


Appropriatezza d'uso degli emocomponenti

Gianluca Riganello



- Scarse risorse
 - Costi
 - Terapia adeguata
 - Ricerca delle evidenze
- 

Alcuni emocomponenti sono

piu' spesso soggetti a

uso improprio.....



- Emazie leucodeplete

- Emazie lavate

- Emazie irradiate

- Piastrine irradiate

- Piastrine risospese in soluzioni additive

- Plasma

Percorso assistenziale

- Definizione delle priorità
- Costituzione gruppo di lavoro
- Ricerca e valutazione critica delle LG
- Analisi contesto locale, adattamento LG e costruzione PA
- Pianificazione dell'aggiornamento del PA
- Definizione delle strategie di diffusione del PA
- Definizione degli indicatori di processo e esito
- Verifica dell'impatto del PA tramite audit

Studi preliminari

opinioni di esperti

case report

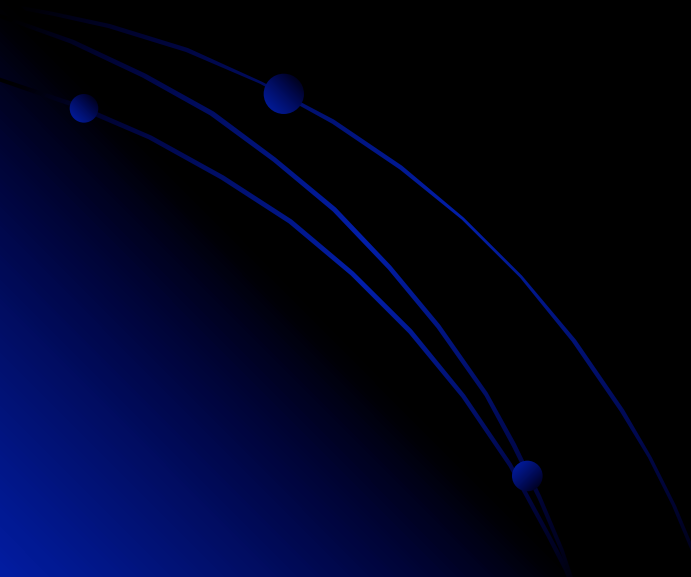
serie di casi

studi caso-controllo

studi di coorte

RCTs

SRs di RCTs



Livelli di evidenza

Ia revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati

Ib almeno uno studio clinico controllato e randomizzato

IIa almeno uno studio clinico controllato non randomizzato

IIb altri tipi di studi controllati di buona qualità

III studi non controllati di buona qualità

IV opinioni di esperti



Forza delle raccomandazioni

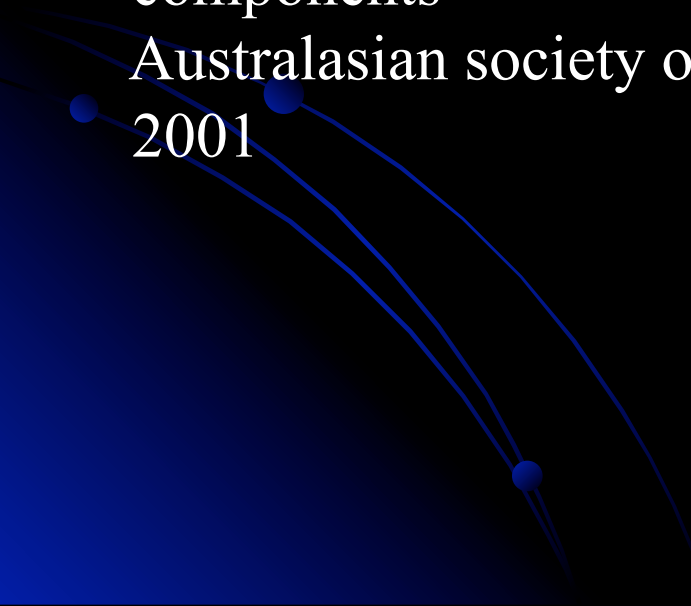
A basate su informazioni scientifiche di livello Ia o Ib

B basate su informazioni scientifiche di livello IIa IIb o III

C basate unicamente su opinioni di esperti



Trasfusione di emazie

- British committee for standards in Hematology
Blood transfusion task force guidelines for
the clinical use of red cell transfusion
2001
 - Clinical practice guidelines on the use of blood
components
Australasian society of blood transfusion inc
2001
- 

□ British committee for standards in hematology. Guidelines for policies on alternatives to allogenic blood transfusion
2006

□ Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies
American society of Anesthesiologists
2006

□ Iss :Atti del convegno nazionale sul buon uso del sangue
2003

□ Recommendation R95-15. Guide to preparation use and quality assurance of blood components. Council of Europe
14 Rev.
2008

□ SIMTI standard di medicina trasfusionale
2007

□ SIMTI raccomandazioni sul corretto utilizzo degli
emocomponenti e dei plasmaderivati
2008

□ Blood transfusion indications and administration
Finnish medical society duodecim
2006

□ Practice guidelines for blood transfusion:
a compilation from recent peer-reviewed literature.
American Red Cross
2002

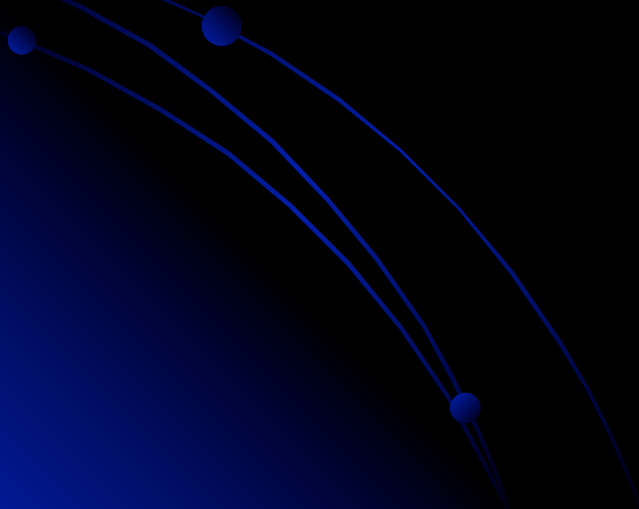
□ British committee for standard in hematology .Guidelines
on the management of massive blood loss
2006

□ Blood transfusion and the anaesthetist –red cells transfusion
Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland
2001

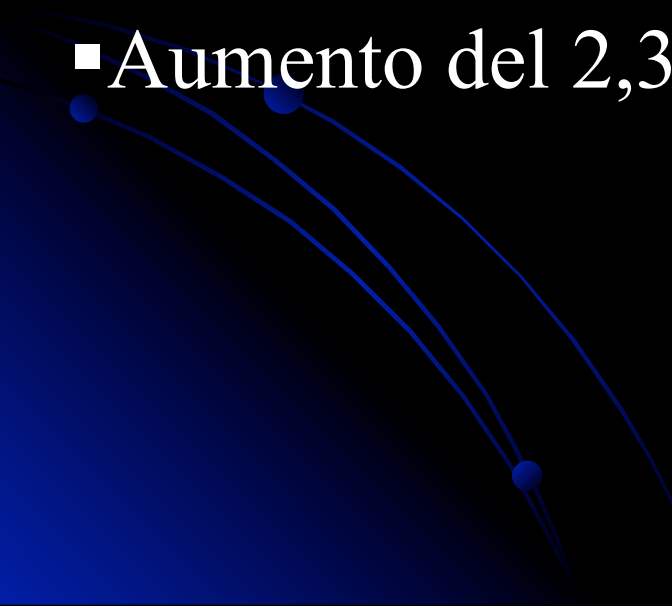
□ Blood transfusion and the anaesthetist-blood component therapy
Association of Anaesthetist of Great Britain and Ireland
2005

□ Better use in Northern Ireland.Guideline for blood transfusion
practice
2001

La trasfusione di concentrati eritrocitari è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti in presenza di bassa concentrazione di Hb e/o ridotta capacità ossiforetica quando i meccanismi di compenso fisiologici sono inefficienti.



Meccanismi di compenso dell'anemia

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

Fattori che alterano i meccanismi di compenso fisiologici dell'anemia

- Ridotto incremento dell'output cardiaco
Ipovolemia, coronaropatie, patologie valvolari, cardiopatia congestizia, farmaci inotropi negativi.
- Diminuita capacità di estrazione di ossigeno
ARDS, SIRS
- Alterato scambio gassoso
BPCO, ARDS
- Incremento del consumo di ossigeno
Febbre, dolore, stress, sepsi, SIRS, S. da iperventilazione

Parametri di valutazione dell'anemia

- Hb
- Ht
- Età
- Segni e sintomi di anemia
- Entità e rapidità della perdita ematica
- Funzionalità cardiaca
- Funzionalità polmonare
- Cardiopatia ischemica
- Terapie farmacologiche

*Classe
di emorragia*

*riduzione
volemia*

ml

*indicazione alla
trasfusione*

I < 15%

<750

non necessaria se
non preesiste anemia

II 15-30%

750-1500

non necessaria se non
preesiste anemia e/o
malattia cardiopolmonare

III 30-40%

1500-2000

probabilmente
necessaria

IV > 40%

> 2000

necessaria



Grading WHO per 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
- Sanguinamento vaginale minimo

Grado II (emorragie lievi)

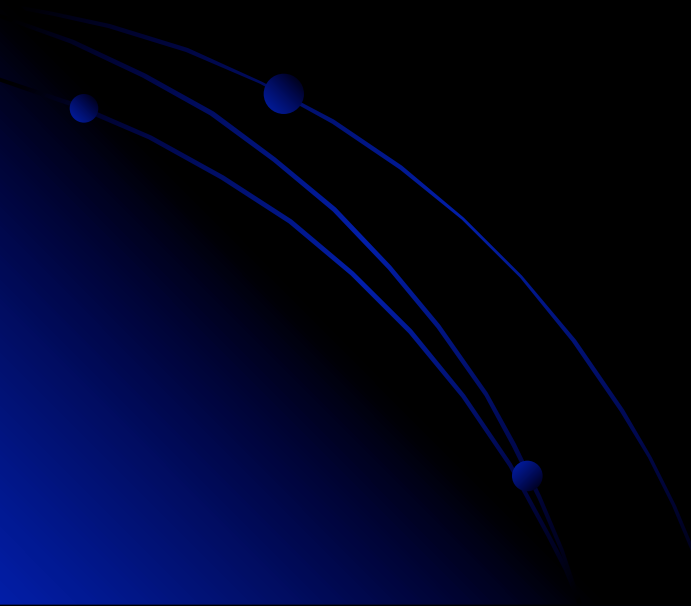
- Melena, ematemesi, emottisi, ematuria, ematochezia e sanguinamento vaginale anomalo che non richiedono supporto trasfusionale o aumento del supporto rispetto al fabbisogno abituale.
- Epistassi o sanguinamento orofaringeo > 1 ora
- Sangue occulto nelle feci (moderato o da 2+ in su)
- Emoglobinuria (moderata o da 2+ in su)

Grado III (emorragie maggiori)

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

Grado IV (emorragie maggiori invalidanti)

- Emorragia retinica con riduzione del visus
- Emorragia del SNC con segni e sintomi clinici
- Sanguinamento all' interno di organi vitali
- Emorragia massiva con compromissione emodinamica
- Emorragia fatale indipendente dalla sede



Anemia acuta

Hb < 6 g/ dl

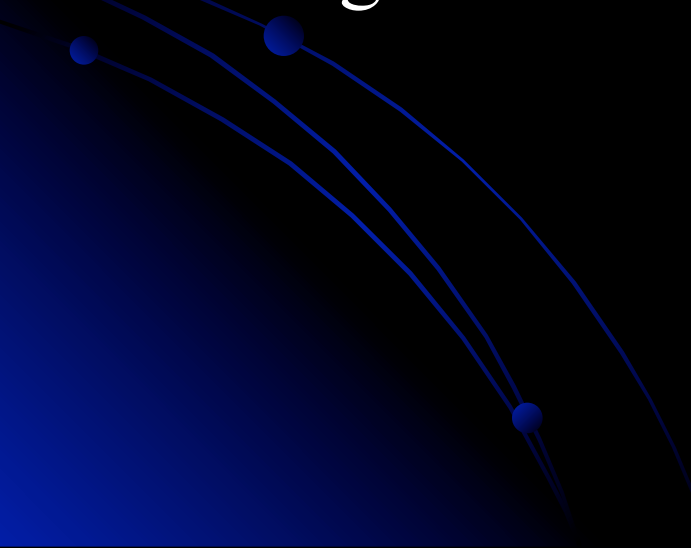
trasfusione fortemente indicata

Hb 6-10 g/dl

valutazione stato clinico

Hb > 10 g/dl

trasfusione quasi mai indicata



Anemia cronica

Hb < 8 g/dl

dopo valutazione dell' eziopatogenesi e eventuali alternative alla trasfusione

Hb 8-10 g/dl

trasfondere in presenza di marcata diminuzione dell' ossigenazione (anormale funzione cardio circolatoria e respiratoria)

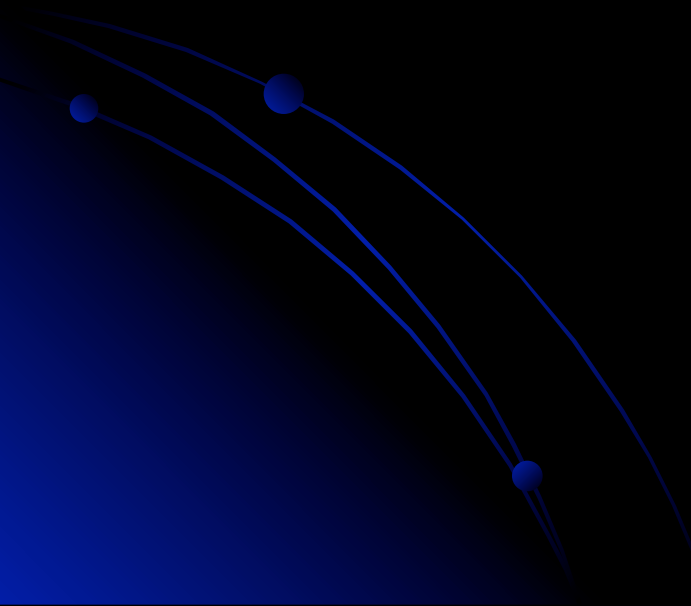
pazienti in chemioterapia-radioterapia
piastrinopenici

Hb 9-9,5 g/dl

talassemici

Effects of transfusion on mortality and morbidity

Liberal versus restrictive transfusion strategy



TRICC Transfusion Requirements in Critical Care
Hebert et al.1999- NJM

ABC Anaemia and Blood Transfusion in Critically Ill patients. Vincent et el.-JAMA 2002

CRIT Anaemia and Blood Transfusion in the Critically ill. Corwin et al.-Crit Care Med 2004

SOAP Sepsis Occurence in Acutely Ill Patients

PINT Premature Infants in Need of Transfusion
Kirpalani et al.-J Pediatr.2006

Mortality

Comparazione tra regime libero e restrittivo

TRICC

E' un vero studio randomizzato (livello Ib di evidenza)

838 pazienti in ICU dal Novembre 1994 al Novembre 1997

Studio canadese

Nessuna differenza di mortalità a 30 gg tra regime permissivo e restrittivo

Target Hb 10-12 g/dL vs 7-9 g/dL



ABC

Studio prospettico osservazionale su 3534 pazienti provenienti da 145 ICU dell' Europa dell' Ovest.

Elevata incidenza di Mortalità a 30 gg in pazienti trasfusi rispetto ai non trasfusi.

CRIT

Studio prospettico osservazionale su 4892 pazienti provenienti Da 248 ICU degli USA

Aumentata mortalità in relazione al numero di unità trasfuse

SOAP

Studio prospettico osservazionale su 3147 paz. in 198 ICU Europei.

La sopravvivenza a 30 gg è piu' elevata nei trasfusi

Morbidity

TRICC

Maggiore incidenza di infarto miocardico e edema polmonare
In pazienti assegnati a regime libero

ABC

Maggiore tempo di permanenza in ICU e maggiore incidenza
Di deficit d'organo secondo SOFA (sequential organ failure
score)

CRIT

Il numero di unità trasfuse e un nadir Hb < 9 g/dl si associano
a maggiore permanenza in ICU e a complicanze varie

Emazie leucodeplete

- British committee for standards in hematology
Blood transfusion task force. Guidelines on the
clinical use of leucocyte depleted blood components.
1998

- Evidence based raccomandations for the use
of wbc-reduced cellular blood components.
Ratko-Cummings- Obermann
• Transfusion 2001

- British committee for standards in hematology
Transfusion task force
Transfusion guidelines for neonates and older children
2004

- SIMTI -Società Italiana di Neonatologia-Gruppo di studio di Ematologia neonatale
Raccomandazioni per la terapia trasfusionale in neonatologia
2007

- What has leucodepletion given us:evidence for clinical trials?
Van de Watering
Vox sanguinis 2004

- Universal leukoreduction and acute transfusion reaction:putting the puzzle together
 - Transfusion 2004

- Clinical effects of reverting from leukoreduced to nonleukoreduced blood in cardiac surgery
Transfusion 2006

□ Prestorage universal wbc reduction for rbc units does not affect the
Incidence of the transfusion reaction

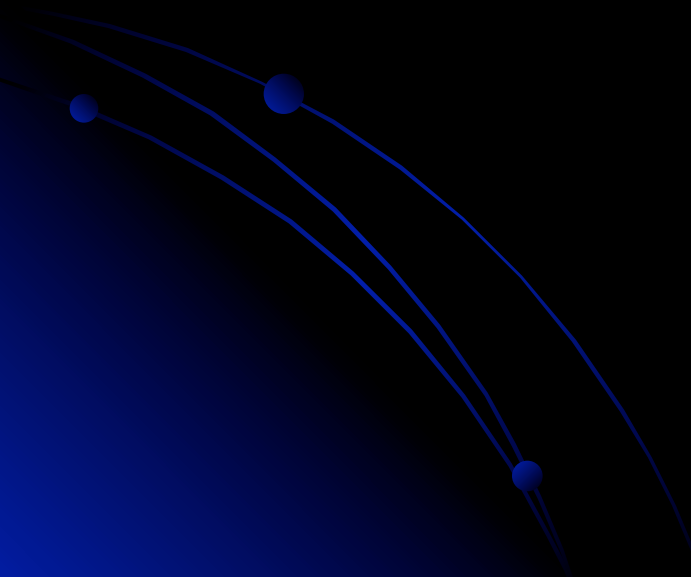
Uhlmann et al

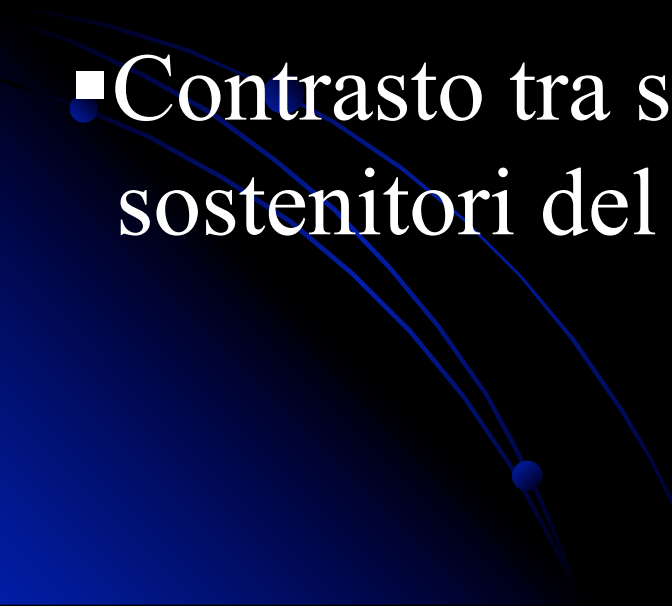
Transfusion 2001

□ La leucodeplezione globale

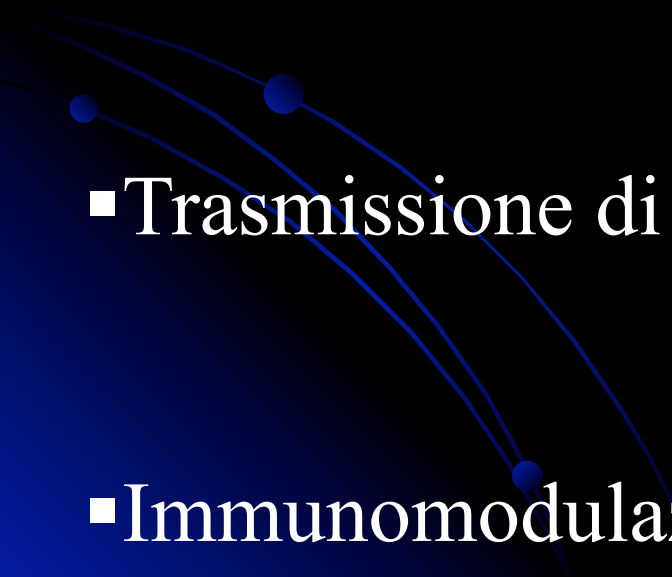
Reverberi 2006

Atti del XXXVII Congresso nazionale di studi di
medicina trasfusionale



- Scarse conoscenze sui meccanismi di immunomodulazione post trasfusionale
 - Passaggio improprio dalla dimostrazione di effetti positivi della LD alla applicazione generalizzata
 - Contrasto tra seguaci dell' EBM e sostenitori del principio di precauzione
- 

Effetti positivi attesi dalla leucodeplezione

- Reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche FNHT
 - Alloimmunizzazione
 - Trasmissione di agenti infettivi
 - Immunomodulazione
- 

FNHTR

In pazienti politrasfusi la frequenza di FNHTR è proporzionale alla quantità di leucociti trasfusi.

Non è un dato applicabile però alla totalità dei pazienti.

la riduzione delle FNHTR va da 0,33-0,37% a 0,18-0,19%.

Non cambia l'incidenza di reazioni allergiche

Transfusion 2004

Alloimmunizzazione

la LD non influenza la produzione di anticorpi antieritrocitari
Ma riduce notevolmente l'immunizzazione HLA
e la refrattarietà alla trasfusione di piastrine in pazienti
con LMA.


Dal 13% al 3-5%

Il beneficio riguarda un quota di pazienti selezionati
che ricevono già emocomponenti leucodepleti.

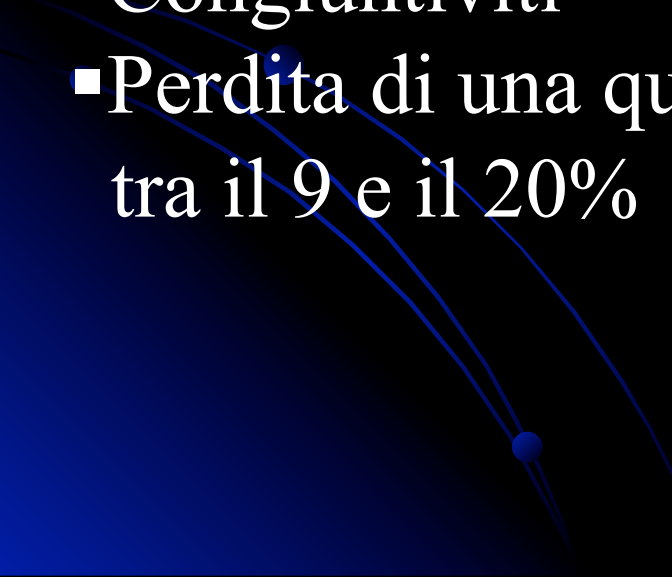
Trasmissione di agenti infettivi

- CMV
 - HTLV-I-II
 - EBV
 - HHV-8
 - ▪ Rickettsie
 - Protozoi
 - nvCJD
- 


Immunomodulazione

- Aumento di sopravvivenza di allotrapianto di rene
 - Recidiva di tumori
 - Infezioni post-operatorie
 - Mortalità a breve e lungo termine
 - Lunghezza del ricovero
 - Riattivazione di infezioni virali
- 

Effetti negativi attesi dalla leucodeplezione

- Reazioni anafilattoidi
 - Reazioni ipotensive
 - Dolori violenti
 - Congiuntiviti
 - Perdita di una quota dell' emocomponente tra il 9 e il 20%
- 

Indicazioni consolidate

- Prevenzione della reazione trasfusionale febbrile non emolitica indotta da anticorpi antileucocitari in
 - Pazienti ricorrenti FNHTR
 - Pazienti con necessità di supporto trasfusionale con di lunga durata
- 

□ 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

□ Riduzione del rischio di rigetto in candidati al trapianto di cellule staminali emopoietiche

□ Prevenzione della refrattarietà alla trasfusione piastrinica

□ Trasfusioni

- intrauterine
- In prematuri
- In neonati
- In pazienti pediatrici fino a 1 anno di età

Indicazioni possibili

□ Candidati a trapianto renale

(Prevenzione della immunizzazione HLA e riduzione del rischio di trasmissione del CMV)

Nessuna evidenza dell'impiego routinario in pazienti chirurgici per prevenire le infezioni post-operatorie o recidive neoplastiche.



Emazie lavate

- Pazienti con deficit di IgA

- Prevenzione di reazioni allergiche non sensibile agli antistaminici

- □ Reazioni febbrili post trasfusionali presenti anche con l'impiego di unità leucodeplete

Irradiazione degli emocomponenti

- ❑ British committee for standard in hematology blood transfusion
Guidelines on gamma irradiation of blood components for the
Prevention of transfusion associated graft-versus host disease.
Transf.Med
1996
- ❑ Guidelines for gamma irradiation of blood components.Revised 2003
Australian and New Zealand society of blood transfusion inc.
• Australian Red Cross blood service,New Zealand blood service.
- ❑ Transfusion associated graft versus host disease.
Mirtz:Transfusion therapy, clinical principle and practice.
AABB 2005

❑ Trasfusione intrauterina e successive trasfusioni in neonati con peso alla nascita ≤ 1500 g e/o età gestazionale ≤ 30 settimane

❑ Immunodeficit congeniti cellulari

❑ Trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I e II grado (cellule staminali escluse)



□ Trapianto allogenico (fino al termine della profilassi della GvHD o al raggiungimento di linfociti $> 1 \times 10^9/L$)

Tutti i pazienti candidati a TMO devono essere trasfusi con emazie depleucocitate, possibilmente omogruppo e omofenotipo

Tutti i pazienti sottoposti a TMO allogenico devono essere trasfusi con emocomponenti irradiati fin dal momento della Chemio/radioterapia di condizionamento.

Di solito tale indicazione va mantenuta per 6 mesi.

I pazienti trapiantati per *combined immunodeficiency disease*

o GvHD cronica devono ricevere emocomponenti irradiati

Anche fino a 2 anni.

❑ Donazione di midollo per trapianto allogenico (emocomponenti allogenici trasfusi al donatore prima e in corso di espianto)

❑ Autotrapianto di midollo o PBSC (nei 7 giorni prima della raccolta del midollo o PBSC e fino a 3 mesi dopo il trapianto o 6 mesi per pazienti sottoposti a irradiazione totale)

❑ Linfoma di Hodgkin e pazienti trattati con analoghi delle purine

❑ Pazienti sottoposti a chemioterapia

□ British committee for standards in Hematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant 2004

□ The evidence based use of FFP and Cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy.
Stanworth: National Blood Service University of Oxford (U.K)
2007

□ Clinical use of plasma and plasma fraction
Spence

• Best practice and research clinical hematology; 19:1-2006

□ Practical guidelines for the clinical use of plasma
Hellstem and Al.
Thrombosis research 107-2002

❑ Clinical practice guidelines: appropriate use of fresh frozen plasma and cryoprecipitate

Australian society of blood transfusion

2001

❑ Management of massive blood loss: a template guideline

Br.J.Anaesth.

2000

❑ Is FFP clinically effective? A systematic review of randomized Controlled trials

• Stanworth et Al. NBTS

BJH 2004

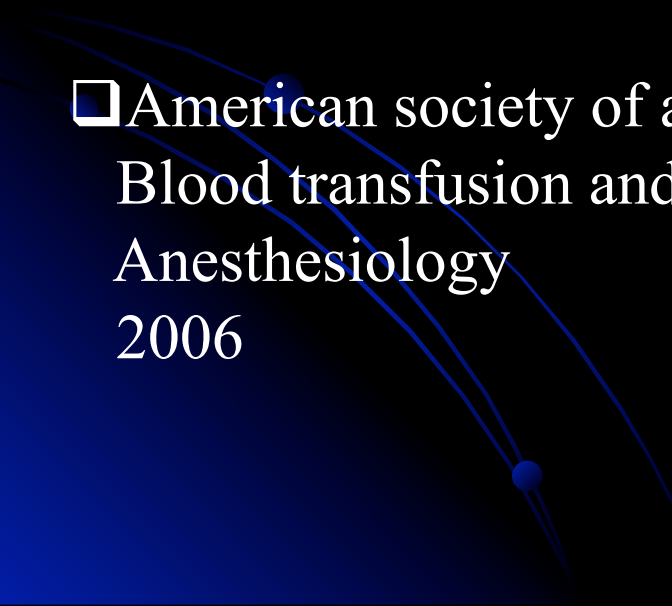
❑ The art of plasma transfusion therapy

Editorial

Transfusion vol 46-2006

- Improvement in fresh frozen plasma transfusion practice:
Results of an outcome audit
Kakkar et Al.
Transfusion medicine
2004

 - Coagulopathy and blood component transfusion in trauma
Spahn
Br J Anaesth
2005

 - American society of anesthesiologists.task force on perioperative
Blood transfusion and adjuvant therapies.practice guidelines.
Anesthesiology
2006
- 

□ Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic
Microvascular syndromes.

Thromb.res

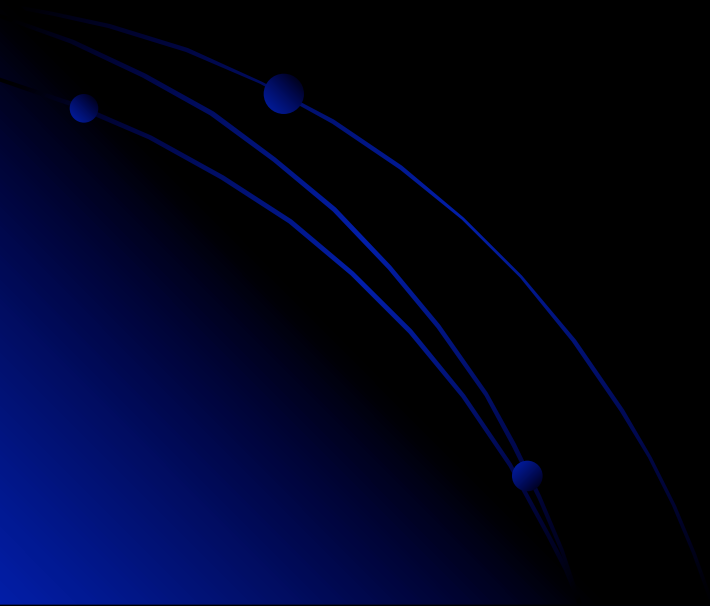
2002

□ Current understanding of CID

Levi

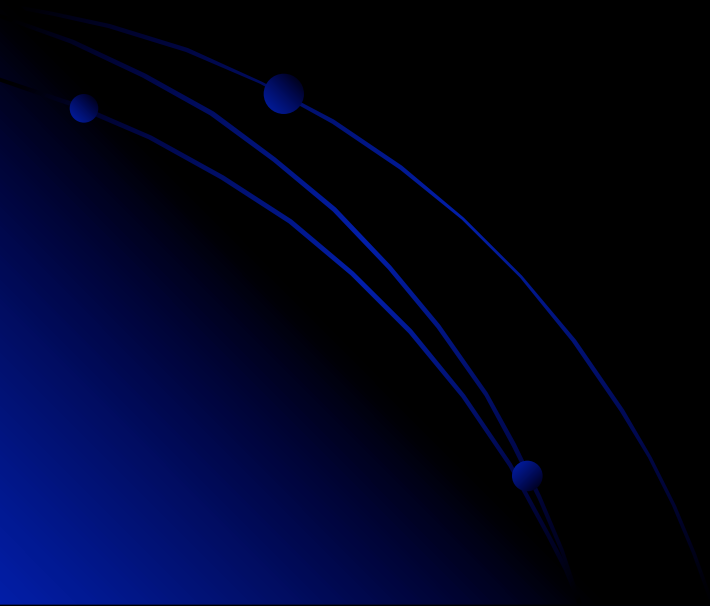
Br J Hematol

2004



Studi retrospettivi degli anni 90

Uso non corretto del PFC :60-85%



Consumo di PFC in Inghilterra

- 300.000 unità/anno (BJH 2004;126:139)
- Incremento nel 2003 vs 2002 = 5.9%

Consumo di PFC negli U.S.A

3.9 milioni di unità (Triulzi: Transfusion 2006)
+ 70% rispetto a 10 anni prima

Consumo di PFC in Italia

- 600.000 unità/anno (Rapporto ISS 2004)
- Incremento nel 2003 vs 2002 = 3,2%

Ultimi 15 anni

- Hamedullah (ASIA): J.Back Med. Ass. 2000; 50:253-6
- N.H.M.R.C. (AUSTRALIA) :Clinical Practice Guidelines
- Luck et Al. (CANADA) :Can. Med. Ass.J. 2002;166:1539-40
- Holland et Al. (U.S.A.) :Am.J.Clin.Pathol. 2006;126:133-9
- Willis et Al. (U.S.A.): Transfusion 2004;44:1674-75
- Stanworth et Al. (U.K.) :Brit.J.Hematology 2004;126:139-52
- Triulzi (U.S.A.): Transfusion 2006;46:1268-70
- Dzick (U.S.A.): J.Clinical Aferesis 2006;21:57-9
- O.Shaughness et Al.(U.K.): British J.Hematology 2004;126:11-28

Inappropriatezza 20-40%

O' Shaughness et Al.

Guidelines for the use of fresh-frozen
plasma

British J.Hematology 2004;126:11-28

Su 365547 unità di FFP

Uso inappropriato (1992): 34%

“

(2000): 15-20%



Risultati di un audit condotto sull' appropriatezza di trasfusioni con PFC.

Kakkar et Al. Transfusion medicine 2004

Periodo di osservazione :6 mesi

504 prescrizioni per 1761 unità di PFC: 304 (60%)

delle indicazioni inappropriate in relazione a BCSH 2004

Re-audit dopo campagna educativa:294 prescrizioni per 961 unità di PFC:riduzione del 26.6% delle richieste inappropriate.

- Ipoproteinemia (40%)
- Anemia (36.5%)
- Sanguinamento in assenza di deficit fattori coagulazione (10%)
- Ipovolemia (9%)

In Italia

Studio toscano per l'appropriatezza
dell' FFP trasfusione

Liumbruno, Grazzini, Soldini: Blood transfusion 2007

Totale richieste 16.000

Decremento uso del PFC

Da -8,92% (2003) a -1,97 (2005)

Decremento di inappropriatezza

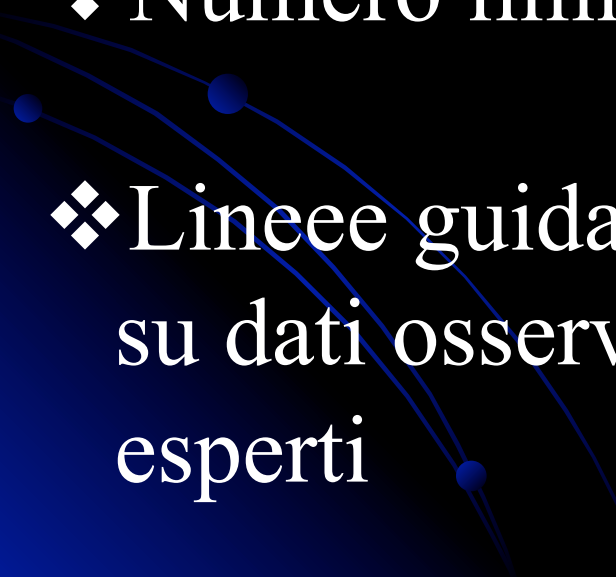
Dal 27% (2003) all 22,7% (2005)

Cause of inappropriate use	%
▪ Haemorrhage in surgical setting with PT-PTT not available	33.4
▪ Haemorrhage in non surgical setting with PT-PTT not available	14.9
▪ Haemorrhage with PT-PTT normal	12.4
▪ Prophylaxis against bleeding with PT-PTT normal or not carried out	12.3
▪ Prophylaxis against bleeding with PT-PTT altered	11.4
▪ Hypoalbuminemia and/or nutritional purposes	5.5
▪ Concomitance of more than one inappropriateness	
▪ Other causes	2.5
▪ Requests based on a predefined formula	2.4

	2002	2003	2004	2005
Litri	2461	2405	2254	2249
Unità	10571	10112	9587	9755



Consumo di PFC SIT Niguarda

- ❖ Scarsi studi randomizzati per lo studio delle singole indicazioni
 - ❖ Difficile attuazione di studi randomizzati su pazienti critici
 - ❖ Numero limitato di pazienti arruolati
 - ❖ Linee guida e raccomandazioni basate su dati osservazionali e sul consenso di esperti
- 

Deficit fattoriali congeniti della coagulazione per i quali non esiste prodotto specifico o deficit fattoriali multipli acquisiti in cui PT o aPTT espressi come ratio siano $> 1,5$ in presenza di emorragia.

O di grave rischio emorragico.



□ Epatopatie

Emorragie in atto o prevenzione dell' emorragie in caso di
Chirurgia o procedure invasive maggiori
Dose 10-20 ml/kg

□ Difetti ereditari della coagulazione

- Carenza congenita di fattore V
- ipofibrinogenemia

□ Iperdosaggio della TAO

Emorragie intracraniche o emorragie gravi o in preparazione di intervento chirurgico indifferibile

se non disponibile complesso protrombinico

Che costituisce sempre il trattamento di prima scelta.

□ CID

Emorragie gravi in atto e sempre in concomitanza al trattamento della causa scatenante.

□ Trattamento aferetico delle microangiopatie trombotiche

- PTT
- SEU
- HELLP

➤ Pex con 40 ml/kg di PFC terapia di prima scelta in PTT.

- Mortalità: > 90% prima di uso di PFC
37% con PFC
22% PEX

❑ Correzione dell' emorragia in pazienti sottoposti a trasfusione massiva. se PT e PTT non possono essere ottenuti in tempi brevi o se l' emorragia deriva da traumatismo cranico o sito non aggredibile chirurgicamente.

❑ Malattia emorragica del neonato

❑ Ricostituzione di sangue intero per E.T.

❑ Angioedema ereditario