
APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PIASTRINE

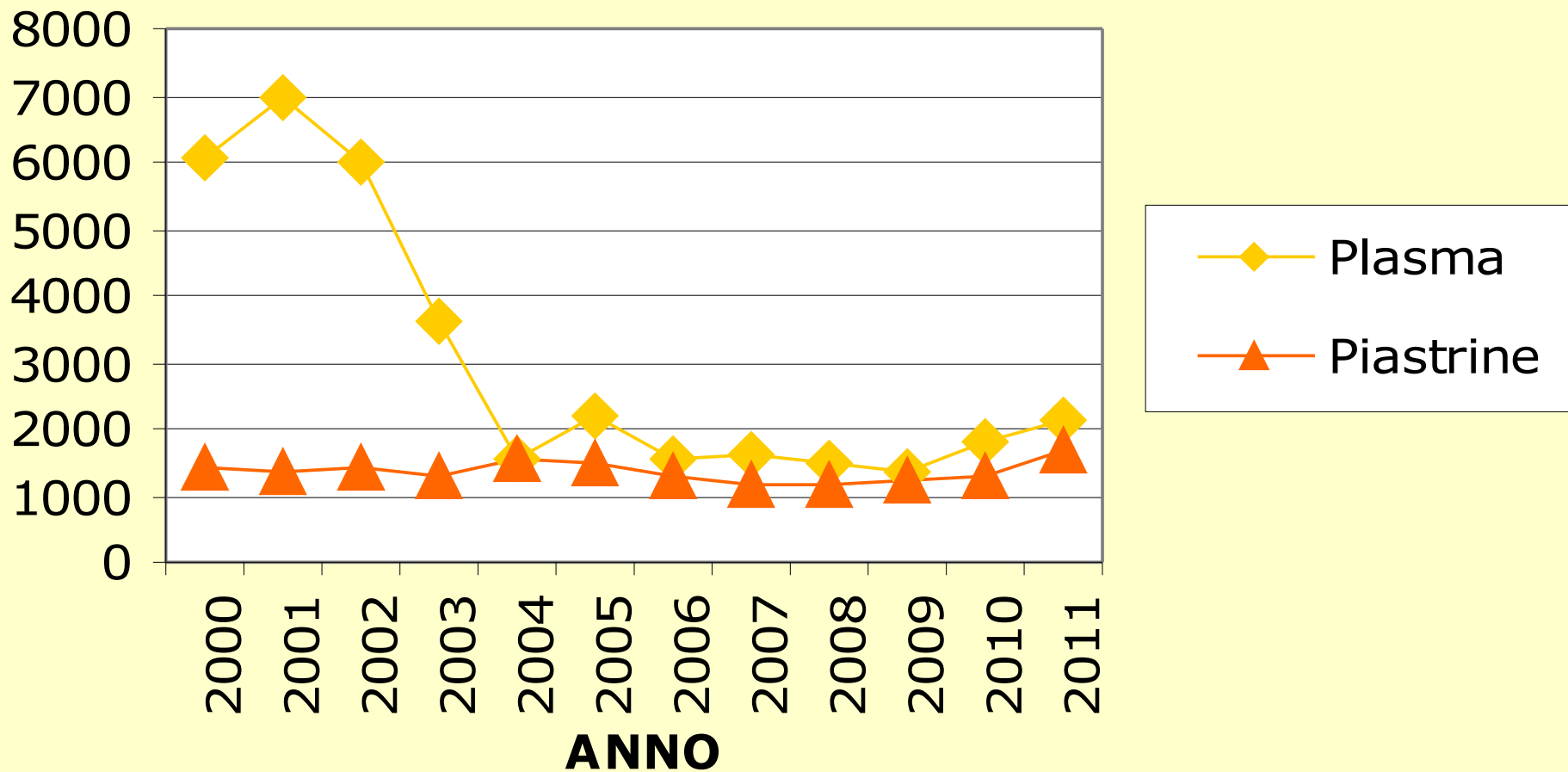
Dr. Roberto Reverberi

Servizio Trasfusionale

Azienda Ospedaliera-Universitaria
di Ferrara

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT

UNITA' DI PLASMA E PIASTRINE TRASFUSE



TRASFUSIONE DI PIASTRINE/PLASMA OBIETTIVI

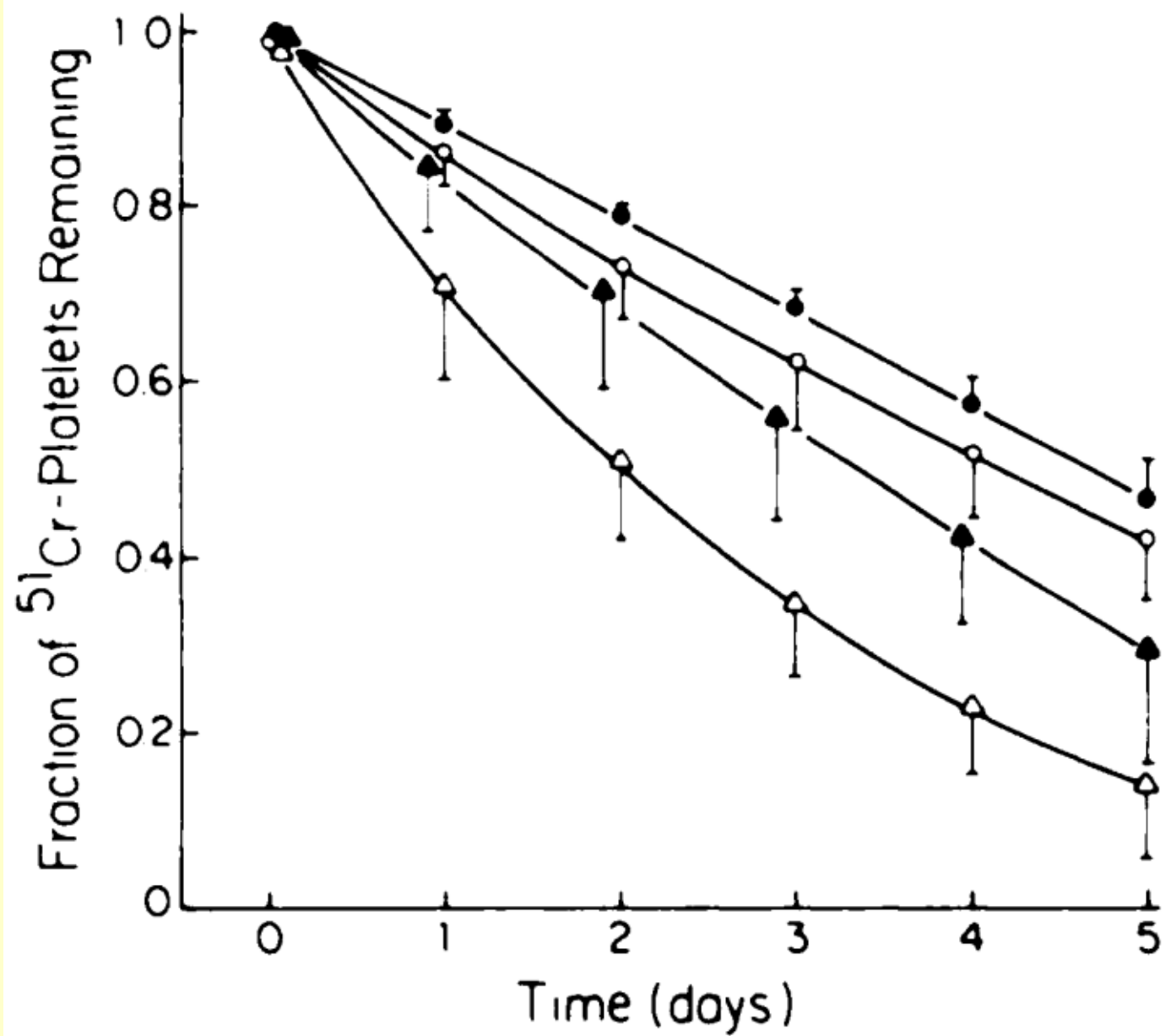
- **Fermare**
- **Prevenire**

un'emorragia **cl clinicamente**
significativa

FISIOLOGIA DELLE PIASTRINE

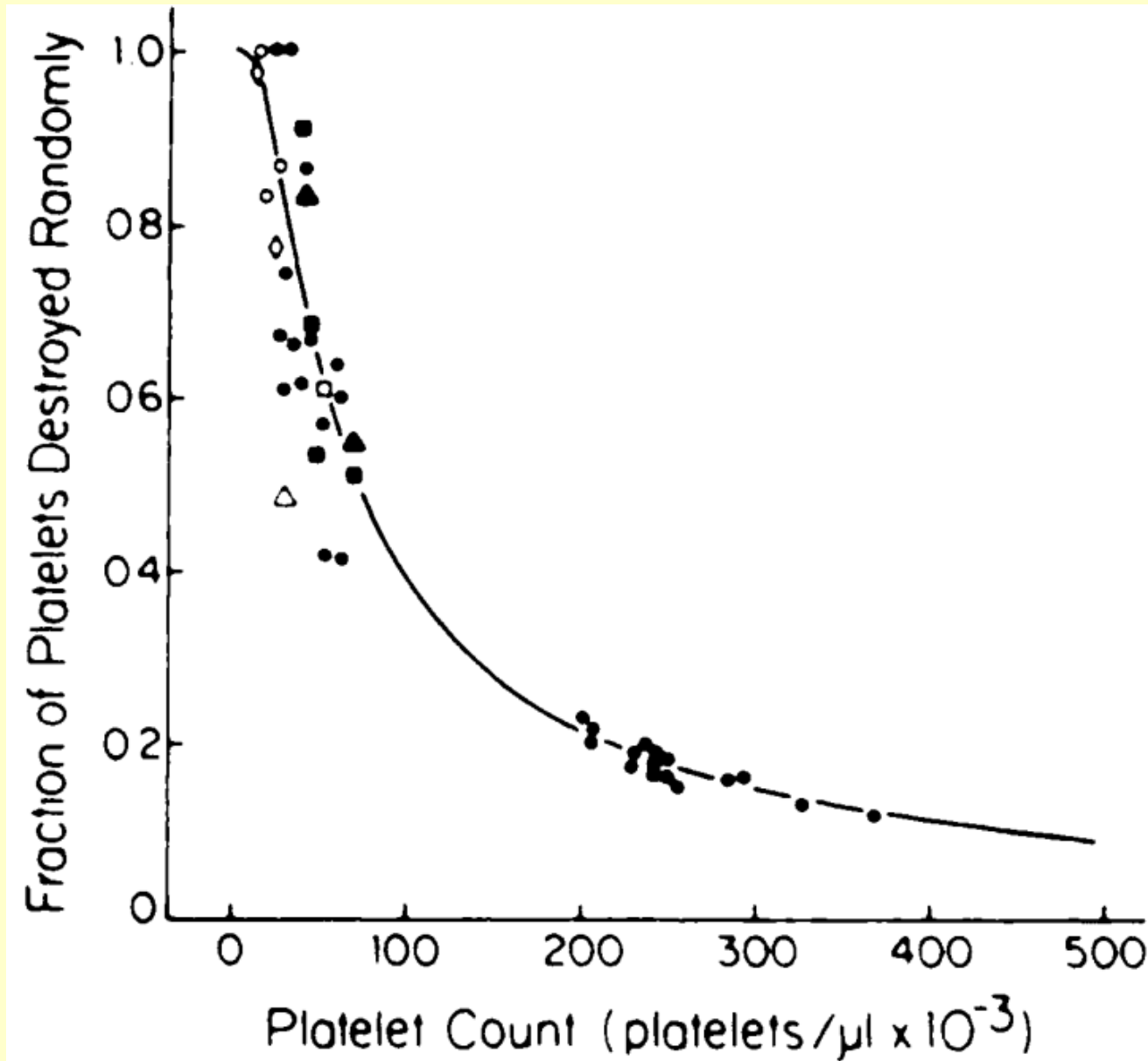
- Soggetti normali:
 - Sopravvivenza circa 10 gg
 - Ricambio di 41.000 PLT/ μ L/giorno
- 4.700 PLT/ μ L/giorno consumate per mantenere l'integrità endoteliale
- Di norma, 1/3 delle piastrine trasfuse viene sequestrato nella milza

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT



(Hanson SR, Slichter SJ. Blood 1985; 66:1105-9)

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT

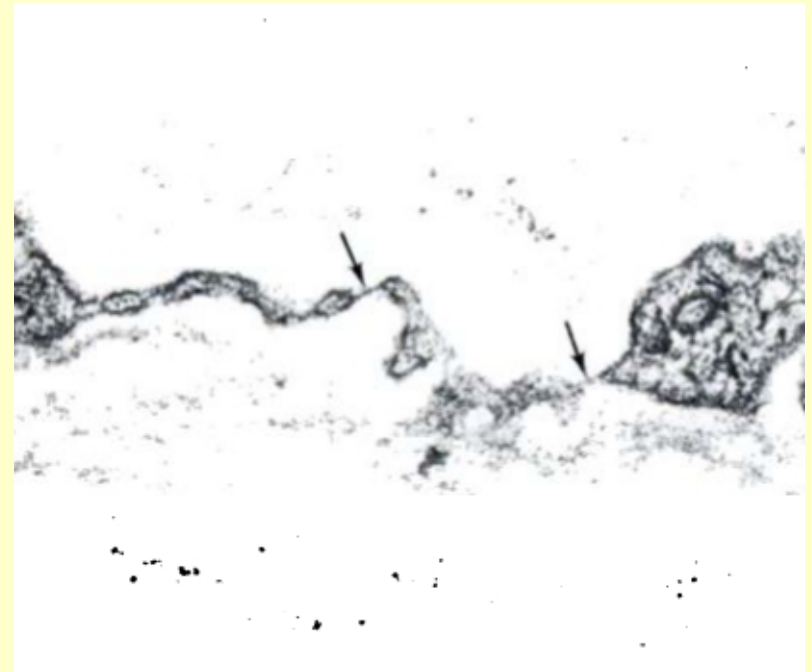
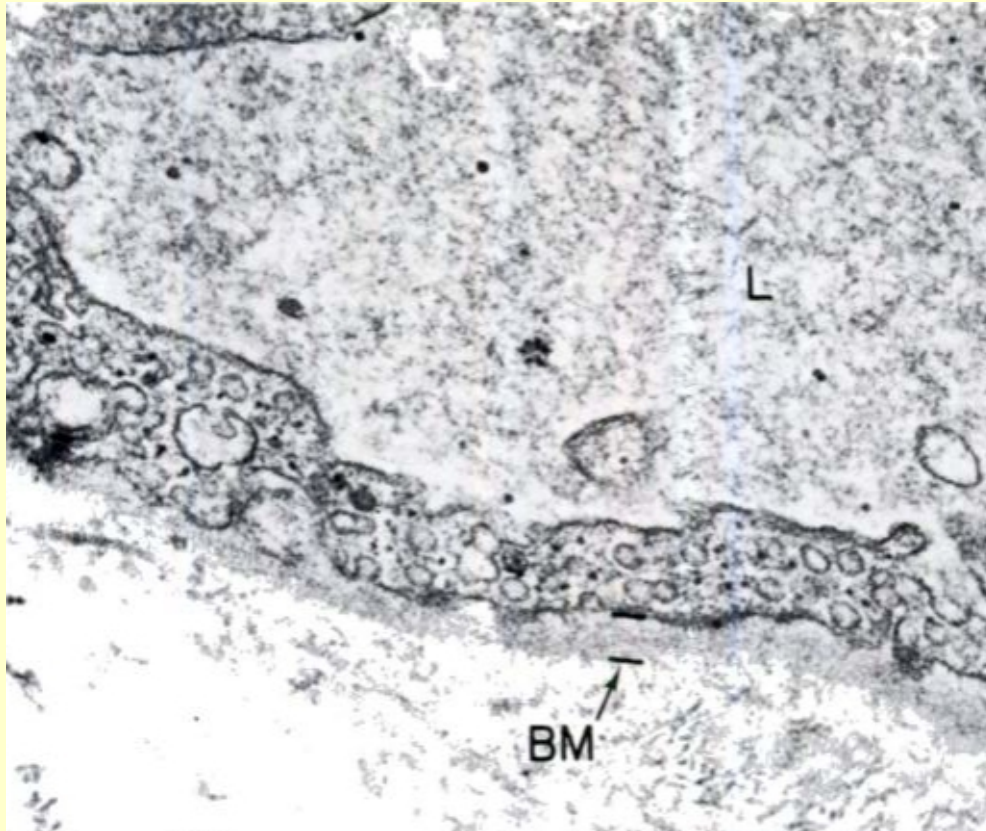


(Hanson SR, Slichter SJ. Blood 1985; 66:1105-9)

FISIOLOGIA DELLE PIASTRINE

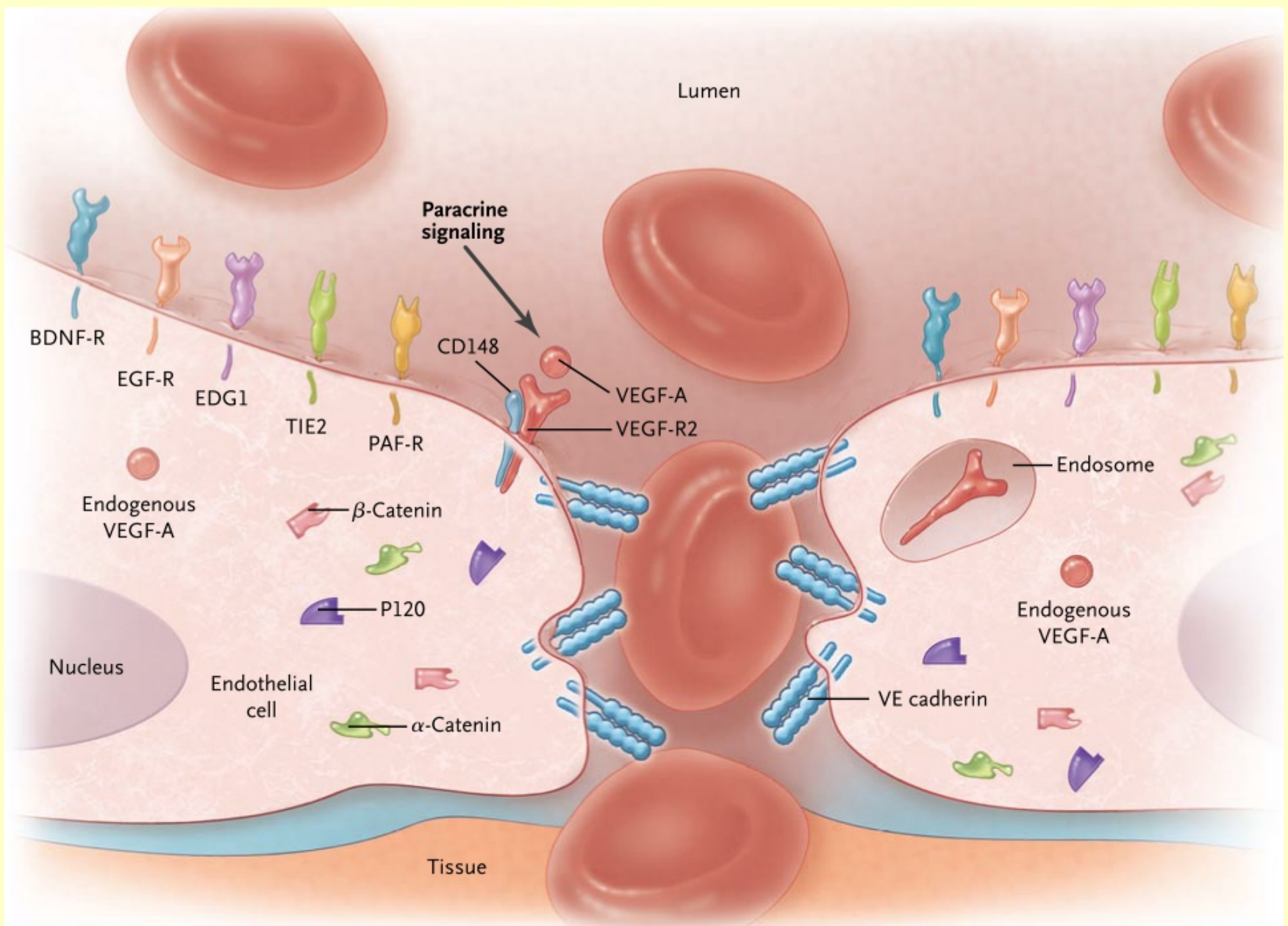
- Soggetti normali:
 - Sopravvivenza circa 10 gg
 - Ricambio di 41.000 PLT/ μ L/giorno
- 4.700 PLT/ μ L/giorno consumate per mantenere l'integrità endoteliale
- Di norma, 1/3 delle piastrine trasfuse viene sequestrato nella milza

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT



(Kitchens CS, Weiss L. Blood 1975; 46:567-78)

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT



(Nachman RL, Rafii S. *N Engl J Med* 2008 359 1261-70)

TRASFUSIONE DI PIASTRINE FATTORI DA CONSIDERARE

- Trasfusione terapeutica o profilattica
- Causa della trombocitopenia
- Refrattarietà
- Conta piastrinica

TROMBOCITOPENIA CRONICA DA DIMINUITA PRODUZIONE

- Di solito un'emorragia spontanea severa compare solo con $PLT < 10.000-20.000/\mu L$
- La trasfusione profilattica riduce la morbilità ma non la mortalità
- La trasfusione profilattica a lungo termine è indicata solo per prevenire emorragie ricorrenti

Table 2.1. Risk factors for the occurrence of bleeding complications in patients with thrombocytopenia

Infections

Complications (GVHD)

Clinical evidence of hemorrhage (e.g. petechial bleeding)

Fever above 38 °C

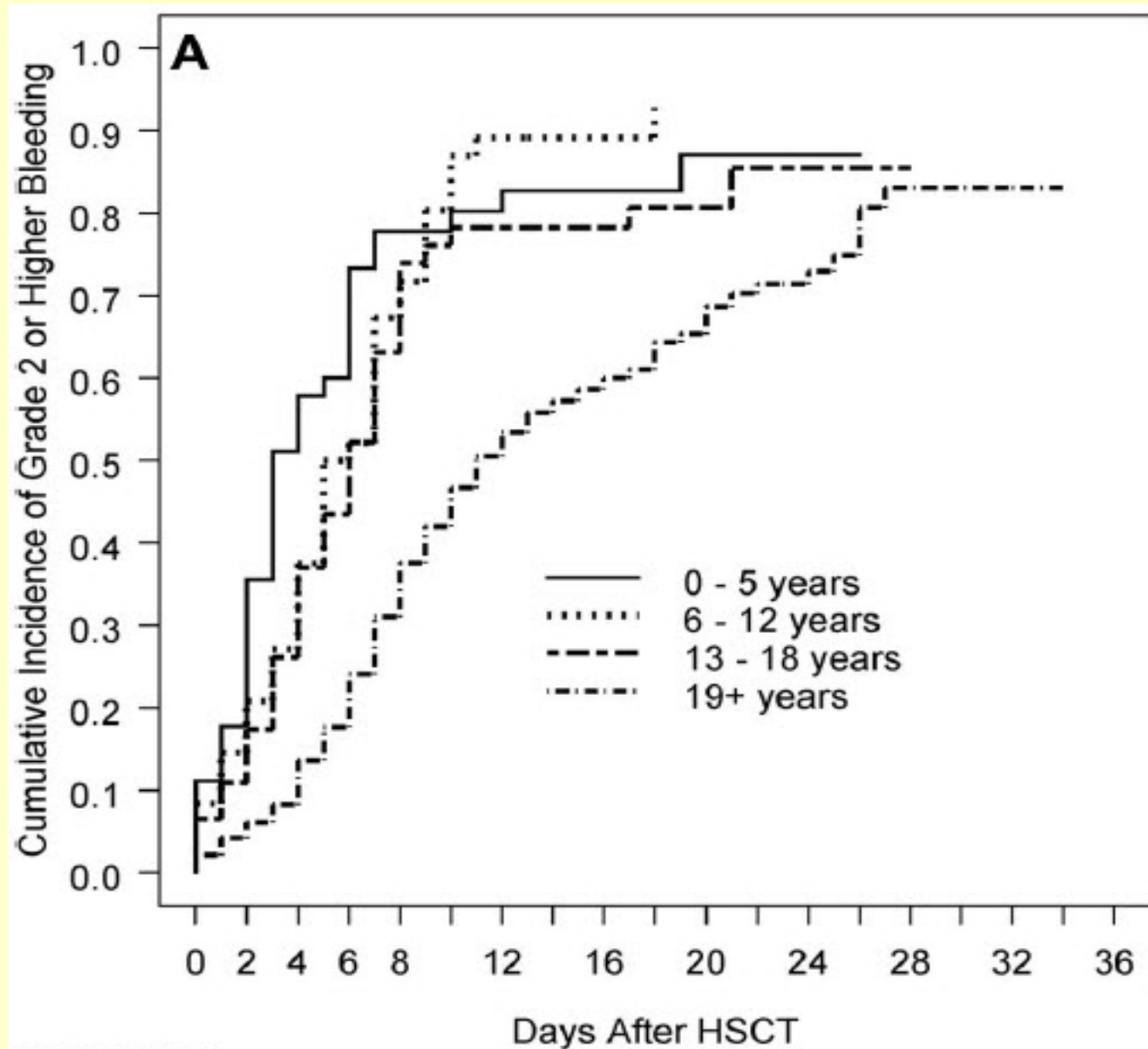
Leukocytosis

Plasmatic (pro-hemorrhagic) coagulation disorders

Sharp decline in platelet count

Pre-existing necrotic areas

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT



(Josephson CD et al. Blood 2012)

TROMBOCITOPENIA CRONICA DA DIMINUITA PRODUZIONE **LINEE GUIDA**

- Trasfusione profilattica se
PLT < 5.000/ μ L
- PLT < 10.000-20.000/ μ L se:
 - emorragia in atto o recente
 - febbre > 38°C
 - leucemia acuta
- PLT < 50.000/ μ L se emorragia in tumore solido necrotizzante

TRASFUSIONE MASSIVA

- Mantenere i livelli di PLT $> 50.000/\mu\text{L}$

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

- In fase acuta con sanguinamento, somministrare piastrine insieme con fattori della coagulazione

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

- Segnalazioni di peggioramento fatale associato con la trasfusione di PLT

TROMBOCITOPENIA (AUTO)IMMUNE

- Solo in caso di emorragia grave. Di solito sono necessarie grandi quantità di PLT
- Inefficace nella Porpora Post-Trasfusionale

INTERVENTI CHIRURGICI O BIOPSIA EPATICA

- $PLT > 50.000/\mu L$
- Per interventi in regioni critiche (cervello, occhio): $PLT > 100.000/\mu L$

TRASFUSIONE DI PIASTRINE PUNTI CONTROVERSI

- Soglia trasfusionale
- E' possibile evitare la trasfusione profilattica?
- Dose ottimale

TRASFUSIONE DI PIASTRINE SOGLIA TRASFUSIONALE

"No evidence to suggest a change from the current practice of a prophylactic platelet transfusion threshold of 10,000/ μ L unless there are other risk factors for haemorrhage (when a higher threshold is required)" (Brit J Haematol 2011;154:425-40)

"There is no scientific evidence of any benefit involved in administering platelets to prevent bleeding if platelet count exceeds 5,000/ μ L"
(Transfus Med Hemother 2009;36:372-82)

Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia

JÜRIG GMÜR JOHANNA BURGER URS SCHANZ JÖRG FEHR
ANDREAS SCHAFFNER

Lancet 1991, **338**: 1223–26.

A Restrictive Platelet Transfusion Policy Allowing Long-Term Support of Outpatients With Severe Aplastic Anemia

By Markus Sagmeister, Lic Oec, and Jürg Gmür

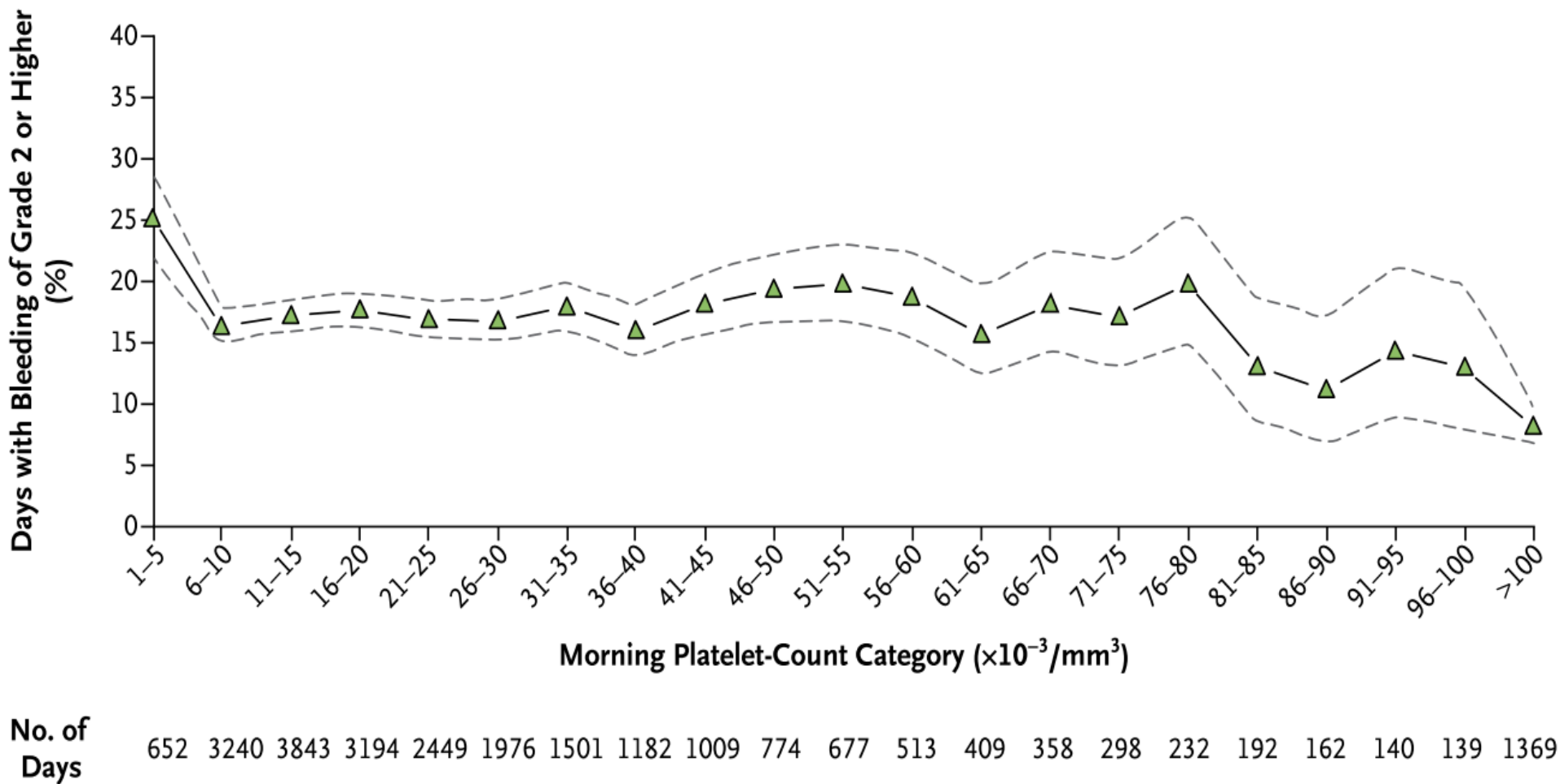
Blood, Vol 93, No 9 (May 1), 1999: pp 3124-3126

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT

TABLE I—PLATELET TRANSFUSION PROTOCOL

Morning platelet count ($\times 10^9/l$)	Prophylactic platelet transfusion on the same day indicated
0–5	In every case
6–10	In the presence of fresh minor haemorrhagic manifestations; body temperature $> 38.0^\circ\text{C}$
11–20	In the presence of coagulation disorders and/or heparin therapy; before bone-marrow biopsy or lumbar puncture.
> 20	In the presence and until control of major bleeding complications; before minor surgical procedures (other biopsies, central venous catheter insertion, arterial punctures).

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT



(Slichter SJ et al. N Engl J Med 2010;362:600-13)

SOGLIA A 5000 PLT/ μ L: CRITICHE

- Mancanza di potenza statistica per dimostrare differenze
- Violazioni del protocollo
- Scarsa accuratezza delle apparecchiature contaglobuli

TRASFUSIONE DI PIASTRINE PUNTI CONTROVERSI

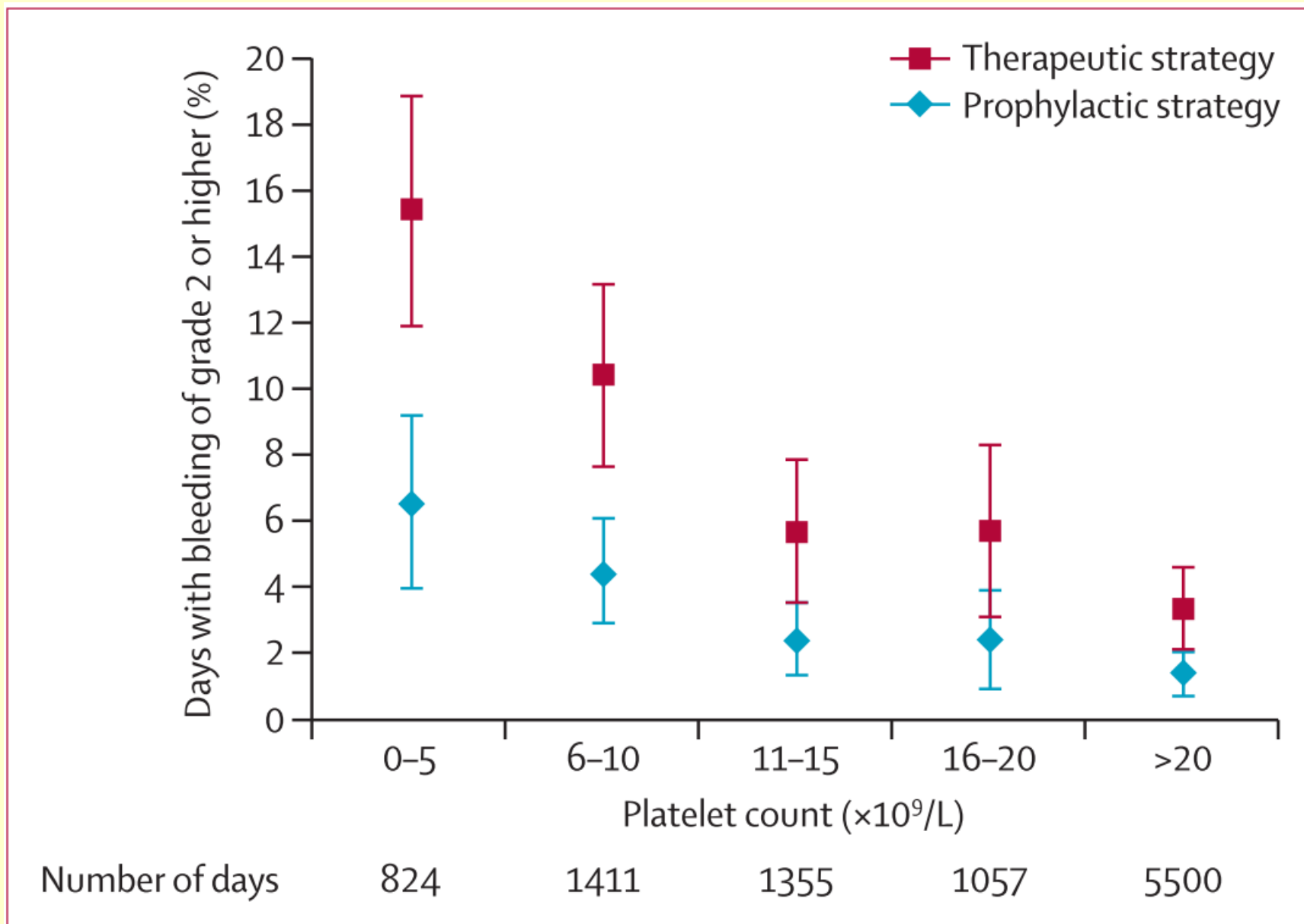
- Soglia trasfusionale
- E' possibile evitare la trasfusione profilattica?
- Dose ottimale

Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study

Hannes Wandt, Kerstin Schaefer-Eckart, Knut Wendelin, Bettina Pilz, Martin Wilhelm, Markus Thalheimer, Ulrich Mahlke, Anthony Ho, Markus Schaich, Michael Kramer, Martin Kaufmann, Lothar Leimer, Rainer Schwerdtfeger, Roland Conradi, Gottfried Dölken, Anne Klenner, Mathias Hänel, Regina Herbst, Christian Junghanss, Gerhard Ehninger, for the Study Alliance Leukemia

www.thelancet.com Published online August 7, 2012 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60689-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60689-8)

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT



(Wandt H et al. Lancet 2012; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60689-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60689-8))

Wandt H et al. Lancet 2012

CONCLUSIONI

- Trombocitopenia nel **trapianto di midollo autologo**: il rischio di emorragia grave non aumenta nel braccio terapeutico
- Trombocitopenia nella **leucemia mieloide acuta**: rischio aumentato di emorragia grado 4 non fatale

TRASFUSIONE DI PIASTRINE PUNTI CONTROVERSI

- Soglia trasfusionale
- E' possibile evitare la trasfusione profilattica?
- **Dose ottimale**

DOSE OTTIMALE

- Studio clinico randomizzato multicentrico
- $PLT \leq 10.000/\mu L$ a causa di trapianto o chemioterapia
- Tre regimi di trasfusione profilattica di piastrine
- Esito clinico primario: sanguinamento di grado ≥ 2
- 1272 pazienti analizzati

DOSE OTTIMALE

- Dose in rapporto 1:2:4
- Risultati:
 - Nessuna differenza nell'esito clinico primario
 - Intervallo trasfusionale in rapporto 1:2:3
 - Consumo totali di piastrine in rapporto 1:1,2:2,1

DOSE OTTIMALE CONCLUSIONI

- Buona parte del risparmio di PLT è vanificato dalla maggiore frequenza di trasfusioni
- In caso di carenza la dose trasfusionale usuale può essere dimezzata senza compromettere il risultato clinico
- Nei pazienti ambulatoriali allungare l'intervallo trasfusionale può essere vantaggioso

TRASFUSIONE DI PIASTRINE CONCLUSIONI

- Trasfusione profilattica: la decisione di trasfondere o meno si deve basare su una valutazione del rischio di emorragia e quest'ultimo non dipende unicamente dalla conta piastrinica
- Dosi dimezzate anche se più frequenti consentono un risparmio del 20% delle piastrine: occorre adeguare i nostri criteri produttivi

- Trasfusione di piastrine
- Trasfusione di plasma

TRASFUSIONE DI PLASMA LINEE GUIDA

Raccomandata solo in caso di associazione di:

- Emorragia o procedura a rischio emorragico
- Anomalia grave dell'emostasi (fibrinogeno <100 mg/dL e conta piastrinica $<50.000/\mu\text{L}$ oppure di TP (INR) o TTP $>1,5 - 1,8$ volte i valori normali)

In un paziente con coagulazione normale, la trasfusione profilattica di plasma non è mai indicata

TRASFUSIONE DI PLASMA LINEE GUIDA

- **Deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione** (solo in presenza di emorragia acuta ed assenza del concentrato specifico)
- **Coagulazione Intravascolare Disseminata:**
 - Rimuovere la causa
 - In presenza di sanguinamento e deficienza multifattoriale

TRASFUSIONE DI PLASMA LINEE GUIDA

FATT.	NOME	% DEL VALORE NORMALE NECESSARIA PER GARANTIRE L'EMOSTASI
I	Fibrinogeno	12-50
II	Protrombina	10-25
V	Fattore labile, proaccelerina	10-30
VII	Fattore stabile, proconvertina	>10
VIII	Fattore antiemofilico	30-40
IX	Fattore di Christmas, componente tromboplastinico plasmatico	15-40
X	Fattore di Stuart-Prower	10-40
XI	Precursore della tromboplastina plasmatica	20-30
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina	<5
AT III	Antitrombina terza	80-120

TRASFUSIONE DI PLASMA LINEE GUIDA

- **Deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione** (solo in presenza di emorragia acuta ed assenza del concentrato specifico)
- **Coagulazione Intravascolare Disseminata:**
 - Rimuovere la causa
 - In presenza di sanguinamento e deficienza multifattoriale

TRASFUSIONE DI PLASMA LINEE GUIDA

- **Porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica** (nello scambio plasmatico oppure come semplice trasfusione)
- **Emorragia acuta in epatopazienti** (solo in presenza di emorragia maggiore e TP (INR) e/o TTP di partenza $>1,6-1,8$ volte i valori normali)

TRASFUSIONE DI PLASMA LINEE GUIDA

- **Chirurgia in epatopazienti** (solo se TP (INR) e/o TTP di partenza $> 1,6-1,8$ volte i valori normali)
- **Trasfusione massiva** (1^a Unità di Plasma Fresco dopo 4 Unità di globuli rossi concentrati (GRC), 2^a dopo 7 Unità di GRC, 3^a dopo 10 Unità di GRC, poi 1 Unità di Plasma Fresco ogni 2 Unità di GRC)

TRASFUSIONE DI PLASMA LINEE GUIDA

- **Ipovolemia acuta** (quando è già stato somministrato il volume massimo di colloidi pro kg/die ed esiste il rischio/sospetto di CID)
- **Deficit di inibitore della C1 esterasi**
- **Immediato annullamento dell'effetto dei cumarinici**

TRASFUSIONE DI PLASMA LINEE GUIDA

- 1. In caso di emorragia potenzialmente a rischio di morte (INR oltre la soglia di rilevazione della macchina):**
 - Somministrare immediatamente 5 mg di vitamina K per infusione endovenosa lenta ed un concentrato di fattori II, IX, X più concentrato di fattore VII (se disponibile)
 - La dose di concentrato dovrebbe essere di 50 UI di fattore IX per chilo di peso corporeo
 - Se non è disponibile il concentrato, dovrebbe essere trasfuso Plasma Fresco (circa 1 L in un adulto) ma questo può essere meno efficace
- 2. In caso di emorragia meno severa tipo epistassi ed ematuria:**
 - Sospendere il cumarinico per 1 o più giorni e valutare se dare vitamina K 0.5-2.0 mg e.v.
- 3. INR >4-5 senza emorragia:**
 - Sospendere il cumarinico per 1 o 2 giorni; quindi rivalutare
- 4. Sanguinamento inatteso in presenza di livelli terapeutici corretti:**
 - Ricercare possibili cause sottostanti ignorate quali malattie renali o del canale alimentare

TRASFUSIONE MASSIVA

- Rapporto ottimale fra unità di globuli rossi e di plasma

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT

J Trauma. 2007 Oct;63(4):805-13.

The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital.

Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, Sebesta J, Jenkins D, Wade CE, Holcomb JB.

Abstract

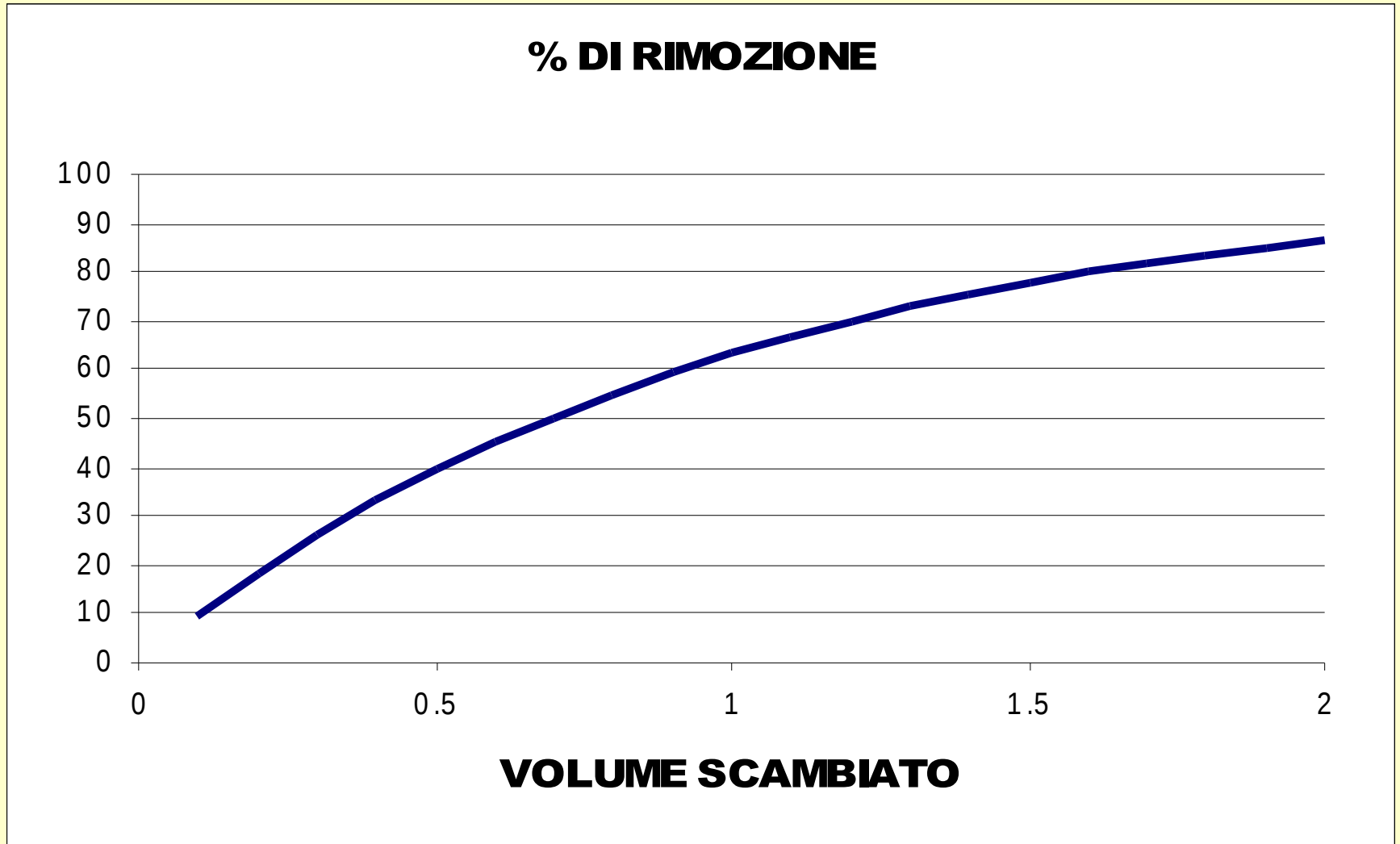
BACKGROUND: Patients with severe traumatic injuries often present with coagulopathy and require massive transfusion. The risk of death from hemorrhagic shock increases in this population. To treat the coagulopathy of trauma, some have suggested early, aggressive correction using a 1:1 ratio of plasma to red blood cell (RBC) units.

METHODS: We performed a retrospective chart review of 246 patients at a US Army combat support hospital, each of who received a massive transfusion (≥ 10 units of RBCs in 24 hours). Three groups of patients were constructed according to the plasma to RBC ratio transfused during massive transfusion. Mortality rates and the cause of death were compared among groups.

RESULTS: For the low ratio group the plasma to RBC median ratio was 1:8 (interquartile range, 0:12-1:5), for the medium ratio group, 1:2.5 (interquartile range, 1:3.0-1:2.3), and for the high ratio group, 1:1.4 (interquartile range, 1:1.7-1:1.2) ($p < 0.001$). Median Injury Severity Score (ISS) was 18 for all groups (interquartile range, 14-25). For low, medium, and high plasma to RBC ratios, overall mortality rates were 65%, 34%, and 19%, ($p < 0.001$); and hemorrhage mortality rates were 92.5%, 78%, and 37%, respectively, ($p < 0.001$). Upon logistic regression, plasma to RBC ratio was independently associated with survival (odds ratio 8.6, 95% confidence interval 2.1-35.2).

CONCLUSIONS: In patients with combat-related trauma requiring massive transfusion, a high 1:1.4 plasma to RBC ratio is independently associated with improved survival to hospital discharge, primarily by decreasing death from hemorrhage. For practical purposes, massive transfusion protocols should utilize a 1:1 ratio of plasma to RBCs for all patients who are hypocoagulable with traumatic injuries.

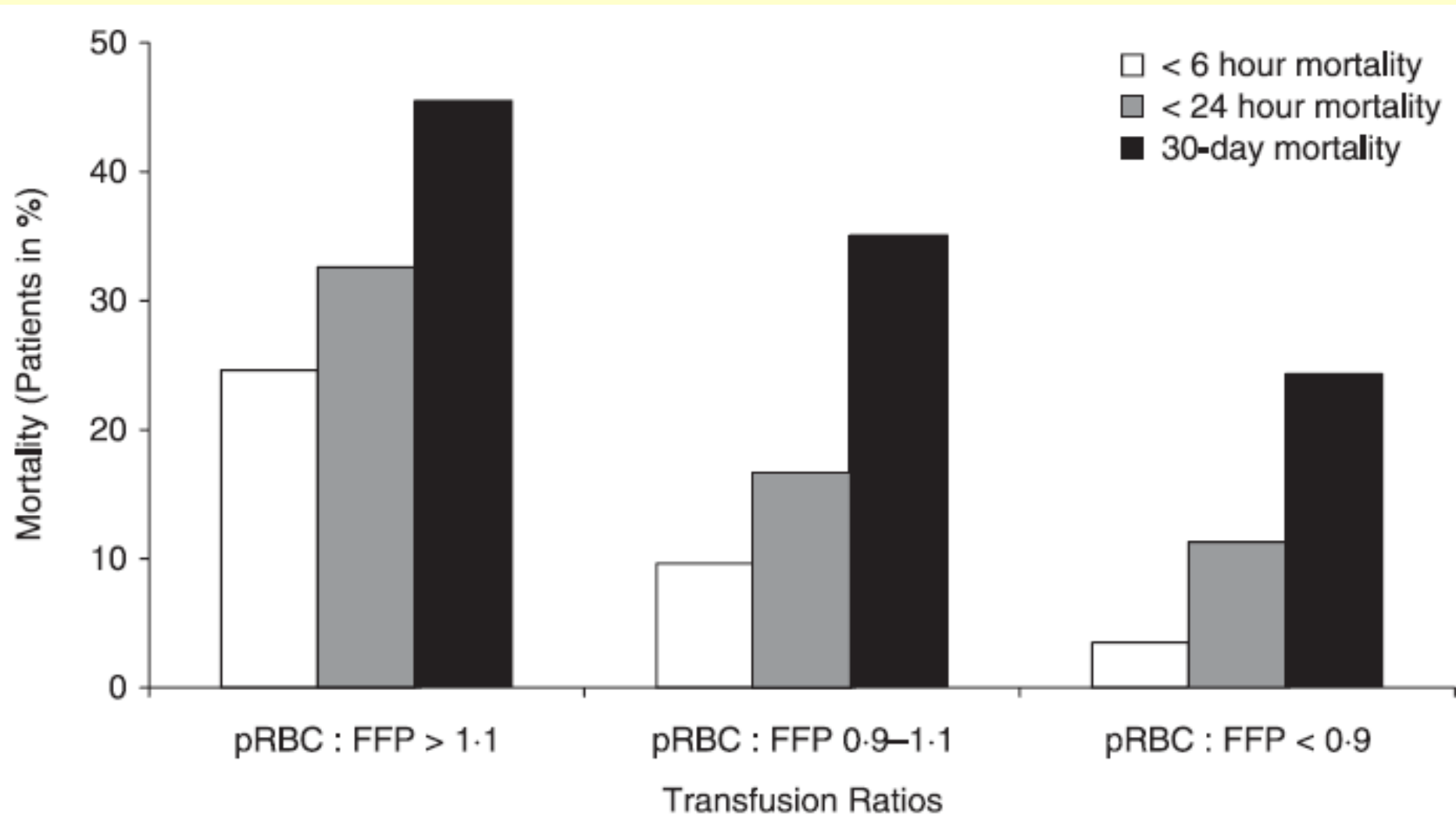
APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT



SCAMBIO PLASMATICO EFFETTO SUI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

- Scambio di plasma con soluzione di albumina: deplezione acuta
- Rapido riequilibrio di tutti i fattori della coagulazione salvo il fibrinogeno
- Lo scambio plasmatico intensivo è stato associato a fenomeni trombotici, non emorragici

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT



(Maegele M et al. Vox Sang 2008; 95:112-9)

Simulation of survivorship bias in observational studies on plasma to red blood cell ratios in massive transfusion for trauma

A. M.-H. Ho¹, P. W. Dion⁷, J. H. H. Yeung², G. M. Joynt¹, A. Lee¹, C. S. H. Ng³, A. Chang⁴, F. L. So⁵ and C. W. Cheung⁶

- Almeno parte dell'apparente vantaggio di un basso rapporto globuli rossi/plasma rilevato negli studi osservazionali è metodologicamente invalido
- L'effetto del sopravvissuto (*survivor bias*) è molto marcato e proporzionale alla differenza di tempo fra la trasfusione dei globuli rossi e del plasma

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT

J Trauma. 2009 Feb;66(2):358-62; discussion 362-4.

The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias?

Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G Jr, Melton SM, George RL, Reiff DA, Cross JM, Hubbard-Brown J, Rue LW 3rd, Kerby JD.

Section of Trauma, Burns, and Surgical Critical Care, Department of Surgery, University of Alabama-Birmingham, Birmingham, Alabama 35294, USA. cwsnyder@uab.edu

Abstract

BACKGROUND: Recent studies show an apparent survival advantage associated with the administration of higher cumulative ratios of fresh frozen plasma (FFP) to packed red blood cells (PRBC). It remains unclear how temporal factors and survival bias may influence these results. The objective of this study was to evaluate the temporal relationship between blood product ratios and mortality in massively transfused trauma patients.

METHODS: Patients requiring massive transfusion (>10 units of PRBC within 24 hours of admission) between 2005 and 2007 were identified (n = 134). In-hospital mortality was compared between patients receiving high (>1:2) versus low (<1:2) FFP:PRBC ratios with a regression model, using the FFP:PRBC ratio as a fixed value at 24 hours (method I) and as a time-varying covariate (method II).

RESULTS: The FFP:PRBC ratio for all patients was low early and increased over time. Sixty-eight percent of total blood products were given and 54% of deaths occurred during the first 6 hours. Using method I, patients receiving a high FFP:PRBC ratio (mean, 1:1.3) by 24 hours had a 63% lower risk of death (RR, 0.37; 95% CI, 0.22-0.64) compared with those receiving a low ratio (mean, 1:3.7). However, this association was no longer statistically significant (RR, 0.84; 95% CI, 0.47-1.50) when the timing of component product transfusion was taken into account (method II).

CONCLUSIONS: Similar to previous studies, an association between higher FFP:PRBC ratios at 24 hours and improved survival was observed. However, after adjustment for survival bias in the analysis, the association was no longer statistically significant. Prospective trials are necessary to evaluate whether hemostatic resuscitation is clinically beneficial.

APPROPRIATEZZA NELLA TRASFUSIONE DI PLASMA E PLT

J Trauma Acute Care Surg. 2012 Apr;72(4):936-42.

Coagulation management of bleeding trauma patients is changing in German trauma centers: an analysis from the trauma registry of the German Society for Trauma Surgery.

Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, Lendemans S, Flohé S, Hussmann B, Defosse JM, Probst C, Paffrath T, Bouillon B; Trauma Registry of DGU.

Department of Trauma and Orthopedic Surgery, University of Witten/Herdecke, Cologne-Merheim Medical Center, Ostmerheimerstr. 200, D-51109 Cologne, Germany. wafaisadea@kliniken-koeln.de

Abstract

BACKGROUND: Recent findings have emphasized the need for early and aggressive coagulation support in bleeding trauma patients. This study aimed to examine whether blood component transfusion and hemostatic drug administration during acute trauma care have changed in daily practice during the recent years.

METHODS: The multicenter trauma registry of the German Society for Trauma was retrospectively analyzed for primarily admitted patients older than 16 years with an Injury Severity Score ≥ 16 who had received at least five red blood cell (RBC) units between emergency room arrival and intensive care unit admission. Administration of fresh frozen plasma and platelet units has been documented since 2002, and use of hemostatic drugs since 2005.

RESULTS: From 2002 until 2009 ($n = 2,813$), the fresh frozen plasma:RBC ratio increased from 0.65 to 0.75 ($p = 0.02$) and the platelet:RBC ratio from 0.04 to 0.09 ($p < 0.0001$). A constant increase was also observed regarding the overall use of hemostatic drugs ($n = 1,811$; 2005-2009) as these were administered to 43.4% of the patients in 2005 and to 60.7% in 2009 ($p < 0.0001$). Especially, the administration of fibrinogen concentrate (2005: 17.0%, 2009: 45.6%; $p < 0.0001$) and recombinant factor VIIa (2005: 1.9%, 2009: 6.3%; $p = 0.04$) showed a marked increase. However, mortality rates remained unchanged during the 8-year study period.

CONCLUSIONS: The therapy of bleeding trauma patients has changed in Germany during the recent years toward more aggressive coagulation support. This development continues although grades of evidence are still low regarding most of the changes reported in our study. Randomized controlled trials are needed with respect to blood component therapy using predefined ratios and to the administration of hemostatic drugs commonly used for the severely injured.

Impact of Plasma Transfusion in Trauma Patients Who Do Not Require Massive Transfusion

Kenji Inaba, MD, FRCSC, FACS, Bernardino C Branco, MD, Peter Rhee, MD, FACS, Lorne H Blackbourne, MD, FACS, John B Holcomb, MD, FACS, Pedro GR Teixeira, MD, Ira Shulman, MD, Janice Nelson, MD, Demetrios Demetriades, MD, PhD, FACS

J Am Coll Surg 2010;210:957–965

CONCLUSIONS: For nonmassively transfused trauma patients, plasma administration was associated with a substantial increase in complications, in particular ARDS, with no improvement in survival. An increase in multiple organ dysfunction, pneumonia, and sepsis was likewise seen as increasing volumes of plasma were transfused. The optimal trigger for initiation of a protocol for aggressive plasma infusion warrants prospective evaluation. (J Am Coll Surg 2010;210:957–965. © 2010

Massive Transfusion Protocols: The Role of Aggressive Resuscitation Versus Product Ratio in Mortality Reduction

Daniel J Riskin, MD, MBA, Thomas C Tsai, BS, Loren Riskin, MD, Tina Hernandez-Boussard, PhD, MPH, Maryanne Purtill, MD, Paul M Maggio, MD, MBA, FACS, David A Spain, MD, FACS, Susan I Brundage, MD, MPH, FACS

- Confronto fra prima e dopo l'implementazione di un protocollo per la trasfusione massiva (rapporto RBC/plasma 1,5:1; disponibilità più rapida degli emocomponenti)
- Risultati:
 - Mortalità da 45% a 19%
 - Tempo medio per la disponibilità di RBC compatibili: da 115 a 71 minuti
 - Rapporto RBC/plasma invariato

RAPPORTO GLOBULI ROSSI/PLASMA

- Un basso rapporto globuli rossi/plasma potrebbe essere indice di minore gravità delle condizioni cliniche (*survivor bias*)
- Non è facile effettuare studi clinici prospettici in questo campo
- Solo l'1% dei pazienti traumatizzati in campo civile richiede una trasfusione massiva
- In pazienti traumatizzati non trasfusi massivamente la trasfusione di plasma non migliora la sopravvivenza e aumenta le complicanze
- La rapida disponibilità di emocomponenti è probabilmente uno dei fattori più importanti per la sopravvivenza del paziente

TRASFUSIONE DI PLASMA CONCLUSIONI

- La base evidenziale del concetto di "rianimazione emostatica" è molto debole
- Il problema del rapporto ottimale fra globuli rossi e plasma non sarà risolto rapidamente
- Allo stato attuale, il migliore interesse del paziente si persegue trasfondendo a ragion veduta e non sulla base di una formula standard