33) Kraut EH, Aledort LM, Arkin S, et al. Surgical interventions in a cohort of patients with haemophilia A and inhibitors: an experiential retrospective chart review. *Haemophilia* 2007; **13**: 508-17.

APPENDICE

Tabella I - Gradi di raccomandazione

Grado di raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio	Chiarezza	Forza metodologica	Implicazioni
1A	Chiara	Trial randomizzati senza importanti limitazioni	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze senza riserva
1C+	Chiara	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze
1B	Chiara	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici)	Raccomandazione forte; probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti
1C	Chiara	Studi osservazionali	Raccomandazione di forza intermedia; può essere cambiata nel caso che si renda disponibile un'evidenza più forte
2A	Incerta	Trial randomizzati senza importanti limitazioni	Raccomandazione di forza intermedia; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società
2C+	Incerta	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali	Raccomandazione debole; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società
2B	Incerta	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici)	Raccomandazione debole; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze
2C	Incerta	Studi osservazionali, opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o del gruppo di lavoro responsabile di queste raccomandazioni	Raccomandazione molto debole; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli

Tabella II - Aumento medio di Hb e Htc 24 h dopo la somministrazione di 1 unità di concentrato eritrocitario

Peso (kg)	MASCHI			FEMMINE		
	Volemia (mL)	Aumento		Volemia (mL)	Aumento	
		Hb (g/dL)	Htc (%)		Hb (g/dL)	Htc (%)
20	1.350	2,3	6,6	1.260	2,5	7,0
30	2.025	1,6	4,6	1.890	1,7	5,0
40	2.700	1,2	3,6	2.520	1,3	3,9
50	3.375	1,0	3,0	3.150	1,1	3,2
60	4.050	0,9	2,6	3.780	1,0	2,7
70	4.725	0,8	2,2	4.410	0,8	2,3
80	5.400	0,7	2,0	5.040	0,7	2,0
90	6.075	0,6	1,7	5.670	0,6	1,8
100	6.750	0,5	1,5	6.300	0,5	1,6

Tabella III - Terapia trasfusionale: scelta del fenotipo ABO delle unità da trasfondere

Emocomponente	Fenotipo ABO del ricevente	Fenotipo ABO da trasfondere (in ordine di scelta)
Emazie concentrate	O A B AB	O A, O B, O AB, A, B, O
Plasma fresco congelato	O A B AB	O, A, B, AB A, AB B, AB AB
Concentrati piastrinici	O A B AB	O, A, B, AB A, AB (O deplasmate)* B, AB (O deplasmate)* AB (A, B, O deplasmate)*

In caso di utilizzo di concentrati piastrinici da singolo donatore è preferibile rispettare la compatibilità ABO e, laddove questo non sia possibile, è opportuno valutare il grado di contaminazione eritrocitaria delle singole unità.

Legenda:

*: Oppure negative per anti-A/A,B ad alto titolo.

Tabella IV - Proposta di Richiesta Massima di Sangue per Tipo di Intervento
(*maximum surgical blood order schedule – MSBOS*).

Chirurgia generale	
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco; plastica della parete addominale; vagotomia	(*) T&S
Laparotomia esplorativa	2
Esofagectomia	4
Ernia iatale per via laparotomia; gastrostomia ed enterostomia; resezioni gastriche	T&S
Gastrectomia totale	2
Esofagogastrectomia	4
Resezioni epatiche	2
Epatectomia	4
Resezione del retto per via addomino-perineale	4
Resezione anteriore del retto	2
Resezioni ileali	4
Resezioni coliche, emicolectomia, colectomia	2
Mastectomia semplice; tiroidectomia; paratiroidectomia; biopsia epatica; splenectomia	T&S
Surrenalectomia	3
Pancreasectomia	4
Trapianto di rene; prelievo di midollo	2
Chirurgia toracica	
Biopsia polmonare; mediastinoscopia; toracotomia esplorativa	T&S
Pneumectomia; lobectomia; decorticazione pleurica	2
Chirurgia cardio-vascolare	
Amputazione gamba; simpaticectomia; tromboendarterectomia (TEA) femorale; TEA carotidea	T&S
By-pass aorto-femorale	2
By-pass aorto-iliaco	4
Aneurismectomia aorta addominale	4
Aneurismectomia aorta toracica	6
Safenectomia; varicectomia	T&S
Sostituzioni valvolari; by-pass aorto-coronarico	4
Neurochirurgia	
Ipofisectomia; laminectomia per ernia discale lombo-sacrale; derivazioni per idrocefalo	T&S
Asportazione meningioma	2
Asportazione tumori cerebrali primitivi/secondari	2
Ematoma subdurale cronico; cranioplastica	T&S
Aneurismectomia cerebrale	2

(segue)



Urologia

Resezione transuretrale prostata (TURP); resezione transuretrale vescica (TURV)	T&S
Adenomectomia prostatica a cielo aperto	2
Prostatectomia radicale	4
Cistectomia	4
Nefrectomia radicale	2
Pielolitotomia percutanea	T&S

Ostetricia/Ginecologia

Taglio cesareo; isterectomia addominale/vaginale	T&S
Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale	4
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2

Chirurgia ortopedica

Osteotomia/biopsia ossea	T&S
Innesto osseo da cresta iliaca; artrodesi di colonna	2
Protesi totale d'anca, di ginocchio, di spalla, di gomito	2
Rimozione di mezzi di sintesi dell'anca, di chiodo femorale	T&S
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).

Tabella V - Criteri WHO per la definizione della gravità dell'emorragia

Grado 0:

- nessuna.

Grado I (emorragie minori):

- petecchie/ecchimosi;
- epistassi o sanguinamento orofaringeo < 1 ora;
- sangue occulto nelle feci (da tracce a 1+);
- emoglobinuria (da tracce a 1+);
- emorragia retinica senza riduzione del visus;
- minimo sanguinamento vaginale.

Grado II (emorragie lievi):

- melena, ematemesi, emottisi, ematuria, ematochezia e sanguinamento vaginale anomalo che non richiedono supporto trasfusionale o aumento dello stesso rispetto al fabbisogno trasfusionale usuale;
- epistassi o sanguinamento orofaringeo > 1 ora;
- sangue occulto nelle feci (moderato o da 2+ in su);
- emoglobinuria (moderata o da 2+ in su).

Grado III (emorragie maggiori):

- melena, ematemesi, emottisi, ematuria, sanguinamento vaginale anomalo, ematochezia, epistassi e sanguinamento orofaringeo che richiedano la trasfusione di una o più unità di emazie concentrate/die;
- sanguinamento del sistema nervoso centrale rilevato alla TAC senza conseguenze cliniche;
- sanguinamento da siti di venipuntura o di inserzione di vie venose centrali o di cateteri che richieda supporto trasfusionale.

Grado IV (emorragie maggiori invalidanti):

- emorragia retinica con riduzione del visus;
- emorragia del sistema nervoso centrale con segni e sintomi neurologici;
- sanguinamento all'interno di organi vitali (emorragia intrapericardica o polmonare);
- emorragia massiva con compromissione emodinamica;
- emorragia fatale indipendentemente dalla sede.



CONCENTRATI ERITROCITARI UTILIZZABILI

1. **Emazie concentrate:** emocomponente ottenuto mediante la rimozione di parte del plasma (ed eventualmente delle piastrine) da sangue intero per centrifugazione, senza ulteriori manipolazioni o aggiunta di soluzioni additive; tale unità contiene tutti i globuli rossi di partenza, la maggior parte dei leucociti ($2,5-3 \times 10^9$) e un contenuto di PLT variabile (in rapporto al metodo di centrifugazione impiegato). L'Htc è compreso tra 65 e 75%, il contenuto minimo di Hb è di 45 g. Il volume di un CE è di 280 ± 50 mL. Le emazie concentrate, preparate senza interruzione del circuito chiuso, devono essere conservate a $+ 4 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$) per un periodo di tempo che dipende dall'anticoagulante impiegato (per la soluzione CPDA-1 il limite di scadenza è 35 giorni).
2. **Emazie concentrate private del buffy-coat:** emocomponente ottenuto con la separazione per centrifugazione di parte del plasma e dello strato leucocitario-piastrinico (buffy-coat - volume 20-60 mL) dai globuli rossi. L'Htc di questo emocomponente è compreso tra 65 e 75%. L'unità deve contenere l'originale quantità di globuli rossi eccetto 10-30 mL. Il contenuto in leucociti deve essere inferiore a $1,2 \times 10^9$ e il contenuto medio di PLT $< 20 \times 10^9$ per unità. Ogni unità deve avere un contenuto minimo di Hb pari a 43 g. Il volume è di 250 ± 50 mL. La durata del periodo di conservazione è analoga a quella indicata per le emazie concentrate.
3. **Emazie concentrate con aggiunta di soluzioni additive:** emocomponente ottenuto dal sangue intero dopo centrifugazione e rimozione del plasma, con successiva aggiunta al CE di appropriate soluzioni nutritive. Il volume della soluzione additiva è compreso tra 80 e 110 mL. L'Htc dipende dalla quantità di soluzione additiva, dalla metodica di centrifugazione e dalla quantità di plasma residuo, e deve essere compreso tra 50 e 70%. Ciascuna unità deve avere un contenuto minimo di Hb di 45 g. L'unità possiede l'intero patrimonio eritrocitario di partenza e contiene, purché non siano stati rimossi, la maggior parte dei leucociti (da $2,5$ a 3×10^9) e una quantità variabile di PLT, in funzione del metodo di centrifugazione impiegato. Il volume varia in rapporto alla metodica di preparazione usata. La durata del periodo di conservazione è in rapporto alla soluzione additiva impiegata (SAG-M: 42 giorni).
4. **Emazie concentrate private del buffy-coat e risospese in soluzioni additive:** emocomponente ottenuto da sangue intero per centrifugazione e rimozione del plasma e del buffy-coat, con successiva risospensione del CE in opportune soluzioni nutritive. Il volume della soluzione additiva è compreso tra 80 e 110 mL. L'Htc dell'emocomponente dipende dal volume della soluzione additiva, dal metodo di centrifugazione impiegato e dal volume del plasma residuo, e deve essere compreso tra 50 e 70%. Ogni unità deve contenere almeno 43 g di Hb alla fine delle procedure di preparazione. L'unità deve contenere tutti gli eritrociti di partenza, meno una quota non superiore a 30 mL. Il contenuto di leucociti deve essere $< 1,2 \times 10^9$ per unità e quello di PLT $< 20 \times 10^9$ per unità. Il volume varia in rapporto alla metodica di preparazione usata. La durata del periodo di conservazione è in rapporto alla soluzione impiegata (SAG-M: 42 giorni).



5. **Emazie lavate:** emocomponente ottenuto dal sangue intero dopo centrifugazione, rimozione del plasma e successivo lavaggio con soluzioni isotoniche a + 4 °C. Si tratta di una sospensione di emazie dalla quale è stata rimossa la maggior parte del plasma, dei leucociti e delle PLT. L'Htc può variare secondo le necessità cliniche, ma dovrebbe rimanere compreso tra 65 e 75%. Alla fine del procedimento di lavaggio ciascuna unità deve possedere un minimo di 40 g di Hb e non più di 0,3 g di proteine. Il preparato deve essere conservato a + 4 °C (± 2 °C) per un periodo di tempo più breve possibile e, in ogni modo, non superiore a 24 ore, se non sono utilizzati metodi che garantiscano l'integrità del circuito chiuso.
6. **Emazie leucodeplete:** emocomponente ottenuto con la rimozione della maggior parte dei leucociti da un CE tramite filtrazione *pre-storage* (in linea) o *post-storage* (in laboratorio o *bedside*). La conta leucocitaria deve essere $< 1 \times 10^6$ per unità, preferibilmente $< 0,5 \times 10^6$. L'Htc deve essere compreso tra 50 e 70%. Il contenuto di Hb deve essere pari ad almeno 40 g. Se la preparazione del prodotto comporta l'apertura del sistema, il tempo di conservazione non deve essere superiore a 24 ore a + 4 °C (± 2 °C).
7. **Emazie congelate:** emocomponente ottenuto per congelamento di CE con idoneo crioprotettivo (entro 7 giorni dalla raccolta) e conservato a temperature comprese tra - 60 °C e - 80 °C in congelatore meccanico, se si utilizza un metodo con alta concentrazione di glicerolo, o a temperature inferiori in azoto liquido, se si utilizza un metodo con bassa concentrazione di glicerolo. Le emazie congelate possono essere conservate fino a 10 anni e il loro impiego a scopo trasfusionale è condizionato ai criteri di idoneità previsti dalla normativa in vigore e dalla garanzia che sia sempre mantenuta la corretta temperatura di conservazione. Le indicazioni al congelamento sono: stoccaggio di unità di gruppi e fenotipi rari o, in casi speciali, di unità autologhe. Prima dell'uso le emazie sono scongelate, deglicerolizzate, lavate, risospese in soluzione fisiologica o soluzione additiva e utilizzate nel più breve tempo possibile; possono essere conservate a + 4 °C (± 2 °C) per non più di 24 ore, se non vengono utilizzati metodi che garantiscano l'integrità del circuito chiuso. L'unità ricostituita di emazie congelate è praticamente priva di proteine, leucociti e PLT. L'Htc deve essere compreso tra 65 e 75%. Ogni unità deve possedere un contenuto di Hb non inferiore a 36 g.
8. **Emazie da aferesi:** emocomponente ottenuto mediante una raccolta effettuata utilizzando un separatore cellulare automatico. Con i separatori cellulari oggi utilizzati in genere le unità da aferesi risultano leucodeplete. Ogni unità deve possedere un contenuto minimo di Hb pari a 40 g, con un Htc del 65-70%, ridotto a 50-70% se le emazie sono risospese in soluzione additiva. La durata e le modalità per la conservazione sono le medesime delle emazie concentrate.
9. **Emazie irradiate:** emocomponente ottenuto mediante l'irradiazione di un CE con un quantitativo di radiazioni compreso tra 25 e 50 Gy. L'irradiazione ha lo scopo di inibire la vitalità dei linfociti ed è il solo metodo attualmente disponibile per prevenire la GvHD associata alla trasfusione. L'irradiazione deve avvenire entro 14 giorni dal prelievo e le unità irradiate devono essere trasfuse entro 28 giorni dal prelievo. Nei casi di trasfusione intrauterina, o neonatale, o a paziente con/a rischio di iperpotassiemia, è necessario procedere alla trasfusione entro 48 ore dall'irradiazione, oppure provvedere all'eliminazione dell'eccesso di potassio.



CONCENTRATI PIASTRINICI UTILIZZABILI

- 1. Concentrati piastrinici da singola unità di sangue intero:** sono ottenuti da sangue intero fresco mantenuto a $+ 22 \pm 2^\circ\text{C}$, attraverso centrifugazione e successivo recupero della maggior parte del contenuto in PLT. Ad un controllo di qualità a campione, il preparato deve contenere, nel 75% delle unità esaminate, un numero di PLT compreso tra $0,45$ e $0,85 \times 10^{11}$ in 50-60 mL del mezzo di sospensione. Il preparato deve possedere, per singola unità, un contenuto di leucociti $< 0,2 \times 10^9$, se da plasma ricco di PLT, o $< 0,05 \times 10^9$, se da buffy-coat, se non sono state adottate misure volte a diminuire il contenuto dei componenti predetti. Esso, qualora sia stato preparato in sistema chiuso, può essere conservato a $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, in agitazione continua, per un periodo di tempo variabile in funzione del contenitore impiegato e, in ogni caso, non oltre 5 giorni dal prelievo. Il volume di plasma o di liquido conservante deve essere in quantità tale da garantire, durante tutto il periodo di conservazione, un pH compreso fra 6,4 e 7,4.
- 2. Concentrati piastrinici da pool di buffy-coat:** sono ottenuti da un pool di 5-8 buffy-coat da singole unità di sangue intero fresco e devono contenere almeno $2,5 \times 10^{11}$ PLT. La miscela di buffy-coat, compatibile per gruppo sanguigno, deve essere quindi diluita con un'adeguata quantità di plasma, o con appropriata soluzione nutriente, e centrifugata, in modo da ridurre il contenuto di leucociti ad una quantità $< 0,05 \times 10^9$ per singola unità di partenza. Il valore di pH e la temperatura di conservazione sono quelli previsti per i concentrati piastrinici. La durata del periodo di conservazione dipende dal contenitore impiegato.
- 3. Concentrati piastrinici lavati:** possono essere preparati per pazienti con ripetute reazioni dopo trasfusione di PLT o in pazienti con anticorpi anti-IgA. I lavaggi comportano la riduzione proteica, ma contemporaneamente diminuisce il contenuto piastrinico. Le PLT devono poi essere risospese in una soluzione additiva, o in soluzione salina, se immediatamente utilizzati.
- 4. Concentrati piastrinici da aferesi:** sono ottenuti da un singolo donatore sottoposto a piastrinoafèresi. Ad un controllo di qualità a campione, il contenuto di PLT non deve essere $< 3 \times 10^{11}$ in almeno il 75% dei campioni; il concentrato ottenuto da plasmapiastrinoafèresi o da prelievo multicomponente deve contenerne almeno 2×10^{11} . L'emocomponente, se preparato in sistema chiuso, può essere conservato a $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ in agitazione continua per un periodo di tempo variabile in funzione del contenitore impiegato e, in ogni caso, non superiore a 5 giorni dal prelievo. Il volume di plasma deve essere in quantità tale da garantire, durante tutto il periodo di conservazione, un pH compreso fra 6,4 e 7,4.
- 5. Concentrati piastrinici da aferesi sospesi in soluzioni additive:** sono ottenuti da un singolo donatore sottoposto a piastrinoafèresi singola o *multicomponent* (plasma-piastrinoafèresi, eritro-piastrinoafèresi). Le PLT sono sospese in un liquido composto per il 30% circa da plasma e per il 70% circa da soluzione additiva. Il contenuto di PLT è paragonabile a quello dei concentrati piastrinici da aferesi, così come le modalità ed il periodo di conservazione. Il volume di liquido conservante deve essere in quantità tale da garantire, durante tutto il periodo di conservazione, un pH compreso fra 6,4 e 7,4. La minore quantità di plasma presente in questo tipo di



emocomponente facilita l'assegnazione del prodotto, che può essere fatta anche non rispettando, negli adulti, la compatibilità ABO donatore/ricevente, proprio per la ridotta quantità di agglutinine anti-A/A,B; questo emocomponente, inoltre, per lo stesso motivo, potrebbe essere associato a un minore rischio sia di reazione alle proteine plasmatiche che di TRALI.

6. **Piastrine crioconservate (da aferesi):** le PLT crioconservate (da aferesi) sono preparate congelando a - 80 °C, o a temperature inferiori, un concentrato piastrinico da aferesi prelevato da non più di 24 ore. Il preparato può essere conservato in congelatore meccanico a - 80 °C fino ad un anno, in vapori d'azoto liquido a - 150 °C, fino a 10 anni. E' necessario utilizzare un crioprotettivo. Prima dell'uso le PLT devono essere scongelate e risospese in appropriata soluzione. Dopo scongelamento devono essere usate immediatamente. In caso di breve periodo di conservazione vanno mantenute in adeguata agitazione a + 22 °C ± 2 °C. Un'unità ricostituita di PLT crioconservate deve avere: volume da 50 a 200 mL, conta piastrinica maggiore del 40% del contenuto piastrinico prima del congelamento, leucociti residui < 1 x 10⁶.
7. **Concentrati piastrinici leucodepleti:** emocomponente ottenuto con la rimozione della maggior parte dei leucociti da un concentrato piastrinico.
 - CP da pool: GB residui < 0,2 x 10⁶.
 - CP da aferesi: GB residui < 0,1 x 10⁶.

PRINCIPALI INDICAZIONI ALL'IRRADIAZIONE DI CONCENTRATI ERITROCITARI E PIASTRINICI

- Trasfusione intrauterina e successive trasfusioni in neonati con peso alla nascita ≤ 1.500 g e/o età gestazionale ≤ 30 settimane.
- Immunodeficit congeniti cellulari.
- Trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I e II grado (escluse cellule staminali e concentrato linfocitario).
- Trapianto allogenico (fino alla fine della profilassi della GvHD, o al raggiungimento di linfociti > 1 x 10⁹/L).
- Donazione di midollo per trapianto allogenico (emocomponenti allogenici trasfusi al donatore prima ed in corso di espianto).
- Autotrapianto di midollo o PBSC (nei 7 giorni prima della raccolta del midollo o delle PBSC e fino a 3 mesi dopo il trapianto o 6 mesi per i pazienti sottoposti a irradiazione totale).
- Linfoma di Hodgkin e pazienti trattati con analoghi delle purine (fludarabina, cladribine e deoxicoformicina).
- Per i pazienti sottoposti a chemioterapia, l'utilizzo di emocomponenti irradiati dovrà essere deciso caso per caso, tenendo conto dell'intensità dell'immunosoppressione.

Laddove non ricorra alcuna delle condizioni sopra elencate, non è necessario irradiare gli emocomponenti trasfusi a: pazienti con infezione da HIV, anemia aplastica, pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, chemioterapia per linfomi non-Hodgkin, leucemie acute e neoplasie solide.



INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI ERITROCITI CONCENTRATI

Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta

Classe di emorragia	Riduzione volemia %	mL *	Indicazione alla trasfusione di CE	GDR
Classe I	< 15 %	< 750	Non necessaria, se non è preesistente anemia	2C+
Classe II	15-30 %	750-1.500	Non necessaria, se non è preesistente anemia e/o malattia cardiopolmonare	2C+
Classe III	30-40 %	1.500-2.000	Probabilmente necessaria	2C+
Classe IV	> 40 %	> 2.000	Necessaria	2C+

* *In persona adulta di peso corporeo di 70 kg e con volemia di 5.000 mL*

Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia cronica

Valore di Hb		GDR
Hb < 8 g/dL	Dopo valutazione dell'eziopatogenesi e di eventuali alternative alla trasfusione	1A
Hb 8-10 g/dL	Trasfondere EC in presenza di marcata diminuzione dell'ossigenazione (anormalità della funzione cardiocircolatoria o respiratoria) Pazienti in chemio-radioterapia o piastrinopenici	2C+ 1C+
Hb 9-9,5 g/dL	Pazienti talassemici	2C+



INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI PLASMA

Condizioni cliniche	GDR
1. Correzione di deficit fattoriali congeniti o acquisiti della coagulazione (per i quali non esista concentrato specifico), con ratio di PT o aPTT >1,5:	
- Malattia epatica:	
- sanguinamento in atto	1C+
- prevenzione di sanguinamento in caso di chirurgia o procedura invasiva	2C
- In corso di trattamento con antagonisti della vitamina K (se non è disponibile il complesso protrombinico, che costituisce la prima scelta terapeutica):	1C+
- in presenza di emorragia intracranica o maggiore	
- in preparazione di intervento chirurgico indifferibile	
- Coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta e sanguinamento in atto, in associazione alla correzione della causa scatenante	1C+
- Sanguinamento microvascolare in corso di trasfusione massiva (>1 volume ematico), anche prima del risultato di PT e aPTT	1C+
- Deficit di singoli fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per es. di FV), in presenza di sanguinamento in atto o per prevenirlo in caso di procedure invasive	1C+
2. Trattamento aferetico delle microangiopatie trombotiche (porpora trombotica trombocitopenica, sindrome uremico-emolitica, HELLP), come liquido di sostituzione	1A
3. Ricostituzione di sangue intero per exsanguino-trasfusione	2C
4. Angioedema ereditario in caso di mancata disponibilità di inattivatore della C1-esterasi	2C+



INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI PIASTRINICI

PROFILASSI	SOGLIA: PLT/μL	GDR
LA, esclusa la promielocitica (FAB M3), in paziente instabile (v. pag. 32)	20.000	1C+
LA, in fase di stabilità clinica, esclusa la promielocitica acuta (FAB M3)	10.000	1A
LA, esclusa la FAB M3, con elevato rischio di alloimmunizzaz. e/o refrattarietà piastrinica	5.000 (vedi nota * a pag. 33)	1B
Leucemia promielocitica acuta (FAB M3)	Vedi nota @ pag. 33	2C
Aplasia midollare e mielodisplasie, in paziente instabile o durante trattamento attivo	10.000	2C
Aplasia midollare e mielodisplasie in fase di stabilità	Vedi nota # pag. 33	2C+
Trapianto di midollo osseo allogenico	10.000	2C+
Trapianto di midollo autologo da PBSC	10.000 (vedi nota \$ a pag. 33)	2C+
Neoplasie vescicali o tumori necrotici, durante il trattamento attivo e aggressivo	20.000	1C+
Neoplasie solide, durante il trattamento attivo	10.000	2C+
Interventi di neurochirurgia o oculistica	100.000	2C
Chirurgia maggiore, con altri fattori di rischio	50.000-100.000 (vedi nota § a pag. 33)	2C+
Chirurgia maggiore, sedi non critiche	50.000	2C+
Punt. lombare, anest. epidurale, endosc. con biopsia, posizionamento CVC, biopsia epatica	50.000	2C+
Biopsia osteo-midollare e aspirato midollare	Soglia non prev.	2C+

(segue)



SANGUINAMENTO IN ATTO	SOGLIA: PLT/μL	GDR
Trapianto autologo di PBSC, con emorragia di grado II WHO o superiore	Soglia non prev.	2C+
Paziente chirurgico con sanguinamento in atto	50.000-100.000	2C
Durante trasfusioni massive	75.000	2C
Circolazione extracorporea con emorragie senza causa chirurgica o di altra coagulopatia	Soglia non prev.	1A
CID acuta con emorragia importante e piastrinopenia	50.000	2C
Deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti) con emorragia perioperatoria	Soglia non prev.	2C
Trombocitopenia autoimmune con emorragia maggiore e/o pericolosa (per es. gravi emorragie intestinali, endocraniche, endoculari)	Soglia non prev.	2C
Porpora post-trasfusionale con emorragie gravi, in attesa della risposta alle IVIG	Soglia non prev.	2C
NEONATOLOGIA	SOGLIA: PLT/μL	GDR
Trombocitopenia alloimmune: CP di donatori privi dell'Ag in causa (ev. della madre, lavati, irradiati e sospesi in plasma ABO compatibile)	20.000-30.000	2C
Trombocitopenia di qualsiasi natura	20.000-30.000	2C
Nei seguenti casi: peso alla nascita <1.000 g, pregressa emorragia cerebrale intraventricolare/intraparenchimale (48-72 h), coagulopatia concomitante, neonato critico (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante), in corso di procedura invasiva	30.000-50.000	2C
Emorragia in atto	50.000-100.000	2C



INDICAZIONI ALL'USO DELL'ALBUMINA

INDICAZIONE	NOTE	GDR
INDICAZIONI APPROPRIATE (per le quali esiste ampio consenso e condivisione)		
Paracentesi	5 g di albumina/L di liquido ascitico estratto, dopo paracentesi di volumi > 5 L	1C+
Plasmaferesi terapeutica	Per scambi > 20 mL/kg in una seduta o > 20 mL/kg/settimana in sedute successive	2C+
Peritonite batterica spontanea in cirrosi	Associata alla somministrazione di antibiotici	1C+
INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE (ove siano soddisfatti ulteriori criteri)		
Cardiochirurgia	Trattamento di ultima scelta, dopo i cristalloidi e i colloid non proteici	2C+
Chirurgia maggiore	E' sconsigliato l'uso immediato post-intervento. Unica indicazione all'uso: albuminemia < 2 g/dL dopo normalizzazione della volemia	2C+
Cirrosi epatica con ascite refrattaria	Generalmente inefficace, se non in pazienti con albuminemia < 2 g/dL	2C
Controindicazione all'uso dei colloid non proteici	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidanza e allattamento; - periodo perinatale e prima infanzia; - insufficienza epatica acuta; - insufficienza renale di grado medio-elevato (specie oligoanurica); - trattamento dialitico in presenza di gravi deficit dell'emostasi e albuminemia basale inferiore a 2-2,5 g/dL; - emorragia intracranica; - ipersensibilità. 	2C
Shock emorragico	Solo in caso di: <ul style="list-style-type: none"> - mancata risposta alle soluzioni di cristalloidi o colloid; - controindicazione all'uso di colloid non proteici 	1A
Sindrome epato-renale	Associata alla somministrazione di farmaci vasocostrittori	2B
Sindrome nefrosica	Solo nei pazienti con albuminemia < 2 g/dL con ipovolemia e/o edema polmonare	2C
Trapianto d'organo	Nel postoperatorio del trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico, per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio, se albuminemia < 2,5 g/dL con Htc > 30%	1C
Ustioni	In caso di ustioni > 30% della superficie corporea, trascorse le prime 24 ore	2C+

DOSAGGIO

La dose necessaria per ottenere un'albuminemia $\geq 2,5$ g/dL viene calcolata applicando la seguente formula: **DOSE (g) = [albuminemia desiderata (2,5 g/dL) - albuminemia attuale (g/dL)] x volume plasmatico (0,8 x kg)**



INDICAZIONI ALL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA

Indicazioni riconosciute delle IVIG (G.U. del 06/11/2002, N. 260)

Indicazione	Dose	Frequenza di somministrazione
IMMUNODEFICIENZE		
Immunodeficienza primaria	dose iniziale: 0,4-0,8 g/kg mantenimento: 0,2-0,8 g/kg	ogni 2-4 settimane per ottenere un livello di IgG di almeno 4-6 g/L
Immunodeficienza secondaria	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane per ottenere un livello di IgG di almeno 4-6 g/L
Bambini con AIDS	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
IMMUNOMODULAZIONE		
PTI o sindrome di Werlhof	0,8-1,0 g/kg	al giorno 1, possibilmente ripetuto una sola volta entro 3 giorni
	Oppure 0,4 g/kg/die	per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain-Barrè	0,4 g/kg/die	per 3-7 giorni
Malattia di Kawasaki	1,6-2 g/kg	in più dosi per 2-5 giorni in associazione con ASA
	Oppure 2 g/kg	in un'unica dose in associazione con ASA
TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO		
Trattamento delle infezioni e profilassi della GvHD	0,5 g/kg	ogni settimana dal giorno 7 fino a 3 mesi dopo il trapianto
Persistente deficit di sintesi di anticorpi	0,5 g/kg	ogni mese fino a normalizzazione del livello degli anticorpi



IMPIEGO ROUTINARIO DELLE IVIG NON RACCOMANDATO

Condizioni cliniche	Indicazioni e dosaggi	GDR
EMATOLOGIA		
Anemia emolitica autoimmune (AEA)	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti con AEA da Ab caldi non responsiva a corticosteroidi o a splenectomia, o nei quali i suddetti trattamenti sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C
Aplasia pura della serie rossa	Le IVIG possono essere usate in pazienti con documentata infezione da Parvovirus B19 e anemia grave. 0,4 g/kg ogni 28 gg.	2C
Malattia emolitica neonatale (MEN)	Le IVIG sono raccomandate in neonati con grave MEN (0,5-1g/kg/die per tre dosi), se non sono attuabili altri provvedimenti terapeutici. Le IVIG somministrate alla madre prima del parto possono essere prese in considerazione, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Neutropenia immunomediata	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Porpora post-trasfusionale	Le IVIG possono essere considerate in pazienti severamente affetti.	2C
Refrattarietà alla trasfusione piastrinica	Le IVIG possono avere un ruolo in pazienti nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C
Trombocitopenia neonatale alloimmune	Le IVIG sono raccomandate in neonati sintomatici, ad alto rischio di emorragia intracranica, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. Le IVIG prima del parto possono essere usate in madri ad alto rischio, con storia di trombocitopenia neonatale alloimmune e trombocitopenia fetale o neonatale. 1g/kg per settimana (alla madre).	2C+

(segue)



Condizioni cliniche	Indicazioni e dosaggi	GDR
MALATTIE INFETTIVE		
Profilassi per il CMV nel trapianto di organi solidi	Le IVIG possono essere usate in riceventi CMV-negativi di organi CMV-positivi. 0,4 g/kg ogni 28 gg.	2C+
NEUROLOGIA		
Encefalomielite acuta disseminata	Le IVIG possono essere considerate se la terapia di prima linea (steroidi ad alte dosi) è inefficace o controindicata. 2g/kg, in 2 gg. per i pazienti pediatrici o in 2-5 gg. per gli adulti.	2B
Epilessia intrattabile dell'infanzia	Le IVIG possono avere un ruolo in alcune sindromi (ad esempio: West, Lennox-Gastaut) come ultima risorsa, specialmente nei casi che possono essere candidati alla resezione chirurgica.	2C
Miastenia grave	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con crisi miastenica (0,4 g/kg/die per 5 gg. o 2g/kg per 2 gg.). La terapia di mantenimento è ancora sperimentale.	2C+
Neuropatia multifocale motoria	Le IVIG possono essere considerate in pazienti che hanno una neuropatia multifocale motoria progressiva e sintomatica, diagnosticata sulla base di reperti elettrofisiologici che escludano altre possibili condizioni non rispondenti a questo trattamento. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C+
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica	Le IVIG sono raccomandate come scelta equivalente alla plasmaferesi terapeutica in fase acuta in bambini e adulti.	1A
	L'impiego nel trattamento cronico è suggerito attualmente solo da studi osservazionali. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C
Sclerosi multipla	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con manifestazioni di grado moderato o severo di sclerosi multipla in ricaduta-remissione, per i quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C

(segue)



Condizioni cliniche	Indicazioni e dosaggi	GDR
Sindrome di Lambert-Eaton	Le IVIG possono essere considerate in pazienti con sindrome di grado severo, se altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C+
Sindrome <i>stiff-person</i>	Le IVIG si sono rivelate efficaci in uno studio clinico randomizzato (14 pazienti); possono avere un ruolo se i farmaci GABA-ergici sono inefficaci o controindicati. 2 g/kg/mese.	2B
REUMATOLOGIA		
Dermatomiosite, polimiosite	Le IVIG possono essere usate in pazienti con malattia attiva e di grado severo, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati. 0,4 g/kg/die per 5 gg.	2C+
LES	Le IVIG possono essere usate in pazienti con LES attivo e di grado severo, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C+
Vasculiti sistemiche	Le IVIG possono essere usate in pazienti con malattia attiva e di grado severo, particolarmente in quelli con vasculiti ANCA-positive o altre vasculiti sistemiche, nei quali altri provvedimenti non hanno avuto successo o non sono stati tollerati o sono controindicati.	2C+
TRAPIANTO RENALE		
Desensibilizzazione pre-trapianto	Le IVIG possono essere usate (anche in abbinamento alla plasmaferesi) in pazienti con elevati livelli di Ab anti-HLA pre-trapianto, come strategia desensibilizzante.	2B



INDICAZIONI ALL'USO DI ANTITROMBINA

Condizioni cliniche	Note	GDR
DEFICIT CONGENITO DI ANTITROMBINA		
Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni ad alto rischio: interventi di chirurgia maggiore, procedure ostetriche (parto o aborto), traumi, immobilizzazione.	Per tutto il tempo di persistenza della situazione a rischio trombotico	2C
Trattamento di manifestazioni trombotiche in atto	Fino al raggiungimento del livello di anticoagulazione orale indicato. Quest'ultima va mantenuta a tempo indeterminato in caso di ripetizione di episodi di tromboembolismo.	2C 2C+
DEFICIT ACQUISITO DI ANTITROMBINA		
Aumentato consumo (nella CID associata a sepsi severa)	Somministrazione di alte dosi ad eparina, potrebbero migliorare la sopravvivenza.	2C+
<ul style="list-style-type: none"> - CID associata a trauma, ustioni, gravidanza; - neonati da madri carenti o con storia familiare di tromboembolismo venoso; - trombosi in atto con bassi livelli di AT e resistenza all'eparina; - tromboembolismo acuto in corso di terapia con L-asparaginasi; - circolazione extracorporea; - trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto ortotopico di fegato; - malattia veno occlusiva dopo trapianto di midollo; - condizioni di carenza cronica non scompensata: epatopatia acuta o cronica, sindrome nefrosica, enteropatia proteino-disperdente, pre-eclampsia, sindrome da distress respiratorio neonatale, politrauma e post-operatorio in assenza di CID. 	Vi sono scarse evidenze dell'efficacia del trattamento con AT in queste situazioni cliniche.	
CALCOLO DELLA DOSE DI AT NECESSARIA		
Unità di AT = peso corporeo (kg) x [livello desiderato-attività dosata(%)]/1,5		



INDICAZIONI ALL'USO DI CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO

DEFICIT CONGENITI DI FATTORI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO **GDR**

- Deficit di fattori II e X: per la profilassi o il trattamento delle emorragie. Se non disponibile il CCP, in alternativa, può essere usato il PFC.
- Emofilia B e deficit congenito di fattore VII: quando non sono disponibili concentrati di fattore IX e VII. **2C**
- Emofilia A con inibitori, in corso di episodi emorragici (CCP attivato).

DEFICIT ACQUISITI DI FATTORI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO (FATTORI II, IX, X) **GDR**

- Episodi emorragici in presenza di deficit singoli o multifattoriali del complesso protrombinico.
- Limitazioni all'uso di plasma fresco congelato per rischio di sovraccarico del circolo o per necessità di emostasi immediata, nelle seguenti situazioni:
 - patologia epatica severa con grave emorragia o in preparazione di interventi chirurgici programmati con rischio di emorragia (trapianto di fegato); **2C**
 - carenza di vitamina K in presenza di emorragie a rischio per la vita.
- Emofilia acquisita (CCP attivato).
- Iperdosaggio di dicumarolici o necessità di sospenderli in situazioni di emergenza (emorragia acuta, intervento chirurgico indifferibile). **2C+**



GLOSSARIO DEI TERMINI E DELLE SIGLE

2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato

Ab: anticorpo/i

AEA: anemia emolitica autoimmune

AICE: Associazione Italiana Centri Emofilici

Ag: antigene

ANCA: *Antineutrophil Cytoplasm Antibody*

aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivato

ARDS: *acute respiratory distress syndrome*

ASA: acido acetilsalicilico

AT: antitrombina

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva

BSA: *body surface area*

BV: *blood volume*

CCI: *correct count increment*

CCP: concentrato di complesso protrombinico

CE: concentrato eritrocitario

CID: coagulazione intravascolare disseminata

CMV: citomegalovirus

CP: concentrato piastrinico

CPDA-1: citrato fosfato destrosio adenina - formula 1

CVC: catetere venoso centrale

ET: exsanguino-trasfusione

FAB M3: leucemia promielocitica, secondo la classificazione FAB (*French American British*)

Fas: *apoptosis stimulating fragment*

Fattore VIIIc: fattore VIII coagulante

Fc γ R: recettore γ per il frammento Fc dell'immunoglobulina

FCSA: Federazione Centri per la diagnosi della trombosi
e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche

FII: fattore II

FIX: fattore IX

FIXa: fattore IX attivato

FNHTR: *febrile non haemolytic transfusion reaction*

FV: fattore V

FVII: fattore VII

FVIII: fattore VIII

FX: fattore X

FXa: fattore X attivato

FXIa: fattore XI attivato



FXIIa: fattore XII attivato
GB: globuli bianchi
GABA: acido γ -amminobutirrico
GDR: grado della raccomandazione
GvHD: *graft-versus-host disease*
Hb: emoglobina
HbsAg: *hepatitis B surface antigen*
HBV: *hepatitis B virus*
HCV: *hepatitis C virus*
HIV: *human immunodeficiency virus*
HLA: *human leucocyte antigen(s)*
HPA: *human platelet antigen(s)*
Htc: ematocrito
HTLV-1: *human T-lymphotropic virus, type 1*
IG: immunoglobulina
IgA: immunoglobulina A
Ig-anti-D: immunoglobulina anti-D
IgG: immunoglobulina G
IgM: immunoglobulina M
INR: *international normalized ratio*
IVIG: immunoglobuline endovenose
LA: leucemia acuta
L-asparaginasi: levo-asparaginasi
LES: lupus eritematoso sistemico
LG: linea guida
MEN: malattia emolitica neonatale
MSBOS: *maximum surgical blood order schedule*
NAT: *nucleic acid amplification testing*
O₂: ossigeno
PBS: peritonite batterica spontanea
PBSC: *peripheral blood stem cell(s)*
PFC MB: plasma inattivato con blu di metilene
PFC S/D: plasma inattivato con solvente/detergente
PFC: plasma fresco congelato
pH: logaritmo negativo della concentrazione di ioni idrogeno
PI: *platelet increment*
PLT: piastrina/e
PM: peso molecolare
PNLG: programma nazionale per le linee guida

pO₂: pressione parziale dell'ossigeno
PRP: plasma ricco di piastrine
PT: tempo di protrombina
PTI: porpora trombocitopenica immune
rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante
RMN: risonanza magnetica nucleare
SAG-M: salina adenina glucosio mannitolo
SC: superficie corporea
SER: sindrome epato-renale
SIMTI: Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia
Sindrome HELLP: *sindrome haemolytic anaemia elevated liver enzymes and low platelet count*
Sindrome POEMS: sindrome polineuropatia, organo-megalia, endocrinopatia, proteina M, alterazioni cutanee
SIRS: *systemic inhalatory response syndrome*
TAC: tomografia assiale computerizzata
TAO: terapia anticoagulante orale
TEA: tromboendoarterectomia
TMO: trapianto di midollo osseo
TRALI: *transfusion-related acute lung injury*
TURP: resezione transuretrale prostata
TURV: resezione transuretrale vescica
UI: unità internazionale
WHO: *World Health Organization*

UNITÀ DI MISURA

kg: chilogrammo
g: grammo
µg: microgrammo
L: litro
dL: decilitro
mL: millilitro
µL: microlitro
mm-Hg: millimetro di mercurio
mEq: milli-equivalente
Da: Dalton
Gy: Gray - unità di misura della dose assorbita di radiazione
h: ora

TESTO ON LINE

TESTO ON LINE

Finito di stampare nel mese di settembre 2008

Editore: SIMTI Servizi Srl, Via Desiderio 21, 20131 Milano
Stampa: Grafica Briantea Srl, Usmate Velate (MI)

TESTO ON LINE

TESTO ON LINE

€ 25,00