

Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia

RACCOMANDAZIONI

2010

Esse non intendono configurare criteri standard o affermazioni incontrovertibili, saranno oggetto di revisione periodica in rapporto all'evoluzione delle conoscenze, della tecnologia e della pratica medica. Sono state sviluppate sulla scorta **dell'analisi della letteratura corrente (mediante ricerca bibliografica sui *database* di Medline, PubMed e Ovid), dell'opinione di esperti, sottoposta al consenso derivato da un *forum* aperto sul sito *web* della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), nonché sulla base della loro applicabilità clinica.**

Applicabilità

Queste raccomandazioni sono applicabili alla gestione di pazienti adulti, candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, nei quali sia prevista o si verifichi un'emorragia significativa tale da richiedere un supporto trasfusionale.

RACCOMANDAZIONI SIMTI 2010

La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si è ispirata a quella utilizzata dalla *Consensus Conferente dell'American College of Chest Physicians* del 2004.

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.

PAZIENTI CANDIDATI AD INTERVENTI CHIRURGICI O PROCEDURE INVASIVE

Raccolta approfondita eventuale **storia emorragica personale e familiare**
grado di raccomandazione 2C

Nei pazienti con anamnesi positiva può essere utile l'adozione di un **questionario strutturato** e di uno **schema per la valutazione della menoraggia**.

Grado di raccomandazione 2C

In presenza di una storia emorragica o di una chiara indicazione clinica (ad esempio **epatopatia**) è necessario un approfondimento diagnostico mediante **l'esecuzione di test di laboratorio**.

grado di raccomandazione 2C

L'esecuzione della **conta piastrinica** è suggerita prima di **interventi chirurgici** e **manovre invasive**, escluse le endoscopie diagnostiche

grado di raccomandazione 2C

TRATTAMENTO DEI DEFICIT DELL'EMOSTASI

In caso di deficit coagulativo, va attuata terapia sostitutiva del fattore carente
(*Grado di raccomandazione: 1A*)

Nella malattia di von Willebrand tipo 1, con livelli di FvW pari o superiori a 10 UI/dL, il farmaco di prima scelta è rappresentato dalla desmopressina (DDAVP)
(*Grado di raccomandazione: 2B*).

I concentrati di FvW/FVIII sono indicati per i pazienti non responsivi alla DDAVP
(tipo 1 grave, tipi 2 e tipo 3) (*Grado di raccomandazione: 2B*)

I concentrati di FvW privi di FVIII possono essere un'alternativa ai concentrati di FvW/FVIII come profilassi antiemorragica nella chirurgia elettiva
(*Grado di raccomandazione: 2C*)

Trattamento delle coagulopatie ereditarie in base ai livelli plasmatici emostatici di fattore carente in ambito chirurgico

Fattore carente	Livelli plasm. Emostatici UI/dL	Emivita fattore (ore)	Dose concentrato o specifico (UI/kg)	Concentrato o Complesso Protrombinico (UI/kg)	Dose di plasma (mL/kg)
Fibrinogeno	30-50 mg/dL	72	20-30 mg/kg		15-20
Protrombina	20-30	72		20-30	15-20
Fattore V	10-15	36			15-20
Fattore VII	10-15	4-6	30-40		
Fattore VIII	50-100	8-12	50-100		
Fattore IX	50-100	20-24	50-100		
Fattore X	10-15	40		20-30	15-20
Fattore XI	5-10	60	15-20		15-20

PIASTRINOPENIA

approccio profilattico

- 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 al di sopra di $50 \times 10^9/L$
(Grado di raccomandazione: 2C+)
- Interventi chirurgici in sedi critiche, in oculistica e neurochirurgia: si suggerisce una soglia trasfusionale di $100 \times 10^9/L$
(Grado di raccomandazione: 2C)
- Nei pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta, in assenza di sanguinamento, si suggerisce di riservare la trasfusione profilattica di piastrine (PLT) ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongano per un'elevata probabilità di sanguinamento
(Grado di raccomandazione: 2C).

PIASTRINOPENIA

approccio terapeutico

-il paziente chirurgico con **sanguinamento in atto** richiede usualmente la trasfusione di PLT se la conta è $< 50 \times 10^9/L$ e raramente la richiede se la conta è $> 100 \times 10^9/L$ (*Grado di raccomandazione:2C*)

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 $50 \times 10^9/L$; si suggerisce quindi una soglia trasfusionale di **$75 \times 10^9/L$** in quei pazienti con **emorragia in atto**, per garantire loro un margine di sicurezza e impedire che le PLT scendano sotto le $50 \times 10^9/L$, 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*)

-**Nella CID acuta**, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, oltre al trattamento della malattia di base e al ripristino di normali livelli di fattori della coagulazione, è necessario monitorare la conta piastrinica ed i test di screening della coagulazione [PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina (AT), D-dimero]. Non c'è consenso sulla conta piastrinica *target*, ma in presenza di emorragia importante, può essere ragionevole mantenerla intorno **alle $50 \times 10^9/L$** (*Grado di raccomandazione: 2C*)

PIASTRINOPATIE

Nei deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti) **le trasfusioni piastriniche sono indicate, indipendentemente dalla conta**, per la profilassi di eventi emorragici nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento e che debbano essere sottoposti a interventi chirurgici o procedure invasive ad elevato rischio emorragico, nonché in presenza di emorragia perioperatoria
(Grado di raccomandazione: 2C).

VALUTAZIONE E MANAGEMENT PREOPERATORIO

Si **suggerisce** una valutazione preoperatoria per stratificare il rischio emorragico per la previsione del fabbisogno trasfusionale connesso alla tipologia di intervento chirurgico, nonché per valutare l'indicazione e l'eleggibilità del paziente a procedure di autotrasfusione, ovvero la necessità di instaurare eventuali terapie adiuvanti.

2C

Si **suggerisce** di eseguire la valutazione preoperatoria del paziente con sufficiente anticipo rispetto alla data programmata dell'intervento, per esempio 30 giorni prima, in modo da consentire un approfondimento diagnostico o la pianificazione di adeguate misure terapeutiche.

2C

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

Si **suggerisce** di raccogliere l'anamnesi emorragica personale e familiare in tutti i pazienti candidati ad interventi chirurgici o procedure invasive. 2C

Si **suggerisce** che l'anamnesi sia volta a rilevare eventuali emorragie spontanee, post-traumatiche o post-chirurgiche, l'eventuale uso di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti. 2C

Si **suggerisce** che l'anamnesi comprenda la storia familiare. 2C

In caso di anamnesi emorragica positiva, per una valutazione quantitativa del rischio emorragico, **si suggerisce** di adottare un questionario strutturato ed uno schema per la valutazione della menorragia . 2C+

Si **suggerisce** di non ricorrere ad uno screening coagulativo indiscriminato, per pazienti non selezionati, candidati a interventi chirurgici o procedure invasive in assenza di una storia emorragica suggestiva

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

In presenza di storia emorragica o di chiara indicazione clinica (per esempio epatopatia) si **suggerisce** un approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di test di laboratorio, orientati dai rilievi clinici ed anamnestici e dalle caratteristiche cliniche del paziente. 2C

Si **suggerisce** l'esecuzione della conta piastrinica prima di interventi chirurgici e manovre invasive (escluse le endoscopie diagnostiche). 2C

Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20 \times 10^9/L$), candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, si **raccomanda** un incremento dell'Htc intorno al 30% (oltre alla correzione della conta piastrinica a livelli adeguati alla gestione della procedura da effettuare) allo scopo di ridurre il rischio emorragico. 1C+

Test di laboratorio

Si **suggerisce** di adottare il flusso diagnostico illustrato in figura 3 per a valutazione iniziale e di approfondimento della coagulazione.

2C

In caso di test di screening negativi ed anamnesi emorragica suggestiva si **suggerisce** di eseguire test di funzionalità piastrinica e dosaggio del fattore XIII.

2C

TRATTAMENTO DEI DEFICIT DELL'EMOSTASI

In caso di deficit coagulativo, si **raccomanda** di attuare terapia sostitutiva del fattore carente. 1 A

Nella malattia di von Willebrand tipo 1, con livelli di FvW pari o superiori a 10 UI/dL, si **suggerisce** di utilizzare la DDAVP come farmaco di prima scelta 2B

Si **suggerisce** l'utilizzo dei concentrati di FvW/FVIII per i pazienti non responsivi alla DDAVP (tipo 1 grave, tipi 2 e tipo 3). 2B

Si **suggerisce**, come alternativa terapeutica ai concentrati di FvW/FVIII, l'uso di concentrati di FvW privi di FVIII come profilassi antiemorragica nella chirurgia elettiva. 2C

Piastrinopenie e piastrinopatie

Si **suggerisce** di portare la conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$ per interventi di chirurgia maggiore e manovre invasive quali rachicentesi, anestesia epidurale, biopsia epatica, endoscopia con biopsia, posizionamento di CVC.

2C+

Si **suggerisce** di portare la conta piastrinica $> 100 \times 10^9/L$ per interventi in sedi critiche (occhio e SNC).

2C

2C

Nei pazienti con CID acuta, in assenza di sanguinamento, si **suggerisce** di riservare la trasfusione profilattica di PLT ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongano per un'elevata probabilità di sanguinamento.

2C

Nel paziente chirurgico con sanguinamento in atto si **suggerisce** la trasfusione di PLT se la conta è $< 50 \times 10^9/L$.

2C

Nel paziente chirurgico con sanguinamento in atto si **suggerisce** di non ricorrere alla trasfusione di PLT se la conta è $> 100 \times 10^9/L$,

Piastrinopenie e piastrinopatie

Si suggerisce una soglia trasfusionale piastrinica pari a $75 \times 10^9/L$ nei pazienti con emorragia in atto e sottoposti a trasfusione massiva

2C

Per i pazienti con politraumi subiti in incidenti con elevata velocità, o con lesioni che interessano il SNC, si **suggerisce** l'adozione di una soglia trasfusionale piastrinica superiore a $75 \times 10^9/L$.

2C

2C

Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, si **suggerisce** di mantenere la conta piastrinica intorno alle $50 \times 10^9/L$.

2C

Nei deficit funzionali piastrinici, congeniti ed acquisiti, si **suggerisce** la trasfusione di concentrati piastrinici, indipendentemente dalla conta, per la profilassi di eventi emorragici nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento e che

VALUTAZIONE DELLA TERAPIA IN ATTO

Farmaci antiplastrinici

Si **raccomanda** di raccogliere l'anamnesi farmacologica, mirata ad escludere l'assunzione di farmaci antiaggreganti.

1C
+

Si **suggerisce** di sospendere gli antiaggreganti e i FANS (che hanno un effetto irreversibile e non hanno antidoti) alcuni giorni prima dell'intervento

2C

Anticoagulanti orali

Analogamente ai farmaci antiplastrinici, si **suggerisce** la sospensione della terapia anticoagulante orale almeno 4 giorni prima dell'intervento.

2C

Per interventi urgenti indifferibili si **raccomanda** di antagonizzare l'effetto degli anticoagulanti orali con concentrati di complesso protrombinico (terapia di 1a scelta) o, se indisponibili, con plasma fresco congelato, allo scopo di normalizzare i parametri della coagulazione.

1C
+

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

2C

Si **suggerisce** di basare la decisione di trasfondere CP non esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma anche sulla valutazione clinica

del paziente, tenendo conto in particolare della presenza di febbre, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici.

2C

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha normale funzionalità piastrinici si **suggerisce** di non ricorrere alla trasfusione di CP se la conta è $> 100 \times 10^9/L$, salvo circostanze particolari.

2C

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha sanguinamento in atto, si **suggerisce** la trasfusione di CP se la conta è $< 50 \times 10^9/L$.

2C

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha una conta piastrinica compresa tra 50 e $100 \times 10^9/L$, si **suggerisce** di prendere in considerazione la trasfusione di CP in situazioni specifiche quali disfunzione piastrinica, elevato rischio emorragico, rischio sanguinamento in sedi critiche quali occhio e tessuto cerebrale.

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Nel caso di deficit funzionali piastrinica congeniti o acquisiti (es. farmaci antiaggreganti, *bypass* cardiopolmonare) si **suggerisce** di ricorrere a trasfusione di CP, indipendentemente dalla conta, in presenza di emorragia perioperatoria non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie.

Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia si **suggerisce** di mantenere la conta piastrinica intorno alle $50 \times 10^9/L$.

Nei pazienti con CID, in assenza di sanguinamento, si **suggerisce** di riservare la trasfusione profilattica di CP ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongono per un'elevata probabilità di sanguinamento.

Quando la piastrinopenia è dovuta ad un'aumentata distruzione piastrinica (piastrinopenia eparino-indotta, piastrinopenia autoimmune, piastrinopenia indotta da farmaci, piastrinopenia indotta da tossine, piastrinopenia indotta da virus), si **suggerisce** di ricorrere a trasfusione di CP.

2C

12/04/11

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20.000/\mu\text{L}$),
1C+

senza emorragia in atto, si **raccomanda** un incremento dell'Htc intorno al 30% per ridurre il rischio emorragico.

Si **raccomanda** di controllare **la** conta piastrinica prima, dopo 1 ora e
1C+

dopo 20-24 ore dalla trasfusione di CP, calcolando il *corrected count increment*.

Si **raccomanda** la terapia con PFC per il trattamento dei deficit di singoli
1C+

fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per esempio, deficit di fattore V), quando PT o aPTT, espressi come *ratio*, siano $> 1,5$, in presenza di sanguinamento in atto.

Si **raccomanda la** terapia con PFC in presenza di deficit fattoriali multipli
1C+

acquisiti e sanguinamento in atto, quando PT o AP-FT, espressi come *ratio*, siano $> 1,5$.

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Nei pazienti sottoposti a trasfusione massiva, se PT e aPTT non possono
1C+
essere ottenuti in tempi ragionevoli, si **raccomanda** la terapia con PFC per arrestare il sanguinamento microvascolare da coagulopatia.

Si **raccomanda la** terapia con PFC in presenza di CID acuta e
1C+
sanguinamento in atto, quando PT o aPTT, espressi come *ratio*, siano 1,5, in associazione alla correzione della causa scatenante.

In presenza di sanguinamento microvascolare da coagulopatia, se PT
1C+
aPTT non sono ottenibili in tempi ragionevoli, si **raccomanda** comunque la trasfusione di PFC per arrestare il sanguinamento stesso.

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Si **raccomanda** una dose terapeutica iniziale di PFC pari a 10-15 ml—/kg
1C+
di peso corporeo.

Si **raccomanda** di monitorare la situazione clinica e i parametri
1C+
- laboratoristici, che possono giustificare la somministrazione
di dosi superiori (fino a 30 ml—/kg) di PFC.

Si raccomanda di non utilizzare il PFC per la correzione di deficit
1C+
congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da
emorragia,
né per la correzione di disturbi emostatici nelle epatopatie acute o croniche
non
scompensate in senso emorragico.

CONCENTRATI PIASTRINICI

- Da pool di buffy-coat:** sono ottenuti da un pool di 5 buffy-coat da singole unità di sangue intero fresco e devono contenere almeno $2,5 \times 10^{11}$ PLT risospese in soluzione conservanti.
- Concentrati da aferesi:** sono ottenuti da singolo donatore sottoposto a plasmapiastrinaferesi e devono contenere 3×10^{11} PLT e devono contenere almeno $2,5 \times 10^{11}$ PLT risospese in soluzione conservanti
- Dose terapeutica:** una terapia piastrinica con le caratteristiche suddette è in grado di arrestare
- Conservazione:** tra i $22 \pm 2^\circ\text{C}$ in agitazione continua per un periodo di tempo non superiore a 5 giorni dal prelievo. **NON CONSERVARE IN FRIGORIFERO.**
- Trasfusione:** deve essere eseguita immediatamente dopo all'arrivo dell'emocomponente in reparto e infusa velocemente

TRASFUSIONE PIASTRINICA RESA TRASFUSIONALE

- Il corrected count increment (CCI) medio dopo 1h dal supporto trasfusionale (1 aferesi piastrinica) è di circa 10000/ μ l x m².
- Il CCI viene calcolato da 10' a poche ore (generalmente 1h) dopo il supporto trasfusionale ed è influenzato dalla quantità di piastrine infuse e dalla s.c. del ricevente.
- Generalmente una aferesi terapeutica contiene 2.5×10^{11} piastrine, in grado di garantire, in un pz. di corporatura media, un CCI di 20000/ μ l.

TRASFUSIONE PIASTRINICA

- **La durata del CCI dipende dall'origine della piastrinopenia (immune o non-immune), dalla quantità di piastrine trasfuse e dalla conta piastrinica successivamente ottenuta.**
- **Utile valutare l'incremento del n° piastrine dopo 1 e 24h dalla trasfusione (estrema variabilità di risposta), per meglio calcolare la dose e la frequenza della trasfusione.**

Relationship between platelet dose and clinical response in a patient with a 2-M2 body surface with a platelet count, 5000/ μ L, prior to transfusion.

DOSE

* Whole-blood-derived platelet concentrates

** Time to return to 5000/ μ L

X 10¹¹

Williams, sixth Edition

TRASFUSIONE PIASTRINICA

L'alloimmunizzazione, infezioni, antibiotici, antifungini, organomegalia e GVHD possono influenzare negativamente il CCI e la sua durata.

TRASFUSIONE PIASTRINICA IN CASO DI PIASTRINOPENIA DA COSPICUO SUPPORTO TRASFUSIONALE (GRC) O DA BY-PASS CARDIOPOLMONARE

- Rara la piastrinopenia severa ($PLT < 30000/\mu l$) e la sindrome emorragica.
- Trasfusione piastrinica indicata solo in caso di sindrome emorragica.

TRASFUSIONE PIASTRINICA IN PIASTRINOPENIA DA IPERSPLENISMO

- **Supporto trasfusionale indicato solo in caso di intervento chirurgico con $PLT < 50000/\mu l$.**
- **Utile eventuale associazione di Ig ad alte dosi (pre-trasfusione).**
- **Molto spesso scarsa resa trasfusionale**

Platelet transfusion triggers compiled from the literature. The proposed values, which can be used as guidelines in specific conditions or procedures, must be considered within the context of careful clinical evaluation of each individual patient

<i>CONDITI</i>	<i>TRIGG</i>	<i>μL</i>	<i>R</i>
Stable oncohematologic recipient	10.000		5
Lumbar puncture in stable pediatric leukemic patient	10.000		1
Heparin-induced thrombocytopenia	10.000		6
Bone marrow aspiration and biopsy	20.000		7
Gastrointestinal endoscopy in cancer	20.000-40.000		1
Disseminated intravascular coagulation	20.000-50.000		8
Fiber-optic bronchoscopy in bone marrow transplant recipient	50.000		9
Neonatal alloimmune thrombocytopenia	30.000		0
Major surgery in leukemia	30.000		4
Thrombocytopenia secondary to massive transfusion	30.000		2
Invasive procedures in cirrhosis	30.000		2
Cardiopulmonary bypass	50.000-50.000		2
Liver biopsy	50.000		4
Nonbleeding premature infant	100.000		5
Neurosurgery	100.000		6
ery	000		5

Transfus Clin Biol
2002

TRASFUSIONE PIASTRINICA CASI PARTICOLARI

10-20% refrattari al supporto trasfusionale da donatore random
(CCI < $7.5 \times 10^9/L$ dopo 1h e < $4.5 \times 10^9/L$ dopo 24h)



**Tipizzazione HLA
piastrine**



Crossmatching

**Il supporto trasfusionale deve avvenire solo su indicazione clinica
(finalità terapeutica)**

TRASFUSIONE PIASTRINICA: EVENTI AVVERSI

- Reazione febbrile: da liberazione leucocitaria di citochine pro-infiammatorie (IL1 α , IL6, IL8, IFN γ , TNF) filtrazione leucociti; da liberazione di citochine di derivazione piastrinica tipo CD40L solubile, PF4, α TG piastrine lavate o deplasmate
- Reazione cutanea orticarioide
- Danno polmonare acuto (TRALI): edema polmonare da infusione di anticorpi anti granulociti, anti HLA o altro contenuti nel plasma (?)
- Contaminazione batterica
- Contaminazione virale (HCV, HBV, HIV, CMV.....)

TRASFUSIONE PIASTRINICA: EVENTI AVVERSI

- Azione immunomodulatoria: immunosoppressione?
- Aumentata morbilità e mortalità post-chirurgica?

Alvarez et al. Critical Care, 2001

Heal et al. Blood review, 2004

Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia
RACCOMANDAZIONI
2010

Esse non intendono configurare criteri standard o affermazioni incontrovertibili, saranno oggetto di revisione periodica in rapporto all'evoluzione delle conoscenze, della tecnologia e della pratica medica. Sono state sviluppate sulla scorta **dell'analisi della letteratura corrente (mediante ricerca bibliografica sui database di Medline, PubMed e Ovid), dell'opinione di esperti, sottoposta al consenso derivato da un forum aperto sul sito web della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), nonché sulla base della loro applicabilità clinica.**

Applicabilità

Queste raccomandazioni sono applicabili alla gestione di pazienti adulti, candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, nei quali sia prevista o si verifichi un'emorragia significativa tale da richiedere un supporto trasfusionale.

12/04/11

RACCOMANDAZIONI SIMTI 2010

La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si è ispirata a quella utilizzata dalla *Consensus Conferente dell'American College of Chest Physicians* del 2004.

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.

PAZIENTI CANDIDATI AD INTERVENTI CHIRURGICI O PROCEDURE INVASIVE

Raccolta approfondita eventuale **storia emorragica personale e familiare**
grado di raccomandazione 2C

Nei pazienti con anamnesi positiva può essere utile l'adozione di un **questionario strutturato** e di uno **schema per la valutazione della menorragia**.

Grado di raccomandazione 2C

In presenza di una storia emorragica o di una chiara indicazione clinica (ad esempio **epatopatia**) è necessario un approfondimento diagnostico mediante **l'esecuzione di test di laboratorio**.

grado di raccomandazione 2C

L'esecuzione della **conta piastrinica** è suggerita prima di **interventi chirurgici** e **manovre invasive**, escluse le endoscopie diagnostiche
grado di raccomandazione 2C

12/04/11

TRATTAMENTO DEI DEFICIT DELL'EMOSTASI

In caso di deficit coagulativo, va attuata terapia sostitutiva del fattore carente
(*Grado di raccomandazione: 1A*)

Nella malattia di von Willebrand tipo 1, con livelli di FvW pari o superiori a 10 UI/dL, il farmaco di prima scelta è rappresentato dalla desmopressina (DDAVP)
(*Grado di raccomandazione: 2B*).

I concentrati di FvW/FVIII sono indicati per i pazienti non responsivi alla DDAVP (tipo 1 grave, tipi 2 e tipo 3) (*Grado di raccomandazione: 2B*)

I concentrati di FvW privi di FVIII possono essere un'alternativa ai concentrati di FvW/FVIII come profilassi antiemorragica nella chirurgia elettiva
(*Grado di raccomandazione: 2C*)

12/04/11

Trattamento delle coagulopatie ereditarie in base ai livelli plasmatici emostatici di fattore carente in ambito chirurgico

Fattore carente	Livelli plasm. Emostatici UI/dL	Emivita fattore (ore)	Dose concentrato specifico (UI/kg)	Concentrato o Complesso Protrombinico (UI/kg)	Dose di plasma (mL/kg)
Fibrinogeno	30-50 mg/dL	72	20-30 mg/kg		15-20
Protrombina	20-30	72		20-30	15-20
Fattore V	10-15	36			15-20
Fattore VII	10-15	4-6	30-40		
Fattore VIII	50-100	8-12	50-100		
Fattore IX	50-100	20-24	50-100		
Fattore X	10-15	40		20-30	15-20
Fattore XI	5-10	60	15-20		15-20

12/04/11

PIASTRINOPENIA

approccio profilattico

- 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 al di sopra di $50 \times 10^9/L$
(Grado di raccomandazione: 2C+)

- Interventi chirurgici in sedi critiche, in oculistica e neurochirurgia: si suggerisce una soglia trasfusionale di $100 \times 10^9/L$
(Grado di raccomandazione: 2C)

- Nei pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta, in assenza di sanguinamento, si suggerisce di riservare la trasfusione profilattica di piastrine (PLT) ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongano per un'elevata probabilità di sanguinamento
(Grado di raccomandazione: 2C).

PIASTRINOPENIA

approccio terapeutico

-il paziente chirurgico con **sanguinamento in atto** richiede usualmente la trasfusione di PLT se la conta è $< 50 \times 10^9/L$ e raramente la richiede se la conta è $> 100 \times 10^9/L$ (*Grado di raccomandazione: 2C*)

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 $50 \times 10^9/L$; si suggerisce quindi una soglia trasfusionale di **$75 \times 10^9/L$** in quei pazienti con **emorragia in atto**, per garantire loro un margine di sicurezza e impedire che le PLT scendano sotto le $50 \times 10^9/L$, 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*)

-**Nella CID acuta**, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, oltre al trattamento della malattia di base e al ripristino di normali livelli di fattori della coagulazione, è necessario monitorare la conta piastrinica ed i test di screening della coagulazione [PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina (AT), D-dimero]. Non c'è consenso sulla conta piastrinica *target*, ma in presenza di emorragia importante, può essere ragionevole mantenerla intorno **alle $50 \times 10^9/L$** (*Grado di raccomandazione: 2C*)

PIASTRINOPATIE

Nei deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti) **le trasfusioni piastriniche sono indicate, indipendentemente dalla conta**, per la profilassi di eventi emorragici nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento e che debbano essere sottoposti a interventi chirurgici o procedure invasive ad elevato rischio emorragico, nonché in presenza di emorragia perioperatoria
(*Grado di raccomandazione: 2C*).

12/04/11

RACCOMANDAZIONE

GdR

VALUTAZIONE E *MANAGEMENT* PREOPERATORIO

Si **suggerisce** una valutazione preoperatoria per stratificare il rischio emorragico per la previsione del fabbisogno trasfusionale connesso alla tipologia di intervento chirurgico, nonché per valutare l'indicazione e l'eleggibilità del paziente a procedure di autotrasfusione, ovvero la necessità di instaurare eventuali terapie adiuvanti.

2C

Si **suggerisce** di eseguire la valutazione preoperatoria del paziente con sufficiente anticipo rispetto alla data programmata dell'intervento, per esempio 30 giorni prima, in modo da consentire un approfondimento diagnostico o la pianificazione di adeguate misure terapeutiche.

2C

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

Si **suggerisce** di raccogliere l'anamnesi emorragica personale e familiare in tutti i pazienti candidati ad interventi chirurgici o procedure invasive. 2C

Si **suggerisce** che l'anamnesi sia volta a rilevare eventuali emorragie spontanee, post-traumatiche o post-chirurgiche, l'eventuale uso di farmaci

anticoagulanti e antiaggreganti. 2C

Si **suggerisce** che l'anamnesi comprenda la storia familiare. 2C

In caso di anamnesi emorragica positiva, per una valutazione quantitativa del rischio emorragico, **si suggerisce** di adottare un questionario strutturato ed uno schema per la valutazione della menorragia . 2C+

Si **suggerisce** di non ricorrere ad uno screening coagulativo indiscriminato, per pazienti non selezionati, candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, in assenza di una storia emorragica suggestiva

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

In presenza di storia emorragica o di chiara indicazione clinica (per esempio epatopatia) si **suggerisce** un approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di test di laboratorio, orientati dai rilievi clinici ed anamnestici e dalle caratteristiche cliniche del paziente. 2C

Si **suggerisce** l'esecuzione della conta piastrinica prima di interventi chirurgici e manovre invasive (escluse le endoscopie diagnostiche). 2C

Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $< 20 \times 10^9/L$), candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, si **raccomanda** un incremento dell'Htc intorno al 30% (oltre alla correzione della conta piastrinica a livelli adeguati alla gestione della procedura da effettuare) allo scopo di ridurre il rischio emorragico. 1C+

12/04/11

Test di laboratorio

Si **suggerisce** di adottare il flusso diagnostico illustrato in figura 3 per a valutazione iniziale e di approfondimento della coagulazione. 2C

In caso di test di screening negativi ed anamnesi emorragica suggestiva si **suggerisce** di eseguire test di funzionalità piastrinica e dosaggio del fattore XIII. 2C

TRATTAMENTO DEI DEFICIT DELL'EMOSTASI

In caso di deficit coagulativo, si **raccomanda** di attuare terapia sostitutiva del fattore carente. 1 A

Nella malattia di von Willebrand tipo 1, con livelli di FvW pari o superiori a 10 UI/dL, si **suggerisce** di utilizzare la DDAVP come farmaco di prima scelta 2B

Si **suggerisce** l'utilizzo dei concentrati di FvW/FVIII per i pazienti non responsivi alla DDAVP (tipo 1 grave, tipi 2 e tipo 3). 2B

Si **suggerisce**, come alternativa terapeutica ai concentrati di FvW/FVIII, l'uso di concentrati di FvW privi di FVIII come profilassi antiemorragica nella chirurgia elettiva. 2C

12/04/11

Piastrinopenie e piastrinopatie

Si **suggerisce** di portare la conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$ per interventi di chirurgia maggiore e manovre invasive quali rachicentesi, anestesia epidurale, biopsia epatica, endoscopia con biopsia, posizionamento di CVC.

2C+

2C

Si **suggerisce** di portare la conta piastrinica $> 100 \times 10^9/L$ per interventi in sedi critiche (occhio e SNC).

2C

Nei pazienti con CID acuta, in assenza di sanguinamento, si **suggerisce** di riservare la trasfusione profilattica di PLT ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongano per un'elevata probabilità di sanguinamento.

2C

Nel paziente chirurgico con sanguinamento in atto si **suggerisce** la trasfusione di PLT se la conta è $< 50 \times 10^9/L$.

2C

Nel paziente chirurgico con sanguinamento in atto si **suggerisce** di non ricorrere alla trasfusione di PLT se la conta è $> 100 \times 10^9/L$,

Piastrinopenie e piastrinopatie

Si suggerisce una soglia trasfusionale piastrinica pari a $75 \times 10^9/L$ nei pazienti con emorragia in atto e sottoposti a trasfusione massiva

2C

Per i pazienti con politraumi subiti in incidenti con elevata velocità, o con lesioni che interessano il SNC, si **suggerisce** l'adozione di una soglia trasfusionale piastrinica superiore a $75 \times 10^9/L$.

2C

2C

Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, si **suggerisce** di mantenere la conta piastrinica intorno alle $50 \times 10^9/L$.

2C

Nei deficit funzionali piastrinici, congeniti ed acquisiti, si **suggerisce** la trasfusione di concentrati piastrinici, indipendentemente dalla conta, per la profilassi di eventi emorragici nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento e che

12/04/11

VALUTAZIONE DELLA TERAPIA IN ATTO

Farmaci antiplastrinici

Si **raccomanda** di raccogliere l'anamnesi farmacologica, mirata ad escludere l'assunzione di farmaci antiaggreganti.

1C
+

Si **suggerisce** di sospendere gli antiaggreganti e i FANS (che hanno un effetto irreversibile e non hanno antidoti) alcuni giorni prima dell'intervento

2C

Anticoagulanti orali

Analogamente ai farmaci antiplastrinici, si **suggerisce** la sospensione della terapia anticoagulante orale almeno 4 giorni prima dell'intervento.

2C

Per interventi urgenti indifferibili si **raccomanda** di antagonizzare l'effetto degli anticoagulanti orali con concentrati di complesso protrombinico (terapia di 1a scelta) o, se indisponibili, con plasma fresco congelato, allo scopo di normalizzare i parametri della coagulazione.

1C
+

12/04/11

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

2C

Si **suggerisce** di basare la decisione di trasfondere CP non esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma anche sulla valutazione clinica del paziente, tenendo conto in particolare della presenza di febbre, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici.

2C

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha normale funzionalità piastrinici si **suggerisce** di non ricorrere alla trasfusione di CP se la conta è $> 100 \times 10^9/L$, salvo circostanze particolari.

2C

2C

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha sanguinamento in atto, si **suggerisce** la trasfusione di CP se la conta è $< 50 \times 10^9/L$.

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha una conta piastrinica compresa tra 50 e $100 \times 10^9/L$, si **suggerisce** di prendere in considerazione la trasfusione di CP in situazioni specifiche quali disfunzione piastrinica, elevato rischio emorragico, rischio sanguinamento in sedi critiche quali occhio e tessuto cerebrale.

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Nel caso di deficit funzionali piastrinica congeniti o acquisiti (es. farmaci antiaggreganti, *bypass* cardiopolmonare) si **suggerisce** di ricorrere a trasfusione di CP, indipendentemente dalla conta, in presenza di emorragia perioperatoria non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie.

Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia si **suggerisce** di mantenere la conta piastrinica intorno alle $50 \times 10^9/L$.

Nei pazienti con CID, in assenza di sanguinamento, si **suggerisce** di riservare la trasfusione profilattica di CP ai casi nei quali **la** piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongono per un'elevata probabilità di sanguinamento.

Quando la piastrinopenia è dovuta ad un'aumentata distruzione piastrinica (piastrinopenia epurativa-indotta, piastrinopenia autoimmune,

2C

12/04/11

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20.000/\mu\text{L}$),
1C+
senza emorragia in atto, si **raccomanda** un incremento dell'Htc intorno al 30% per ridurre il rischio emorragico.

Si **raccomanda** di controllare **la** conta piastrinica prima, dopo 1 ora e
1C+
dopo 20-24 ore dalla trasfusione di CP, calcolando il *corrected count increment*.

Si **raccomanda** la terapia con PFC per il trattamento dei deficit di singoli
1C+
fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per esempio, deficit di fattore V), quando PT o aPTT, espressi come *ratio*, siano $> 1,5$, in presenza di sanguinamento in atto.

Si **raccomanda la** terapia con PFC in presenza di deficit fattoriali multipli
1C+
acquisiti e sanguinamento in atto, quando PT o AP-FT, espressi come *ratio*, siano $> 1,5$.

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Nei pazienti sottoposti a trasfusione massiva, se PT e aPTT non possono
1C+
essere ottenuti in tempi ragionevoli, si **raccomanda** la terapia con PFC per arrestare il sanguinamento microvascolare da coagulopatia.

Si **raccomanda la** terapia con PFC in presenza di CID acuta e
1C+
sanguinamento in atto, quando PT o aPTT, espressi come *ratio*, siano 1,5, in associazione alla correzione della causa scatenante.

In presenza di sanguinamento microvascolare da coagulopatia, se PT
1C+
aPTT non sono ottenibili in tempi ragionevoli, si **raccomanda** comunque la trasfusione di PFC per arrestare il sanguinamento stesso.

12/04/11

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Si **raccomanda** una dose terapeutica iniziale di PFC pari a 10-15 ml—/kg
1C+
di peso corporeo.

Si **raccomanda** di monitorare la situazione clinica e i parametri
1C+
- laboratoristici, che possono giustificare la somministrazione
di dosi superiori (fino a 30 ml—/kg) di PFC.

Si raccomanda di non utilizzare il PFC per la correzione di deficit
1C+
congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da
emorragia,
né per la correzione di disturbi emostatici nelle epatopatie acute o croniche
non
scompenstate in senso emorragico.

CONCENTRATI PIASTRINICI

-**Da pool di buffy-coat:** sono ottenuti da un pool di 5 buffy-coat da singole unità di sangue intero fresco e devono contenere almeno $2,5 \times 10^{11}$ PLT risospese in soluzione conservanti.

-**Concentrati da aferesi:** sono ottenuti da singolo donatore sottoposto a plasmapiastrinaferesi e devono contenere 3×10^{11} PLT e devono contenere almeno $2,5 \times 10^{11}$ PLT risospese in soluzione conservanti

-**Dose terapeutica:** una terapia piastrinica con le caratteristiche suddette è in grado di arrestare

-**Conservazione:** tra i $22 \pm 2^\circ\text{C}$ in agitazione continua per un periodo di tempo non superiore a 5 giorni dal prelievo. **NON CONSERVARE IN FRIGORIFERO.**

-**Trasfusione:** deve essere eseguita immediatamente dopo all'arrivo dell'emocomponente in reparto e infusa velocemente

TRASFUSIONE PIASTRINICA RESA TRASFUSIONALE

- Il corrected count increment (CCI) medio dopo 1h dal supporto trasfusionale (1 aferesi piastrinica) è di circa $10000/\mu\text{l} \times \text{m}^2$.
- Il CCI viene calcolato da 10' a poche ore (generalmente 1h) dopo il supporto trasfusionale ed è influenzato dalla quantità di piastrine infuse e dalla s.c. del ricevente.
- Generalmente una aferesi terapeutica contiene 2.5×10^{11} piastrine, in grado di garantire, in un pz. di corporatura media, un CCI di $20000/\mu\text{l}$.

12/04/11

TRASFUSIONE PIASTRINICA

- **La durata del CCI dipende dall'origine della piastrinopenia (immune o non-immune), dalla quantità di piastrine trasfuse e dalla conta piastrinica successivamente ottenuta.**
- **Utile valutare l'incremento del n° piastrine dopo 1 e 24h dalla trasfusione (estrema variabilità di risposta), per meglio calcolare la dose e la frequenza della trasfusione.**

12/04/11

Relationship between platelet dose and clinical response in a patient with a 2-M2 body surface with a platelet count, 5000/ μ L, prior to transfusion.

D O S E

* Whole-blood-derived platelet concentrates

** Time to return to 5000/ μ L

X 10¹¹

Williams, sixth Edition

12/04/11

TRASFUSIONE PIASTRINICA

L'alloimmunizzazione, infezioni, antibiotici, antifungini, organomegalia e GVHD possono influenzare negativamente il CCI e la sua durata.

12/04/11

TRASFUSIONE PIASTRINICA IN CASO DI PIASTRINOPENIA DA COSPICUO SUPPORTO TRASFUSIONALE (GRC) O DA BY-PASS CARDIOPOLMONARE

- Rara la piastrinopenia severa ($PLT < 30000/\mu l$) e la sindrome emorragica.
- Trasfusione piastrinica indicata solo in caso di sindrome emorragica.

12/04/11

TRASFUSIONE PIASTRINICA IN PIASTRINOPENIA DA IPERSPLENISMO

- **Supporto trasfusionale indicato solo in caso di intervento chirurgico con $PLT < 50000/\mu l$.**
- **Utile eventuale associazione di Ig ad alte dosi (pre-trasfusione).**
- **Molto spesso scarsa resa trasfusionale**

12/04/11

Platelet transfusion triggers compiled from the literature. The proposed values, which can be used as guidelines in specific conditions or procedures, must be considered within the context of careful clinical evaluation of each individual patient

<i>CONDITI</i>	<i>TRIGG</i>	<i>μL</i>	<i>R</i>
Stable oncohematologic recipient	10.000		2
Lumbar puncture in stable pediatric leukemic patient	90.000		1
Preparin-induced thrombocytopenia	90.000		6
Bone marrow aspiration and biopsy	90.000		7
Colonintestinal endoscopy in cancer	20.000		1
Disseminated intravascular coagulation	40.000		8
Fiber-optic bronchoscopy in bone marrow transplant recipient	50.000		9
Neonatal alloimmune thrombocytopenia	50.000		9
Major surgery	90.000		4
Thrombocytopenia secondary to massive transfusion	90.000		1
Invasive procedures in cirrhosis	90.000		2
Cardiopulmonary bypass	50.000		3
Liver biopsy	50.000		4
Nonbleeding premature infant	100.000		5
Neurosurg	90.000		6
ery	000		5

Transfus Clin Biol
2002

12/04/11

TRASFUSIONE PIASTRINICA CASI PARTICOLARI

**10-20% refrattari al supporto trasfusionale da donatore random
(CCI < 7.5x10⁹/L dopo 1h e < 4.5x10⁹/L dopo 24h)**



**Tipizzazione HLA
piastrine**



Crossmatching

**Il supporto trasfusionale deve avvenire solo su indicazione clinica
(finalità terapeutica)**

12/04/11

TRASFUSIONE PIASTRINICA: EVENTI AVVERSI

- Reazione febbrile: da liberazione leucocitaria di citochine pro-infiammatorie (IL1, IL6, IL8, IFN, TNF) filtrazione leucociti; da liberazione di citochine di derivazione piastrinica tipo CD40L solubile, PF4, α TG piastrine lavate o deplasmate
- Reazione cutanea orticarioide
- Danno polmonare acuto (TRALI): edema polmonare da infusione di anticorpi anti granulociti, anti HLA o altro contenuti nel plasma (?)
- Contaminazione batterica
- Contaminazione virale (HCV, HBV, HIV, CMV.....)

TRASFUSIONE PIASTRINICA: EVENTI AVVERSI

- Azione immunomodulatoria: immunosoppressione?
- Aumentata morbilità e mortalità post-chirurgica?

Alvarez et al. Critical Care, 2001

Heal et al. Blood review, 2004

12/04/11