

**RACCOMANDAZIONI  
PER IL BUON USO DEL SANGUE  
E DEI PLASMADERIVATI**



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA**

**Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale  
Area Metropolitana Bologna**

Redazione

Comitato Ospedaliero per il Buon Uso del Sangue

Azienda USL di Bologna, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi

Istituto Ortopedico Rizzoli

Azienda USL di Imola

Approvazione

Dr. **Claudio Velati**

Direttore Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Area Metropolitana di Bologna

# INDICE

I globuli rossi	pag. 6
Il plasma fresco congelato	pag. 9
Le piastrine	pag. 11
Raccomandazioni per le procedure di plasmaferesi terapeutica	pag. 21
Raccomandazioni per l'uso dei plasmaderivati	pag. 27
Uso clinico di albumina umana	pag. 28
Uso clinico delle immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa	pag. 36
I concentrati di complesso protrombinico	pag. 42



# P PRESENTAZIONE

Questo manuale contiene sintetiche informazioni scientifiche e indicazioni terapeutiche finalizzate a garantire la migliore terapia trasfusionale per i malati che ne abbiano bisogno nelle Aziende sanitarie presenti nell'Area Metropolitana di Bologna.

Questo documento è stato proposto nei Comitati Ospedalieri per il Buon Uso del Sangue di tutte le Aziende della Area Vasta Emilia Centrale, è stato valutato e approvato degli specialisti delle diverse discipline che ad essi partecipano: è infatti necessario che si giunga, attraverso il confronto e la discussione, a percorsi terapeutici e procedurali aggiornati e condivisi in materia di Medicina Trasfusionale.

È anche da precisare che gli argomenti vengono presentati in maniera sintetica lasciando ad altre sedi i necessari approfondimenti.

Allo stesso tempo è necessario sottolineare che ogni documento che contenga raccomandazioni in campo medico necessita di periodiche revisioni basate sulle esperienze derivate dalla loro applicazione e sulle nuove evidenze scientifiche.

I Comitati Ospedalieri per il Buon Uso del Sangue hanno ritenuto opportuno promuovere la pubblicazione di questo manuale, che viene diffuso fra tutti coloro che hanno la responsabilità della prescrizione della terapia trasfusionale e dell'assistenza ai pazienti trasfusi, nella convinzione che il miglioramento della pratica medica non possa prescindere da una corretta informazione e che il metodo collegiale utilizzato abbia prodotto indicazioni di valenza sovra-aziendale la cui applicazione costituisce una migliore garanzia per la sicurezza della trasfusione.

**Claudio Velati**

Direttore

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale  
Area Metropolitana di Bologna

# I GLOBULI ROSSI

## Sono indicati

- per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti

Il valore soglia di emoglobina che giustifica la trasfusione di globuli rossi nel paziente chirurgico adulto è circa 7-8 g/dL.

Fanno eccezione i casi con patologie che comportano marcata diminuzione dell'ossigenazione tissutale: in tali casi la soglia può essere innalzata fino a 9-10 g/dL, a seconda delle condizioni cliniche del paziente. Non esiste indicazione alla trasfusione quando l'emoglobina è superiore a 10 g/dL.

Le linee guida raccomandano un regime restrittivo (Hb 7-8 g/dl) in tutti i pazienti ricoverati emodinamicamente stabili, anche in presenza di precedenti cardiovascolari.

In caso di anemia cronica la soglia è generalmente più bassa, fatti salvi i protocolli di regime trasfusionale della talassemia.

In caso di emorragia acuta, in relazione all'entità e alla durata dell'evento, la perdita dei globuli rossi circolanti è molto meno importante dell'improvvisa riduzione della volemia totale, che deve essere corretta con l'infusione di liquidi, posticipando la trasfusione di globuli rossi concentrati alla correzione dell'ipovolemia, in base ai valori dell'emoglobina e alle condizioni cliniche del paziente.

Nel neonato la soglia è più elevata (10 g/dL) ed ancora più alta (13 g/dL) nelle prime 24 ore di vita o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria.

## Non sono indicati

- per espandere il volume ematico
- a scopo ricostituente

I **globuli rossi** prodotti presso il SIMT AMBO sono:

**Concentrato eritrocitario leucodepleto e risospeso in soluzione additiva (SAG-Mannitolo)**

Sono ottenute da sangue intero centrifugato, dopo rimozione del plasma e del buffy-coat, filtrate prima della loro conservazione mediante filtro in linea e successivamente risospese in una soluzione additiva composta da soluzione

fisiologica, adenina, glucosio e mannitolo, che consente di ridurre al minimo la quantità di plasma residua e di conservare i globuli rossi fino a 42 giorni. La leucodeplezione mediante filtrazione subito dopo il prelievo consente di ottenere globuli rossi sostanzialmente privi di globuli bianchi e di piastrine. Il contenuto di leucociti deve essere inferiore a  $1 \times 10^6$  per unità che si ritiene una dose non capace di indurre immunizzazione anti-HLA.

La leucodeplezione mediante filtrazione subito dopo il prelievo consente inoltre di ridurre:

- a. le reazioni indesiderate dovute alla presenza di leucociti (le reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche, la trasmissione di CMV, l'immunizzazione primaria contro antigeni leucocitari causa della refrattarietà alla trasfusione piastrinica)
- b. le reazioni indesiderate, per lo più febbrili, dovute alla liberazione da parte dei leucociti, durante i primi giorni della conservazione, di citochine che non possono essere eliminate con la filtrazione al letto del malato.

Le caratteristiche delle unità prodotte presso il SIMT AMBO sono le seguenti:

<b>Standard di prodotto (valore medio)</b>	<b>Valori normativi di riferimento</b>
Volume 280 ml	
Htc 63%	
Contenuto Hb 57g	>40g
Contenuto residuo leucociti $0.09 \times 10^6$ per unità	< $1 \times 10^6$ per unità

### **Concentrato eritrocitario leucodepleto da aferesi**

Ha le medesime caratteristiche del precedente, ma viene prodotto con procedure da aferesi insieme con un altro emocomponente (plasma/piastrine).

### **Concentrato eritrocitario leucodepleto lavato**

Sono concentrati eritrocitari dai quali il plasma viene allontanato mediante lavaggio con soluzione fisiologica: con questa procedura viene rimosso oltre il 97% delle proteine plasmatiche.

Sono indicate per prevenire le reazioni allergiche da costituenti plasmatici. La produzione di emazie lavate viene programmata per casi selezionati (per esempio pazienti con deficit di IgA).

### **Concentrato eritrocitario leucodepleto irradiato**

L'irradiazione del concentrato eritrocitario con una dose di raggi compresa tra 25 e 50 Gray, consente di inattivare i linfociti presenti.

I linfociti vitali contenuti in un emocomponente possono causare una grave forma di Graft versus Host Disease associata alla trasfusione (TA-GvHD) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche e meno frequentemente in soggetti gravemente immunodepressi.

La necessità di irradiare i concentrati eritrocitari è fortemente diminuita dalla filtrazione, ma il trattamento viene comunque previsto in protocolli per pazienti che hanno ricevuto un trapianto.

La produzione di emazie irradiate viene programmata per casi selezionati.

### **Dose e somministrazione**

La dose media deve essere calcolata tenendo presente che:

- a. nei pazienti adulti una unità di emazie concentrate incrementa, in media, il valore dell'emoglobina di 1 g/dL e l'ematocrito del 3%;
- b. nei pazienti pediatrici 5 ml/Kg di emazie concentrate aumentano l'emoglobina di circa 1 g/dL;
- c. l'emivita media delle emazie trasfuse è di circa 58 giorni.

### **Controllo dell'efficacia**

La valutazione ottimale dell'efficacia trasfusionale può essere effettuata controllando i valori di emoglobina e/o ematocrito post-trasfusionali a 24 ore.

In condizioni di stabilità emodinamica è già indicativo un controllo dopo 1 ora dalla fine della trasfusione.



# IL PLASMA FRESCO CONGELATO

## È indicato

- nella fase acuta della coagulazione intravascolare disseminata (DIC), in presenza di diatesi emorragica. In assenza di emorragia l'impiego del plasma non è indicato. Non esiste evidenza che l'uso profilattico possa prevenire la DIC o ridurre il fabbisogno trasfusionale.
- nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica (P.T.T.) come liquido sostitutivo nelle procedure di plasma-exchange e/o per infusione endovenosa.
- nei deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione, in presenza di emorragia, quando non siano disponibili i concentrati dei singoli fattori, con PT e/o aPTT ratio > 1.5.
- nel sanguinamento microvascolare in corso di trasfusione massiva.
- nei deficit coagulativi in caso di emorragia e per la prevenzione del sanguinamento in caso di intervento o manovra invasiva-chirurgica ad altro rischio di sanguinamento.

## Non è indicato

- per espandere il volume plasmatico.
- come apporto di sostanze nutritive.
- nei deficit congeniti o acquisiti dei fattori della coagulazione in assenza di emorragia.
- a scopo profilattico in caso di trasfusione massiva o negli interventi in circolazione extracorporea.
- nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia.

Il plasma fresco congelato prodotto e disponibile presso il SIMT AMBO è rappresentato da:

### **Plasma Fresco Congelato da aferesi**

Si ottiene da un singolo donatore, il volume di ogni unità è di almeno 600 ml (oltre a circa 80 ml di anticoagulante).

Presso il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dell'Area Metropolitana di Bologna viene destinato all'uso clinico il plasma fresco

congelato da aferesi prelevato da donatori di genere maschile, per ridurre una delle più gravi reazioni indesiderate della trasfusione di plasma che è costituita dalla insufficienza polmonare acuta post-trasfusionale (TRALI) indotta da anticorpi anti-leucocitari più facilmente presenti nelle donne.

La destinazione all'uso clinico di plasma da aferesi è motivato dal fatto che, per una stessa dose terapeutica, è necessario un minor numero di donatori e dal fatto che subisce un minor numero di manipolazioni in fase di lavorazione e, quindi, il contenuto in fattori labili della coagulazione è maggiore.

### **Plasma Fresco Congelato da separazione**

Si ottiene dalla lavorazione del sangue intero e dalla sua separazione in emocomponenti, il volume di ogni unità è in media di 260 ml e, salvo casi eccezionali, viene interamente avviato alla lavorazione industriale per la produzione di farmaci plasmaderivati.

### **Dose e somministrazione**

Sebbene la dose di Plasma Fresco Congelato da somministrare dipenda dalla situazione clinica, il dosaggio standard può essere compreso tra 10 e 15 ml/Kg.

### **Controllo dell'efficacia**

Documentare i valori di PT, PTT e Fibrinogeno pre-trasfusionali e 4 ore dopo l'infusione.

# LE PIASTRINE

## Sono indicate

- Nel trattamento di pazienti con emorragie clinicamente significative e severa piastrinopenia.

Per i pazienti medici, affetti da malattie onco-ematologiche, in condizioni stabili e senza complicanze emorragiche, il valore soglia raccomandato è 10.000 /mL. La trasfusione piastrinica ad un livello soglia più elevato, generalmente definito a 20.000 /mL, è indicata nei pazienti con segni di emorragia in atto o con fattori detrimentalmente (febbre elevata, infezione, conteggio piastrinico rapidamente decrescente, sepsi...), in corso di trattamento chemioterapico, in presenza di anomalie della coagulazione, in pazienti che devono essere sottoposti a procedure invasive.

Per i pazienti chirurgici il valore soglia raccomandato è intorno alle 50.000/mL; livelli più elevati (50.000-100.000 /mL) sono richiesti solo in particolari condizioni (neurochirurgia, campi operatori altamente vascolarizzati, procedure a cielo coperto, anestesia subaracnoidea e peridurale).

Il ruolo svolto dalle piastrine nel processo emostatico non è correlato solamente al loro numero, ma anche alla loro funzionalità.

In particolare, nei casi di impiego di farmaci antiaggreganti, quali l'acido acetilsalicilico o la ticlopidina, deve essere considerato che alla sospensione del farmaco non si ha il recupero immediato della funzionalità piastrinica, in quanto l'inibizione della funzione aggregante indotta dal farmaco è irreversibile e il suo ripristino può avvenire solo con le piastrine di nuova produzione. L'effetto antiaggregante perciò persiste nel sangue, sia pure decadendo progressivamente, in relazione al normale turn-over delle piastrine (7-8 giorni).

## Non sono indicate

- nei pazienti con porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica, coagulazione intravascolare disseminata, piastrinopenia indotta da eparina, per il rischio di precipitare un evento trombotico.
- nella coagulazione intravascolare disseminata (DIC) l'eventuale utilizzo di concentrati piastrinici non è mai di prima scelta; può essere considerato solo in relazione alla gravità delle condizioni cliniche del paziente, dopo aver intrapreso altri provvedimenti terapeutici.

- nelle piastrinopenie da eccessiva distruzione periferica, come la piastrinopenia autoimmune o farmaco-indotta, dove solo raramente si rende necessaria la trasfusione piastrinica, in caso di emorragia che minaccia la vita.
- nella trasfusione massiva a scopo profilattico.
- come profilassi se il conteggio piastrinico è superiore ai valori soglia indicati e il paziente è in condizioni stabili e senza complicazioni.

I concentrati piastrinici prodotti e disponibili presso il SIMT AMBO sono:

### **Concentrato piastrinico da pool di buffy-coat (BC)**

Si ottiene per separazione da cinque unità di sangue intero.

I buffy-coat (piastrine e leucociti) ottenuti vengono assemblati e risospesi in soluzione additiva (T-Sol); dopo centrifugazione si procede al trasferimento delle piastrine nella sacca definitiva, previa filtrazione in linea, per la rimozione dei leucociti.

Il numero di piastrine contenuto in un pool corrisponde ad una dose terapeutica e deve essere di almeno  $2.0 \times 10^{11}$  secondo quanto previsto dalla normativa vigente. I concentrati piastrinici da pool di buffy-coat prodotti presso il Polo Trasfusionale di lavorazione e qualificazione biologica di Bologna hanno un contenuto medio pari a  $3.2 \times 10^{11}$ .

Sono sempre disponibili presso il Servizio Trasfusionale per fronteggiare necessità urgenti o la terapia trasfusionale routinaria.

### **Concentrato piastrinico da aferesi multicomponent**

Si ottiene da singolo donatore, mediante procedura di aferesi.

Le piastrine vengono risospese in soluzione additiva (T-Sol), per ridurre le reazioni indesiderate alla trasfusione di plasma.

La procedura di aferesi consente di predisporre un concentrato piastrinico leucodepleto (n. di leucociti residui  $< 1 \times 10^6$ ).

Il numero di piastrine contenute in un'unità di piastrine da aferesi multicomponent deve essere di almeno  $2.0 \times 10^{11}$ , secondo quanto previsto dalla normativa vigente. I concentrati piastrinici da aferesi prodotti presso il Polo Trasfusionale di lavorazione e qualificazione biologica di Bologna hanno un contenuto medio pari a  $2.7 \times 10^{11}$ .

La produzione dei concentrati da aferesi viene programmata per casi selezionati (pazienti ematologici, pazienti refrattari alla trasfusione ordinaria).

### Concentrati piastrinici irradiati

L'irradiazione del concentrato piastrinico con una dose di radiazioni compresa tra 25 e 50 Gray, consente di inattivare i linfociti presenti.

I linfociti vitali contenuti in un emocomponente possono causare una grave forma di Graft versus Host Disease associata alla trasfusione (TA-GvHD) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche e meno frequentemente in soggetti gravemente immunodepressi.

La necessità di irradiare i concentrati piastrinici è fortemente diminuita dalla filtrazione, ma il trattamento viene comunque previsto in protocolli per pazienti che hanno ricevuto un trapianto. La produzione di concentrati piastrinici irradiati viene programmata per casi selezionati.

### Dose e somministrazione

1. Per i pazienti adulti si somministra solitamente 1 concentrato piastrinico da pool di buffy-coat oppure 1 concentrato da aferesi.
2. Per i pazienti in età pediatrica si trasfondono solitamente  $0,5-0,7 \times 10^{11}$  piastrine da aferesi per ogni 10 Kg di peso corporeo.

La dose di piastrine da trasfondere può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

$$\text{Dose piastrinica da trasfondere (x10}^{11}\text{)} = \text{PI x BV x 1,5 / 100}$$

PI = incremento piastrinico desiderato ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )

BV = volume ematico del paziente (litri) (circa 80 ml/Kg peso corporeo)

1,5 = fattore di correzione (per il sequestro splenico).

### Controllo dell'efficacia

Si valuta effettuando un conteggio piastrinico a **1 ora e a 24 ore** dalla trasfusione. L'efficacia della trasfusione piastrinica si può valutare attraverso il calcolo dell'incremento del conteggio piastrinico ottenuto dopo la trasfusione, corretto per la dose di piastrine somministrate e per la superficie corporea del paziente (Corrected Count Increment CCI). La formula per calcolare l'incremento corretto del conteggio piastrinico è la seguente:

$$\text{CCI} = \text{PI x BSA / PD}$$

PI = incremento piastrinico (conteggio PLT post-trasfusione – conteggio PLT pre-trasfusione)

BSA = superficie corporea del paziente in metri quadrati

PD = dose di piastrine somministrate.

Si ritiene efficace una trasfusione che dia un CCI > 7500/ $\mu$ l dopo 1 ora dal termine della trasfusione e di 4500/ $\mu$ l dopo 24 ore.

### **Refrattarietà alla trasfusione piastrinica**

Un paziente si definisce refrattario quando non presenta recuperi soddisfacenti di piastrine dopo ripetute trasfusioni.

Le cause di refrattarietà possono essere non immunologiche (ad esempio sepsi, febbre, splenomegalia, farmaci, DIC) oppure immunologiche e tra queste ultime la più importante è l'alloimmunizzazione contro gli antigeni HLA.

Quando il paziente è refrattario e sono state escluse le cause non immunologiche, occorre effettuare una ricerca degli anticorpi anti-HLA e, se questi sono negativi, quella degli anticorpi piastrinospecifici (anti-HPA). Nel caso in cui si siano identificati uno o più anticorpi, il paziente va trasfuso con piastrine compatibili per antigeni HLA e/o piastrinospecifici.

## I globuli rossi

Sono indicati

- per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti

Il valore soglia di emoglobina che giustifica la trasfusione di globuli rossi nel paziente chirurgico adulto è circa 7-8 g/dL

La soglia può essere innalzata fino a 9-10 g/dL, nei pazienti con marcata diminuzione dell'ossigenazione tissutale

Nel neonato la soglia è più elevata (10 g/dL)

**Non** sono indicati

- per espandere il volume ematico
- a scopo ricostituente

## Il plasma fresco congelato

È indicato

- nella fase acuta della coagulazione intravascolare disseminata, in presenza di diatesi emorragica
- nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica
- nei deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione, in presenza di emorragia, quando non siano disponibili i concentrati dei singoli fattori
- nel sanguinamento microvascolare in corso di trasfusione massiva

**Non** è indicato

- per espandere il volume plasmatico
- come apporto di sostanze nutritive
- nei deficit congeniti o acquisiti dei fattori della coagulazione in assenza di emorragia
- a scopo profilattico in caso di trasfusione massiva o negli interventi in circolazione extracorporea
- nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia

## I concentrati piastrinici

Sono indicati

### **Nel trattamento di pazienti con emorragie clinicamente significative e severa piastrinopenia**

- per i pazienti medici in condizioni stabili e senza complicanze emorragiche, il valore soglia raccomandato è **10.000 /mL**
- il valore soglia viene definito a **20.000 /mL**, in caso di emorragia in atto o in presenza di fattori detrimental
- per i pazienti chirurgici il valore soglia raccomandato è intorno a **50.000 /mL**. Livelli più elevati (**50.000-100.000/mL**) sono richiesti solo in particolari condizioni

**Non** sono indicati

- nei pazienti con porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica, coagulazione intravascolare disseminata, piastrinopenia indotta da eparina
- nelle piastrinopenie da eccessiva distruzione periferica, come la piastrinopenia autoimmune o farmaco-indotta
- nella trasfusione massiva a scopo profilattico
- come profilassi se il conteggio piastrinico è superiore ai valori soglia indicati e il paziente è in condizioni stabili e senza complicazioni



## DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

1. Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale: Il Buon Uso del Sangue. Ministero della Sanità, 1993
2. Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Edizioni SIMTI. I edizione Settembre 2008.
3. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group. *Blood Transfus.* 2009 Apr;7(2):132-50
4. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. *Blood Transfus.* 2011
5. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illloh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 3;157(1):49-58
6. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;4
7. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. *Am J Med.* 2014 Feb;127(2):124-131
8. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, Rafanelli D, Antonioli P, Lisanti M, Andreani L, Basso L, Velati C, Grazzini G, Liumbruno GM. *Blood Transfus* 2016; 14: 23-65
9. Decreto legislativo 2 novembre 2015 Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. G.U. 28/12/2015

## Le indicazioni alla donazione di sangue autologo (predeposito)

Il predeposito è stato negli anni 80 la procedura di autotrasfusione più diffusa, conosciuta e raccomandata nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia elettiva programmata. Il razionale di questo approccio era sostanzialmente basato sulla considerazione del rischio di trasmissione di infezioni con la trasfusione di sangue, emocomponenti e plasma derivati da donatore omologo che avevano caratterizzati i decenni precedenti e, in particolare, la trasmissione della infezione da HIV nei pazienti emofiliaci da fattore VIII plasmaderivato inquinato negli anni '80, specie in Francia.

Negli anni 2000 si è assistito ad un notevole ridimensionamento del suo utilizzo fino alla stesura di nuove raccomandazioni professionali che non lo propongono più e ne limitano l'uso a casi eccezionali.

Le cause di questo cambio radicale di orientamento sono le seguenti:

- I criteri di selezione dei donatori e i test molecolari introdotti nello screening hanno drasticamente ridotto il rischio di trasmissione di malattie infettive con la trasfusione: il rischio residuo oggi calcolato di trasmettere una infezione con la trasfusione varia da 1 su 1 milione a 1 su 20 milioni di unità trasfuse;
- Permane su livelli molto più elevati (1 su 30 - 50.000) il rischio di errore di identificazione del paziente e della unità da trasfondere, comprese le unità autologhe;
- Il miglioramento della qualità degli emocomponenti derivati da donazione omologa: sono oggi disponibili unità di globuli rossi privati, attraverso la filtrazione pre-storage, delle altre componenti cellulari (globuli bianchi e piastrine) che sono responsabili di reazioni trasfusionali importanti; è infatti documentata la maggiore frequenza di reazioni trasfusionali in pazienti trasfusi con unità autologhe rispetto a quelli trasfusi con unità omologhe;

D'altra parte deve essere considerato che:

- La preparazione di predepositi costringe il paziente a peregrinazioni faticose presso i Servizi Trasfusionali nella fase pre-intervento e a trasporti del sangue da parte dei pazienti stessi, quando lontani dall'ospedale presso il quale saranno operati, in condizioni di conservazione spesso molto precarie;

- In considerazione della età dei pazienti le unità non raggiungono spesso il volume di 450 ml, previsto per le unità da donatore: ciò equivale ad una conseguente minore dose terapeutica;
- La conservazione delle unità autologhe con tutte le componenti cellulari comporta la liberazione all'interno dell'unità di citochine e fattori di crescita responsabili di reazioni indesiderate;
- Il miglioramento delle tecniche chirurgiche comporta spesso la inutilità della trasfusione di per sé: in effetti, nelle varie casistiche, si assiste alla eliminazione dal 40 al 60% delle unità predepositate;
- Infine, la presenza di unità autologhe induce spesso terapie trasfusionali inappropriate (è sangue del paziente, restituiamolo) che espongono invece il paziente a tutti i rischi correlati alla trasfusione.
- Le linee guida internazionali così come gli Standard SIMTI di Medicina Trasfusionale non lo raccomandano "eccetto che in circostanze cliniche eccezionali" e suggeriscono, ove appropriato, il ricorso a tecniche di recupero del sangue nel peri-operatorio. Le indicazioni per inserire un paziente in un programma di predeposito sono limitate a:
  - a. pazienti con gruppi rari che rendono difficile ottenere sangue allogenico
  - b. pazienti con alloimmunizzazioni multiple
  - c. pazienti che rifiutino il consenso alla donazione allogenica (motivi religiosi)

## DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

1. Recommendation Rec (2002) 11 of the Committee of Ministers to member states on the hospital's and clinician's role in the optimal use of blood and blood products. (Adopted by the Committee of Ministers on 10 October 2002 at the 811th meeting of the Ministers' Deputies).
2. British Committee of Standards in Haematology, Transfusion Task Force, Boulton FE, James V. Guidelines on alternatives to allogeneic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion. *Transfus Med* 2007; 17: 354-65.
3. Liembruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. *Blood Transfus* 2011; 9: 189-217.
4. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). Standard di Medicina Trasfusionale, 2a Ed. Milano, Italia: SIMTI Servizi srl; 2010.
5. Liembruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. III. The post-operative period. *Blood Transfus* 2011; 9:320-35.
6. Leahy MF, Mukhtar SA. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. *Intern Med J* 2012; 42: 332-8.
7. Goodnough LT, Shander A. Special article: current status of pharmacologic therapies in patient blood management. *Anesth Analg* 2013; 116: 15-34.
8. Decreto legislativo 2 novembre 2015 Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. G.U. 28/12/2015

# RACCOMANDAZIONI PER LE PROCEDURE DI PLASMAFERESI TERAPEUTICA

## **Definizione e indicazioni**

La plasmaferesi terapeutica è una procedura che prevede, con l'impiego di specifiche apparecchiature, la rimozione di plasma del paziente e la sua sostituzione, a seconda delle indicazioni, con soluzioni di albumina o soluzioni a base di cristalloidi o plasma fresco congelato.

L'intento terapeutico è quello di rimuovere dal circolo fattori plasmatici (fattore di von Willebrand ad alto peso molecolare, paraproteine monoclonali, crioglobuline, immunocomplessi, immunoglobuline, auto o alloanticorpi, lipoproteine che veicolano il colesterolo) che intervengono nella patogenesi di alcune forme morbose, o che possono essere responsabili delle manifestazioni cliniche della malattia o delle sue complicanze. Per tale motivo il piano terapeutico deve essere spesso integrato con altri trattamenti anche farmacologici. Poiché tale principio è applicabile a un grande numero di condizioni patologiche, negli anni passati l'impiego delle procedure di aferesi terapeutica è stato esteso, in modo anche improprio, senza riscontro di vantaggi clinici. Più recentemente, sono state selezionate con maggior rigore le patologie per le quali la plasmaferesi terapeutica è considerata terapia di prima linea e quelle per le quali è invece considerata discutibile, oppure priva di efficacia, con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

Vengono di seguito riportate le categorie di patologie definite dall'American Society for Apheresis (ASFA), cui si fa riferimento anche per questo documento, che hanno valore di raccomandazioni ad un uso appropriato della plasmaferesi terapeutica, aggiornate all'ultima revisione del 2013.

## **Modalità di attivazione e di conduzione delle procedure di aferesi**

L'indicazione alla procedura di plasmaferesi può essere proposta dai Medici di ogni reparto ospedaliero al Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale.

Il Medico del Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, valutata l'appropriatezza della richiesta, verificherà l'idoneità del paziente a sostenere la procedura stessa e l'avvenuta formalizzazione del consenso informato del paziente.

Il Medico del Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dovrà, quindi, definire il piano terapeutico concordando con il Medico richiedente il numero e la frequenza delle sedute e la sede ove la procedura dovrà essere eseguita (ambulatorio, reparto, terapia intensiva).

Il Medico del Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dovrà, inoltre, definire il programma degli accertamenti laboratoristici e strumentali utili alla valutazione dell'efficacia terapeutica.

---

## Indicazioni cliniche alla plasmateresi terapeutica

### CATEGORIA I

Rientrano in tale categoria le patologie per le quali la plasmateresi viene indicata come approccio terapeutico primario unico o in aggiunta e combinata con altri trattamenti.

Poliradicoloneuropatia infiammatoria acuta demielinizzante (Sindrome di Guillain-Barré)

Polineuropatia cronica demielinizzante

Polineuropatie demielinizzanti con paraproteinemia IgG/IgA/IgM

Miastenia Gravis

PANDAS (esacerbazioni)

Corea di Sydenham

Sindrome di Goodpasture(dialisi-indipendente o con emorragia alveolare diffusa)

Glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA-associata(dialisi-dipendente o con emorragia alveolare diffusa)

Crioglobulinemia severa/sintomatica

Glomerulosclerosi focale segmentaria (recidiva in trapianto renale)

Trapianto renale ABO compatibile (rigetto anticorpo-mediato, desensibilizzazione per cross-match positivo in trapianto da donatore vivente)

Trapianto renale ABO incompatibile (desensibilizzazione in trapianto da donatore vivente)

Sindrome emolitico-uremica atipica (anticorpi anti Fattore-H)

Trapianto di fegato ABO incompatibile (desensibilizzazione in trapianto da donatore vivente)

Iperviscosità in gammopatia monoclonale (sintomatica, profilassi per terapia con Rituximab)

Porpora Trombotica Trombocitopenica idiopatica  
Microangiopatia trombotica associata a ticlopidina  
Morbo di Wilson (forma fulminante)

## **CATEGORIA II**

Rientrano in tale categoria le patologie per le quali la plasmateresi viene generalmente accettata come terapia di supporto.

Encefalomielite acuta demielinizzante (ADEM)  
Sindrome miastenica di Lambert-Eaton  
Sclerosi Multipla (malattia infiammatoria acuta del Sistema Nervoso Centrale)  
Neuromielite ottica (acuta)  
Malattia di Refsum ( malattia da accumulo di acido fitanico)  
Anticorpi anti canali del potassio  
Mieloma(cast nephropaty)  
Ipercolesterolemia familiare (forma omozigote in pazienti di piccolo volume ematico)  
Anemia emolitica autoimmune (forma severa da agglutinine fredde)  
Lupus Eritematoso Sistemico (severo)  
Sindrome emolitico uremica (da mutazioni dei geni regolatori del complemento)  
Trapianto renale ABO incompatibile (rigetto umorale)  
Sindrome catastrofica da antifosfolipidi  
Trapianto di cellule staminali ABO incompatibile (incompatibilità maggiore)  
Avvelenamento da funghi

## **CATEGORIA III**

Rientrano in tale categoria le patologie per le quali non si hanno indicazioni univoche sui risultati terapeutici e sul rapporto rischio/beneficio. La sua applicazione può essere riservata a singoli pazienti come tentativo di approccio terapeutico.

Sindrome di Guillain Barré (post trattamento con Immunoglobuline endovena)  
Encefalite focale cronica (Encefalite di Rasmussen)  
Neuromielite ottica (terapia di mantenimento)  
Sindromi neurologiche paraneoplastiche  
Polineuropatia demielinizzante associata a mieloma multiplo  
Sindrome dell'uomo rigido (Stiff man syndrome)  
Perdita improvvisa dell'udito  
Glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA-associata (dialisi-indipendente)

Sindrome di Goodpasture (dialisi-dipendente e senza emorragia alveolare diffusa)  
Porpora di Schonlein-Henoch  
Glomerulonefrite rapidamente progressiva da immunocomplessi  
Nefropatia da IgA (con crescents o cronica progressiva)  
Fibrosi Sistemica Nefrogenica  
Trapianto renale ABO compatibile (desensibilizzazione, elevato PRA in trapianto da donatore cadavere)  
Sindrome emolitico-uremica associata ad infezione da Streptococco Pneumoniae  
Microangiopatia trombotica (associata a: clopidogrel, ciclosporina, tacrolimus)  
Insufficienza epatica acuta  
Trapianto di fegato ABO incompatibile (desensibilizzazione in trapianto da donatore cadavere, rigetto umorale)  
Trapianto di Polmone (rigetto anticorpo-mediato)  
Trapianto cardiaco(desensibilizzazione per cross-match positivo da anticorpi anti-HLA donatore specifici, rigetto anticorpo-mediato)  
Cardiomiopatia dilatativa idiopatica (NYHA II-IV)  
Pemfigo  
Sclerosi Sistemica Progressiva (Sclerodermia)  
Pancreatite con ipertrigliceridemia  
Porpora post-trasfusionale  
Piastrinopenia indotta da eparina (HIT)  
Inibitori di fattori della coagulazione (autoanticorpi)  
Anemia aplastica  
Aplasia pura eritrocitaria (Pure Red Cell Aplasia)  
Anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi (severa)  
Shock da Ustioni  
Avvelenamenti  
Tireotossicosi  
Sepsi con insufficienza multiorgano  
Necrolisi Epidermica Tossica (sindrome di Lyell e sindrome di Stevens-Johnson)

#### **CATEGORIA IV**

Rientrano in tale categoria le patologie per le quali è documentata la non efficacia della plasmateresi terapeutica rispetto alle altre terapie.

Amiloidosi sistemica  
Sclerosi laterale amiotrofica



Inibitori di fattori della coagulazione (alloanticorpi)  
Dermatomiosite e Polimiosite  
Inclusion body myositis  
Piastrinopenia Immune(refrattaria)  
Sindrome emolitico-uremica atipica (da mutazioni del MCP)  
Sindrome emolitico-uremica associata a Shiga-toxin  
POEMS  
Trapianto renale ABO incompatibile (gruppo A2/A2B in donatore cadavere di gruppo B)  
Lupus Eritematoso Sistemico (nefrite)  
Microangiopatia trombotica associata a gemcitabina o chinino

## **DOCUMENTI DI RIFERIMENTO**

1. J.W. Smith, R. Weinstein, et al. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American society for Apheresis. *Transfusion* 2003; 43:820-22
2. McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J. Clin. Apheresis* 2000; 15:1-5
3. Guidelines on the use of Therapeutic Apheresis in clinical practice\_evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J. Clin. Apheresis* 2013; 28:145-284

## RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI PLASMADERIVATI

In questo documento vengono trattate le indicazioni all'uso clinico di albumina, di immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa e di concentrati di complesso protrombinico che, come tutti gli altri plasmaderivati, vengono preparate utilizzando pool di plasma umano proveniente da alcune migliaia di donatori di sangue.

Oltre ai normali criteri di selezione utilizzati per gli emocomponenti (selezione clinica del donatore, test di laboratorio), i plasmaderivati vengono anche sottoposti a trattamenti industriali capaci di rimuovere o di inattivare numerosi agenti patogeni. Resta comunque, anche se a livelli molto bassi, un rischio residuo legato al fatto che alcuni microorganismi possono essere resistenti ai trattamenti impiegati, ad esempio il virus dell'epatite A, il parvovirus B19, i prioni o altri patogeni attualmente non conosciuti. Deve essere, pertanto, mantenuta l'attenzione ad un uso rigorosamente appropriato.

## USO CLINICO DI ALBUMINA UMANA

L'albumina umana costituisce il 50% delle proteine plasmatiche in un individuo normale ed è responsabile del 70% della pressione oncotica plasmatica, da cui la sua importanza nella distribuzione dei fluidi nei compartimenti intra- ed extra-vascolari.

L'albumina è prodotta dagli epatociti in quantità di 10-15 g/die; non esistono scorte epatiche apprezzabili, ma in condizioni fisiologiche solo il 30% degli epatociti è impegnato a sintetizzare albumina, mentre in condizioni di aumentato fabbisogno la produzione può aumentare del 200-300% grazie al reclutamento delle cellule epatiche rimanenti. Il catabolismo della proteina, che ha luogo nell'endotelio, è quantitativamente apprezzabile in 9-12 g/die.

L'albumina è una proteina presente prevalentemente negli spazi extra-vascolari e la concentrazione plasmatica è di circa 40 g/L (massa totale intra-vascolare 120 g). La massa extra-vascolare è stimabile in circa 160 g totali.

La circolazione di albumina fra il comparto intra- e quello extra-vascolare è costante ed il 4-5% della quota intra-vascolare lascia il circolo ogni ora.

---

### Indicazioni appropriate all'uso di albumina umana

Per le quali esiste ampio consenso e condivisione

#### **Dopo PARACENTESI per ASCITE nei pazienti cirrotici**

L'albumina dovrebbe essere somministrata dopo paracentesi di grande volume (superiore a 5 L) alla dose di 6-8 g/L di ascite rimossa, in quanto riduce l'incidenza di disfunzione circolatoria post-paracentesi (DCPP) e migliora l'esito clinico del paziente.

- Quando la quantità di ascite rimossa supera 5 L, l'uso di espansori plasmatici alternativi non è consigliato perché sono meno efficaci nella prevenzione della DCPP. Inoltre non è raccomandato l'uso combinato di albumina e altri espansori di plasma per ridurre la dose di albumina.
- Quando la quantità di ascite rimossa è inferiore a 5 L, l'albumina può essere utilizzata se ci sono controindicazioni alla somministrazione di cristalloidi o colloidi sintetici (sovraccarico di volume, insufficienza renale, coagulopatia).
- L'uso di vasocostrittori invece dell'albumina o l'uso di dosi ridotte di albumina dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati.

- Sebbene non esistano studi sulle modalità di somministrazione di albumina, sembra opportuno infonderla in modo relativamente lento per evitare un possibile sovraccarico cardiaco in caso di esistenza di cardiomiopatia cirrotica latente, iniziando nella parte finale della paracentesi o alla fine della paracentesi quando il volume di ascite rimossa è noto e l'aumento della gittata cardiaca indotto dalla paracentesi inizia a ritornare a livelli basali.

### **Nella PERITONITE BATTERICA SPONTANEA**

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

*L'albumina (1,5 g/kg/pc al momento della diagnosi e 1 g/kg/pc il giorno 3) dovrebbe essere somministrata in associazione con la terapia antibiotica nei pazienti cirrotici con PBS, dal momento che questo approccio riduce l'incidenza d'insufficienza renale e migliora la sopravvivenza.*

*I pazienti con bilirubina sierica al basale <4 mg/dL e creatinina sierica <1 mg/dL hanno un basso rischio di sviluppare insufficienza renale dopo PBS. In questo gruppo di pazienti il beneficio dell'uso di albumina non è chiaro e la decisione della sua somministrazione dovrebbe essere individualizzata.*

*L'uso di cristalloidi e colloidi sintetici invece dell'albumina o in associazione all'albumina non è raccomandato.*

*L'uso di dosi ridotte di albumina dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati.*

### **Nella SINDROME EPATORENALE**

La Sindrome epatorenale (SER) consiste in un deterioramento della funzione renale, che si manifesta nel 10% dei pazienti con cirrosi epatica avanzata ed ascite. E' considerata l'esito estremo della disfunzione emodinamica della cirrosi, associata a ridotta funzione cardiaca per ridotto ritorno venoso.

Il deterioramento della funzione 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 a 1 mese senza terapia.

*La somministrazione di albumina (1 g/kg/pc per due giorni consecutivi) dovrebbe essere utilizzata per espandere il volume plasmatico per la diagnosi differenziale di SER.*

*L'albumina dovrebbe essere somministrata con terlipressina in pazienti con SER di tipo 1 alla dose di 1 g/kg/pc il giorno 1 seguita da 20-40 g al giorno fino a quando la terlipressina viene sospesa. Quando possibile, la dose dell'albumina dovrebbe essere calibrata in base al livello della pressione venosa centrale. In alternativa, l'albumina dovrebbe essere ridotta o interrotta in presenza di segni clinici di sovraccarico di volume e/o edema polmonare.*

*L'albumina dovrebbe essere somministrata con altri vasocostrittori (noradrenalina o midodrina più octreotide) in pazienti con SER di tipo 1 alle stesse dosi usate con la terlipressina.*

*Se i pazienti con SER di tipo 2 sono trattati con vasocostrittori, l'albumina dovrebbe essere aggiunta secondo i dosaggi utilizzati nella SER di tipo 1.*

### **Nelle procedure di PLASMA-EXCHANGE**

L'impiego di albumina come liquido di scambio è appropriato se vengono sostituiti più di 20 ml/Kg di plasma per seduta o più di 20 ml/Kg/sett. in sedute successive. I cristalloidi dovrebbero essere considerati un'alternativa negli scambi di piccoli volumi.

---

## **Indicazioni occasionalmente appropriate**

Ove siano soddisfatti ulteriori criteri

### **IPOVOLEMIA ACUTA**

Nelle condizioni con ipovolemia acuta da perdita di sangue, plasma o liquidi, l'efficacia dell'albumina è stata confrontata con quella di altri colloidi o di soluzioni di cristalloidi: l'uso di albumina si associa ad un più elevato rischio di mortalità nei pazienti trattati.

Lo scompenso cardiaco provocato dal richiamo di liquidi dallo spazio interstiziale a quello intra-vascolare, l'edema polmonare per il passaggio di albumina e liquidi nello spazio interstiziale polmonare, l'effetto negativo su emostasi ed aggregabilità piastrinica possono spiegare il risultato dal punto di vista fisiopatologico.

I cristalloidi sono da considerarsi di 1<sup>a</sup> scelta, salvo per albuminemia < 25 g/L.

Shock emorragico: 1<sup>a</sup> scelta: soluzioni di cristalloidi; 2<sup>a</sup> scelta: soluzioni di

colloidi non proteici; l'albumina è in genere controindicata, può essere usata solo quando è richiesta una restrizione del sodio (albumina al 20% diluita al 5% con soluzione glucosata) o quando è presente una documentata sensibilizzazione ai colloidi non proteici.

Shock non emorragico (da alterazioni della distribuzione): 1a scelta soluzioni di cristalloidi; 2a scelta: soluzioni di colloidi non proteici, in assenza di risposta dopo infusione di almeno 2 litri di cristalloidi; albumina solo se documentata sensibilizzazione ai colloidi non proteici.

### **USTIONI** dopo le prime 24 ore

Il trattamento iniziale (prime 24 ore) si deve basare sull'impiego di soluzioni di cristalloidi; la somministrazione, in associazione ai cristalloidi, di colloidi è giustificata solo se coesistono le seguenti condizioni: le ustioni interessano più del 50% della superficie corporea, sono trascorse più di 24 ore dal momento in cui sono avvenute le ustioni, il trattamento con cristalloidi non ha corretto l'ipovolemia.

In pazienti con gravi ustioni, con volemia inizialmente mantenuta con infusione di cristalloidi, il passaggio all'infusione di albumina ha determinato una significativa riduzione della filtrazione glomerulare.

Albumina solo se documentata sensibilizzazione ai colloidi non proteici.

### **TRATTAMENTO DELL' ITTERO NEONATALE GRAVE**

#### per legare la bilirubina indiretta

Non si dovrebbe somministrare albumina in associazione a fototerapia.

L'albumina non dovrebbe essere considerata terapia di prima scelta rispetto all'exsanguinotrasfusione; nel caso venisse utilizzata dovrebbe essere somministrata solo in concomitanza alla trasfusione di sangue.

### **RESEZIONE EPATICA**

Nel caso di una resezione che interessi più del 40% del fegato, si raccomanda, per il controllo della volemia, l'uso di soluzioni di cristalloidi. L'uso dell'albumina può essere indicato nei pazienti con alterata funzionalità del fegato residuo e albuminemia < 20 g/L, dopo la normalizzazione della volemia.

L'uso dell'albumina può essere indicato nel post-operatorio, in condizioni di elevata perdita di liquido ascitico dai drenaggi. (vedi uso dopo paracentesi per ascite). Per qualunque tipo di intervento, l'uso immediato di albumina nel post-operatorio è sempre sconsigliato.

## **USO A LUNGO TERMINE DI ALBUMINA PER IL TRATTAMENTO DELL'ASCITE**

L'albumina a lungo termine può essere efficace nel trattamento dell'ascite in associazione con diuretici. L'efficacia, il dosaggio e la tempistica di somministrazione di albumina devono essere definiti da studi randomizzati controllati adeguatamente potenti.

### **■ CIRROSI EPATICA**

Non vi sono dati che giustifichino l'uso dell'albumina per correggere l'ipoalbuminemia cronica nel paziente con cirrosi epatica. Tuttavia la terapia con albumina a lungo termine può essere efficace nel trattamento dell'ascite in associazione coi diuretici, indipendentemente dai valori di albuminemia del paziente. L'efficacia, il dosaggio e i tempi di somministrazione devono tuttavia ancora essere definiti da studi randomizzati controllati.

L'uso di albumina associato ai diuretici sembra incrementare la risposta al diuretico, ridurre i tempi di ospedalizzazione e prevenire la ricomparsa di ascite nei cirrotici (12.5 g/die di albumina in fase di ospedalizzazione, seguita da trattamento domiciliare di 25 g/settimana).

### **■ SINDROME NEFROSICA**

Un aspetto particolare della sindrome nefrosica è l'aumento della proteinuria post-infusione di albumina, che ne vanifica in tempi brevi ogni effetto sull'albuminemia e sulla volemia.

Considerazioni di ordine fisiopatologico possono suggerire l'impiego di albumina in pazienti con albuminemia < 20 g/L che presentino manifestazioni cliniche di grave ipovolemia e/o edema polmonare.

L'uso di albumina può essere indicato nella sindrome nefrosica acuta, all'inizio della terapia steroidea.

### **■ CARDIOCHIRURGIA**

I cristalloidi dovrebbero essere considerati i liquidi di prima scelta per la soluzione di riempimento dei circuiti delle pompe nei bypass cardiopomponari.

Per l'espansione post-operatoria della volemia i cristalloidi rappresentano il trattamento di prima scelta; i colloid non proteici quello di seconda scelta e l'albumina la terza scelta.



### ■ **A.R.D.S.**

Albumina solo dopo normalizzazione della permeabilità dei capillari polmonari. L'uso terapeutico in combinazione con diuretici può ridurre l'edema polmonare ed aumentare l'ossigenazione.

### ■ **IPONATRIEMIA E CIRROSI**

La correzione dell'iponatremia nel paziente cirrotico dovrebbe essere iniziata con concentrazioni di sodio sierico  $< 130$  mmol/L, attraverso la riduzione della somministrazione dei liquidi, la sospensione dei diuretici e l'infusione di soluzioni saline ipertoniche. Sulla base di un forte razionale fisiopatologico, cioè la riduzione dell'ipersecrezione di ADH attraverso l'ipovolemia, molti epatologi considerano la terapia con albumina un efficace trattamento dell'iponatremia, soprattutto nei pazienti con sintomi o in attesa di trapianto di fegato.

In quasi tutte le precedenti indicazioni occorre tener presente che i colloidi sintetici sono preferibili all'albumina, salvo casi di documentata ipersensibilità.

### **L'ALBUMINA UMANA NON E' INDICATA NELLE SEGUENTI CONDIZIONI**

- Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta.
- A scopo nutritivo; non vi è alcuna giustificazione all'utilizzo di albumina per ristabilire i normali livelli di albuminemia in caso di malnutrizione. La somministrazione di albumina nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione enterale, può essere considerata se coesistono tutte le seguenti condizioni: volume della diarrea maggiore di 2 L/die; albumina sierica  $< 20$  g/L; nessun'altra causa che giustifichi la diarrea
- Ustioni: nelle prime 24 ore a causa dell'alterata permeabilità
- Cicatrizzazione delle ferite: uso privo di fondamento scientifico
- Nefrosi cronica, a causa della rapida escrezione
- Enteropatie protidodisperdenti e malassorbimento
- Pancreatiti acute e croniche
- Dialisi
- Ischemia cerebrale: le soluzioni di colloidi non devono essere usate nell'emorragia e nell'ischemia cerebrale acuta, poiché non esiste evidenza della loro utilità
- in pazienti con cirrosi e infezioni batteriche diverse dalla PBS

In generale, l'albumina non è indicata in tutte le ipoalbuminemie croniche.

## DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

1. Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale: Il Buon Uso del Sangue. Ministero della Sanità, 1993.
2. Prinoth O. Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina. Il Servizio Trasfusionale 2002; 3,5.
3. Ministero della Sanità: L'albumina umana nella pratica clinica. Bollettino d'informazione sui farmaci. 1998.
4. Runyon BA. Management of Adult Patients With Ascites Caused by Cirrhosis. *Hepatology* 1998; 1, 264-72
5. 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.
6. Brambilla G. Linee guida all'uso dell'albumina: concordanze e divergenze delle linee guida esistenti. *Rapporti ISTISAN* 2004; 10, 149-57.
7. Ginès P, Titò L, Arroyo V et al. Randomized Comparative Study of Therapeutic Paracentesis Without Intravenous Albumin in Cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94, 1493-502.
8. Garcia-Compeàn D, Villarreal JZ, Cuevas HB et al. Total therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial. *Liver* 1993; 13, 233-38.
9. AISF - Raccomandazioni per la diagnosi ed il trattamento del paziente ascitico. 2005
10. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), le note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci, Nota AIFA 2006 n 15, Nota AIFA 2009 n°15.
11. Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati, 1a Edizione Settembre 2008.
12. Salerno F, Gerbes A, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310-1318.
13. Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, Napoli L, Ricci CS, Tufoni M, Bernardi M. *Eur J Intern Med.* 2013 Dec;24(8):721-8

14. AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis Paolo Caraceni, Paolo Angeli, Daniele Prati, Mauro Bernardi, on behalf of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Giancarlo M. Liembruno<sup>4</sup>, Francesco Bennardello<sup>5</sup>, Pierluigi Piccoli<sup>6</sup>, Claudio Velati<sup>7</sup>, on behalf of the Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). *Blood Transfus* 2016; 14: 8-22
15. AISF-SIMTI Position Paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). *Digestive and Liver Disease* 2016; 48: 4–15

# USO CLINICO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

Le preparazioni di Immunoglobuline Umane per Somministrazione Endovenosa (IVIG) attualmente in commercio contengono molecole immunoglobuliniche strutturalmente e funzionalmente intatte.

Contengono oltre il 95% di IgG monomeriche, rappresentate da tutte e quattro le sottoclassi nel rapporto presente nel plasma normale e con caratteristiche di struttura e funzionalità uguali a quelle degli anticorpi nativi, e piccole quantità di dimeri, di IgA e di IgM.

L'emivita della maggior parte dei preparati di immunoglobuline è di 18-32 giorni, anche se esiste una considerevole variabilità individuale.

Le principali indicazioni all'impiego delle IVIG sono le seguenti:

- **deficienze primitive di immunoglobuline** (agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenita; immunodeficienza comune variabile; immunodeficienze combinate gravi), dove le immunoglobuline somministrate per via endovenosa rimpiazzano le immunoglobuline mancanti a causa del difetto di produzione;
- **deficienze secondarie di immunoglobuline**, ove le IVIG vengono impiegate con funzione di profilassi antibatterica ed antivirale in malattie (neoplasie con deficit anticorpale, es. mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica; sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia) nelle quali possano verificarsi complicanze infettive;
- **patologie dipendenti da meccanismi immunitari o autoimmunitari**: nei disordini disregolativi del sistema immunitario (malattie autoimmuni sistemiche, porpora trombocitopenica idiopatica, anemia emolitica autoimmune) sono stati di volta in volta chiamati in causa diversi meccanismi per chiarire l'azione immunomodulatoria delle IVIG: un generico blocco del sistema reticolo-endoteliale, l'aumento dei T linfociti suppressor, l'aumento delle cellule NK, il decremento della sintesi anticorpale, la presenza di anticorpi anti idiotipo, un'azione anti-infiammatoria. E' stato inoltre dimostrato che le IVIG contengono un elevato livello di anticorpi anti-citochine, recettori e molecole di membrana po-

tenzialmente importanti nel regolare la risposta immune. Ad alte dosi le IVIG hanno azione immunosoppressiva ed antiflogistica, così da trovare applicazione nella terapia immunomodulante di patologie autoimmuni e/o infiammatorie.

Esiste, inoltre, un'ampia gamma di condizioni cliniche per le quali le IVIG sono state impiegate, ma per le quali non esiste una documentazione scientificamente provata di efficacia. Per tali condizioni l'uso delle IVIG è da considerarsi non raccomandato, ma può essere considerato nei singoli casi.

---

## Indicazioni

### DEFICIENZE PRIMITIVE DI IMMUNOGLOBULINE

#### ■ Immunodeficienze umorali:

Agammaglobulinemia congenita  
Immunodeficienza comune variabile  
Immunodeficienza con iper IgM  
Deficit delle sottoclassi IgG

#### ■ Immunodeficienze combinate:

Tutti i tipi di immunodeficienza grave combinata  
Sindrome di Wiskott-Aldrich  
Atassia teleangectasica

L'obiettivo della terapia con IVIG è il mantenimento delle IgG a livelli pre-infusionali di almeno 500 mg/dL, che consente al paziente di avere un minor numero di episodi febbrili e, in generale, di infezioni.

Il dosaggio consigliato è di 400-600 mg/Kg ogni 28 giorni circa, tenendo presente la possibilità di personalizzare la dose; è possibile aumentare il dosaggio fino a 800 mg/Kg o ridurre l'intervallo di somministrazione in caso di necessità, per esempio in corso di infezioni o di stress chirurgici.

### DEFICIENZE SECONDARIE DI IMMUNOGLOBULINE

#### ■ Trapianto di midollo osseo allogenico

Indicazione: severa e documentata ipogammaglobulinemia in ricevente di trapianto per la prevenzione delle infezioni e in particolare quelle da CMV se donatore portatore di CMV.

La posologia è di 400-600 mg/Kg ogni settimana durante il ricovero, poi una volta al mese; va personalizzata per mantenere livelli basali di IgG superiori a 500 mg/dL. La somministrazione di IVIG riduce significativamente l'incidenza di polmoniti interstiziali, infezioni batteriche e da CMV.

■ **Malattie linfoproliferative con deficit anticorpale (Mieloma Multiplo, Leucemia Linfatica Cronica)**

Indicazione: prevenzione delle infezioni nel MM e nella LLC in fase stabile, con storia di una o più infezioni batteriche severe.

La posologia è di 250 mg/Kg ogni 4 settimane.

■ **Sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia**

Indicazione: bambini con infezione da HIV di grado moderato o severo, per la prevenzione di infezioni batteriche.

La posologia è di 400 mg/Kg ogni 4 settimane.

**PATOLOGIE DIPENDENTI DA MECCANISMI IMMUNITARI O AUTOIMMUNITARI**

■ **Sindrome di Guillain-Barré**

Indicazione: come alternativa equivalente alla plasmaferesi.

Posologia: 400 mg/Kg per 5 giorni oppure 2 g/Kg in 2 giorni.

■ **Poliradicolonevrite demielinizzante infiammatoria cronica**

Indicazione: come alternativa alla terapia corticosteroidea, nei casi in cui questa non è risultata efficace, non è tollerata o è controindicata; le IVIG hanno dimostrato un'efficacia equivalente a quella della plasmaferesi.

Posologia: 400 mg/Kg per 5 giorni oppure 2 g/Kg in 2 giorni.

■ **Malattia di Kawasaki**

Uso raccomandato in associazione con l'aspirina, nei pazienti severamente affetti. Il dosaggio è di 2g/Kg in 8-12 ore in singola infusione, in associazione ad alte dosi di ASA. La modalità di trattamento con alte dosi in singola infusione si è dimostrata più efficace nella prevenzione degli aneurismi delle coronarie, rispetto a dosi minori ripetute.

### ■ **Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI)**

La raccomandazione si riferisce alle seguenti situazioni:

- sanguinamenti importanti in atto
- fattori di rischio aumentati per sanguinamento (ad esempio comorbidità per ulcera peptica, coagulopatie)
- preparazione alla splenectomia se le piastrine sono < a 20.000/mL
- preparazione ad interventi chirurgici o invasivi con piastrine < a 20.000/mL, in urgenza o in pazienti refrattari allo steroide.
- Posologia: 400 mg/Kg per 5 giorni o 1 g/Kg per 2 giorni.

### ■ **Porpora post-trasfusionale**

Le IVIG possono essere considerate la terapia di prima linea in pazienti severamente affetti.

## **PATOLOGIE NELLE QUALI L'USO ROUTINARIO NON E' RACCOMANDATO**

Si riportano di seguito alcune delle condizioni cliniche per le quali l'impiego delle IVIG non è basato su evidenze documentate di efficacia e non può essere raccomandato come prima scelta terapeutica, ma può essere considerato in relazione ai singoli casi e sulla base di un razionale dimostrabile.

Malattia emolitica neonatale

Anemia emolitica autoimmune

Neutropenia immunomediata

Aplasia pura della serie rossa

Refrattarietà alla trasfusione piastrinica

Trombocitopenia neonatale alloimmune

Crisi miastenica

Sindrome di Lambert-Eaton

Neuropatia Motoria Multifocale

Sclerosi Multipla

Epilessia intrattabile dell'infanzia

Dermatomiosite

Polimiosite

L.E.S. refrattario

Sindrome da anticorpi anti-Cardiolipina

Artrite cronica giovanile

Miosite da corpi inclusi

Vasculiti sistemiche

Prevenzione della sepsi in neonati pretermine o con basso peso alla nascita

## DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

1. Prinoth O. Proposta di linee guida per l'uso clinico delle immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa. Il Servizio Trasfusionale 2002.
2. Megan S, Lim and Kojo S.J, Elenitoba-Johnson. The molecular pathology of primary immunodeficiencies. JMD 2004 6; 2: 59-83.
3. Gazzetta Ufficiale n.260 del 06 novembre 2002 – Ministero della Salute – decreto 02 ottobre 2002. Modifica degli stampati di specialità medicinale contenenti immunoglobuline umane normali per uso endovenoso.
4. Durandy A, Wahn V, Petteway S, Gelfand Ew. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases – maximizing success. Int Arch Allergy Immunol 2005; 136: 217-229.
5. Knezevic-Maramica I. and Krustall M.S. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. Transfusion 2003; 43: 1460-1480.
6. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease of America and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR 2000; 49: 1-128.
7. Guglielmo BJ, Won Beringer A, Linker CA. Immunoglobulin Therapy in allogeneic bone marrow transplant: a critical review. Bone Marrow Trans. 1994; 13: 499-510.
8. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, Martini N. Efficacy of hyperimmune anticytomegalovirus immunoglobulins for the prevention of cytomegalovirus infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant 1994; 13: 163-167.
9. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG, for the UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma-. Lancet 1994; 343: 1059-1063.
10. Mollica S, Musto P, Chiurazzi F. et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. Haematologica 1996; 81: 121-126.



11. Mofenson LM, Moya J Jr. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. Review. *Pediatric Research*. 1993; 33(1 Suppl.): S 80-7; discussion S 87-9.
12. Ohlson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth weight infants. Review. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* – 1999 vol. 3.
13. Otten A, Bossuyt PMM, Vermeulen M, Brand A. Intravenous immunoglobulin treatment in hematological diseases. *Eur. J. Haematol*. 1998; 60: 73-85.
14. Mackay IR, Rosen FS. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *N.Engl. J Med* 2001; 345 (10) 747-754.
15. Wiles CM, Brown P, Chapel H, Guerrini R, Hughes RAC, Martin TD, McCrone P, Newsom-Davis J, Palace J, Rees JH, Rose MR, Scolding N, Webster ADB. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 440-448.

# I CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO

I concentrati di complesso protrombinico (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 vitronectina. 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 diversi.

## Indicazioni

- Nei deficit congeniti dei singoli fattori per la profilassi o il trattamento dell'emorragia, in assenza dei concentrati specifici
- Nei deficit acquisiti dei singoli fattori in presenza di emorragia.
- E' il farmaco di prima scelta nella correzione di un eccesso di anticoagulazione da dicumarolici o per interrompere una terapia anticoagulante orale in situazioni di emergenza, in associazione con l'infusione di Vitamina K.
- Deficit di fattore II e X (in presenza di emorragia o trauma maggiore o come profilassi per manovre invasive-chirurgia), ma NON nel deficit del fattore IX dove esiste un concentrato specifico (il complesso protrombinico ATTIVATO è indicato nei pazienti con deficit congenito o acquisito del fattore VIII e inibitore).

**Non esistono evidenze chiare in merito al suo utilizzo per interrompere una terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO)**, per i quali si rimanda a: indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali a cura di Giuseppe Re, Eros Tiraferri per conto del Gruppo di Lavoro sui Nuovi Anticoagulanti della Regione Emilia-Romagna. ([http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/228\\_NAO\\_emergenze.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/228_NAO_emergenze.pdf/view))

## Posologia e modalità di somministrazione

In caso di emorragie maggiori o interventi chirurgici in emergenza e indifferibili occorre:

- 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.

Il CCP a 4 fattori (Confidex) contiene, oltre a quelli presenti nel CCP a 3 fattori, il fattore VII (FVII).

La Regione Emilia Romagna ha prodotto una raccomandazione nella quale si esprime parere favorevole all'inserimento del CCP a 4 fattori per pazienti che, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate, sviluppano emorragia grave o che presentano necessità di intervento chirurgico in emergenza/urgenza nei quali l'INR risulta  $\geq 4$  e in quelle condizioni di emergenza in cui non è giustificata l'attesa per determinare INR.

In queste condizioni, il dosaggio da somministrare per la normalizzazione dell'INR è di circa 2 ml/kg.

Il CCP attivato (Feiba) è indicato nel trattamento e nella profilassi degli episodi emorragici in soggetti con l'inibitore congenito o acquisito del fattore VIII. FEIBA è inoltre indicato nel trattamento dei pazienti con inibitore del Fattore XIa.

## DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

1. Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Edizioni SIMTI. I edizione Settembre 2008.
2. Warfarin-induced bleeding complications - clinical presentation and therapeutic options. Wiedermann CJ, Stockner I. *Thromb Res.* 2008;122 Suppl 2:S13-8
3. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. Bershad EM, Suarez JI. *Neurocrit Care.* 2010 Jun;12(3):403-13
4. Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali. Giuseppe Re, Eros Tiraferri per conto del Gruppo di Lavoro sui Nuovi Anticoagulanti della Regione Emilia-Romagna. ([http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/228\\_NAO\\_emergenze.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/228_NAO_emergenze.pdf/view))







